

Lupus eritematoso ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (AAN), anti ADN, anti RNP, anti Sm

Aniusky Brazón¹
aniuskybrazon@gmail.com

Jennifer Frias¹
jennimed@hotmail.com

Nieves González¹
gonzaleznm@gmail.com

Ricardo Pérez-Alfonzo¹
perezalfonzo.ricardo@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3661-0885>

¹Instituto de Biomedicina "Dr Jacinto Convit", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. Sus manifestaciones pueden ser muy variadas y afectar prácticamente la totalidad de los tejidos y órganos. Se ha podido comprobar la existencia de distintos subgrupos clínico-biológicos dentro de la misma enfermedad, que dependen de la edad de inicio, sexo, número de órganos o grado de afectación orgánica, presencia de enfermedad autoinmune asociada, positividad de determinados anticuerpos, cambios hormonales como pubertad o embarazo y la asociación con eventos estresantes cruciales en la vida de los pacientes. Los factores genéticos confieren una predisposición al desarrollo del Lupus eritematoso sistémico (LES), causando una respuesta inmune aberrada. También cambios epigenéticos: fumadores, medicamentos, exposición a la luz ultravioleta, que se superponen a factores genéticos produciendo cambios en personas susceptibles. El diagnóstico clínico debe ser necesariamente apoyado por diversas pruebas de laboratorio, principalmente los auto anticuerpos (auto Ac), como el anticuerpo antinuclear (AAN), anti ADN. .

Palabras Clave: lupus; autoinmunidad; anticuerpos antinucleares; epigenética; enfermedad sistémica.

LUPUS ERYTHEMATOSUS ANTINUCLEAR ANTIBODIES ANA, ANTI DNA, ANTI RNP, ANTI Sm

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is the prototype of systemic autoimmune disease. The manifestations can be very varied and affect practically all the tissues and organs. It has been possible to verify the existence of different clinical-biological subgroups within the same disease, which depends on the age of onset, sex, number of organs and degree of organic involvement, presence of associated autoimmune disease, positive of certain antibodies or hormonal changes such as puberty or pregnancy and the association with crucial stressful events in the lives of patients. Genetic factors confer a predisposition to the development of systemic Lupus erythematosus (SLE), causing an aberrated

immune response, also epigenetic changes: smokers, medications, exposure to ultraviolet light that overlap with genetic factors causing changes in susceptible people. The clinical diagnosis must necessarily be supported by various laboratory tests, mainly auto antibodies (auto Ab), such as anti-nuclear antibody (ANA), anti DNA.

Keywords: lupus; autoimmunity; antinuclear antibodies; epigenetic; systemic disease.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son un grupo complejo y heterogéneo de patologías, resultado de la interacción entre factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y medioambientales. Cerca del 5% de la población mundial se ve afectada por enfermedades autoinmunes órgano-específicas y sistémicas (Lleo *et al.*, 2010).

Basados en diferentes modelos de predictibilidad, la presencia de un determinado auto Ac en un individuo posee un rol importante en la evolución de las diferentes enfermedades autoinmunes (Lleo *et al.*, 2010; Tobón *et al.*, 2012)

La Consulta de Lupus Eritematoso LE y otras enfermedades del tejido conectivo del Instituto de Biomedicina Dr Jacinto Convit - Hospital Vargas de Caracas, fue creada en el año 1989, con el fin de cubrir una necesidad de nuestros pacientes en el estudio, diagnóstico y tratamiento de las diversas colagenopatías. Entendiendo la complejidad de este universo de enfermedades autoinmunes, se plantea la necesidad de constituir un equipo de especialistas multidisciplinario incluyendo a la Dermatología, Medicina Interna e Inmunología. Sumando progresivamente especialistas en Patología Bucal. En la actualidad se controlan en esta consulta alrededor de 400 pacientes con un franco predominio en el género femenino de 6:1.

Ante la sospecha diagnóstica de LE sistémico (LES) debe realizarse en todos los pacientes: una historia clínica y exploración física completa. Analítica general: VSG, hemograma completo, bioquímica estándar (glucosa, creatinina, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, GOT, GTP, GGT, FA, bilirrubina, LDH, CPK, proteínas, albumina, sodio, potasio, calcio y fosforo, pruebas de coagulación (PT, PTT) sedimento urinario y proteinuria en 24 h. La

determinación de anticuerpos antifosfolípidicos: VDRL, anticuerpos anticardiolipinas (AAC), anti β 2 glicoproteína I, se indica en pacientes con alta sospecha de síndrome antifosfolípido (con clínica característica de trombosis y abortos espontáneos a repetición).

El perfil inmunológico básico realizado en nuestros pacientes consiste en: anticuerpos antinucleares (AAN), anticuerpos anti-ADN, anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo anti-ENA: Sm, RNP, Ro, La, fracciones C3, C4 y CH50 del complemento y determinación de factor reumatoide.

Los auto Ac encontrados en las enfermedades autoinmunes son el resultado de errores en los mecanismos de regulación o de un aumento considerable en los autoantígenos por alteración en los mismos mecanismos. Dentro del gran abanico de auto Ac estudiados, en la práctica clínica estos tienen un importante rol como marcadores de autoinmunidad y de diagnóstico. De este grupo de pruebas, muy pocas son indicadores de actividad del LES. Como lo son los anticuerpos anti-ADN de cadena doble (ADNcd) (Aggarwal, 2014).

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (AAN)

Se presentan en el suero de pacientes con enfermedades de origen inmunológico, como LES, síndrome de Sjögren (SS), esclerodermia sistémica progresiva (ESP) y polimiositis (PM). Hargraves y colaboradores, en 1948, describieron en la médula ósea de una paciente con LE, la *célula LE* y su relación con el LES. 10 años más tarde Kunkel, demuestra que la presencia del fenómeno LE era debida a la interacción de factores séricos, anticuerpos y determinados elementos nucleares antigénicos como el ADN (Fernández *et al.*, 1976; Fong *et al.*, 1989).

La detección de las *células LE* fue durante mucho tiempo una prueba utilizada para confirmar el diagnóstico de LES. Sin embargo, años después, se demostró su baja especificidad, ya que pueden estar presentes en pacientes con artritis reumatoide (25%), SS (15–20%), cirrosis hepática (33%), hepatitis crónica activa (50–70%) y en otras enfermedades como miastenia gravis y púrpura trombocitopénica idiopática (1–2%). Friou y colaboradores utilizaron la

inmunofluorescencia indirecta (IFI) para la identificación clásica de AAN, lo que inició una nueva era de correlaciones clínico-serológica en las enfermedades sistémicas autoinmunitarias como el LES (Bologna *et al.*, 2004).

La presencia de AAN puede ser detectada en diferentes enfermedades autoinmunes, así como también en personas sanas. Sin embargo, el grupo donde han alcanzado más significación, tanto por su mayor porcentaje de positividad como por sus implicaciones clínicas es en las enfermedades sistémicas autoinmunes del tejido conectivo y en particular en el LES, la esclerodermia, las miopatías inflamatorias idiopáticas, el SS y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).

Detección y significado de los AAN

La detección de los AAN identifica anticuerpos presentes en el suero, que se unen a autoantígenos del núcleo de las células de los mamíferos. Las técnicas actualmente utilizadas, en la mayoría de los laboratorios clínicos, usan como sustrato líneas de células tumorales humanas, las Hep-2. Los auto Ac se detectan mediante anti-suero conjugado con fluorocromo específico contra la inmunoglobulina humana (el anticuerpo) que se une al núcleo de las células, el sustrato. Las técnicas iniciales utilizaban las células de roedores, desconociéndose para ese momento que el núcleo de éstas carece de algunos de los autoantígenos presentes en el de las células humanas. Como consecuencia, algunos de los sueros de pacientes con LES, especialmente los que contenían auto AC anti-Ro, eran negativos en las pruebas de AAN al utilizar células de roedores. En la actualidad, usando como sustrato líneas de células humanas tumorales como Hep-2, sólo el 1-2% de los pacientes con LES tienen falsos negativos de AAN (Bologna *et al.*, 2004).

La identificación de los AAN se utiliza para el diagnóstico de LES, siendo la sensibilidad del 98% y la especificidad del 90%. Sin embargo, en individuos no seleccionados, el valor predictivo positivo es del 30-40%, mientras que el valor predictivo negativo es > 99%. Aproximadamente dos tercios de los AAN positivos que se ven en la población general no se

asocian a LES y sólo un porcentaje bajo de personas con AAN negativos padecerá LES.

La presencia aislada de AAN, sin manifestaciones clínicas acompañantes no puede utilizarse como criterio diagnóstico, sólo indica la necesidad de un seguimiento estricto del paciente (Pisetsky, 2019).

Valores de AAN “normales” frente a “anormales”

El título de AAN que se considera anormal, varía considerablemente según el método que se use para realizar e interpretar la prueba. Los equipos comerciales más utilizados actualmente en los laboratorios consideran positivos (anormal) los títulos de 1:40 o 1:80 (intentando conseguir de esta manera una alta sensibilidad a la hora de detectar enfermedades autoinmunes). Sin embargo, con estos cortes tan bajos se generan muchos resultados positivos sin significado clínico. Numerosos estudios han comparado los valores presentados por una población con LES con los de un grupo control y han demostrado que un título de 1:160, utilizando como sustrato una línea de células tumorales humanas, tiene poca utilidad. Algunos individuos sanos pueden presentar niveles “anormales” de AAN.

Aproximadamente el 5% de los individuos y jóvenes sanos presentan un título igual o mayor de 1:80. Los títulos de AAN superiores a 1:80 se consideran como un resultado positivo. Títulos altos ($\geq 1:640$) son sugestivos de LES. La solicitud de la prueba se debe sustentar con la sospecha clínica. Los AAN, por si solos, no deben usarse como prueba de cribado de las colagenopatías. En los pacientes con sintomatología autoinmune poco definida, los AAN positivos no constituyen un elemento decisivo para el diagnóstico (Pisetsky, 2019).

Significado clínico de los patrones de IF de los AAN

La positividad de los AAN se manifiesta con diferentes patrones de IF nuclear, como son: homogéneo o difuso, periférico o en reborde, nucleolar, centromérico y moteado (Bologna *et al.*, 2004).

- **Patrón homogéneo:** se caracteriza por una tinción

homogénea en el núcleo, cuya intensidad puede variar dependiendo de la concentración de los anticuerpos presentes en el suero (Bologna *et al.*, 2004).

- **Patrón de AAN periférico (en reborde):** Con tinción regular alrededor del núcleo, sugiere la presencia de anticuerpos contra el ADNcd, indicativos de LES (Bologna *et al.*, 2004).

- **Patrón de fluorescencia nuclear centromérico:** específico de los anticuerpos que se unen a los componentes de polipéptidos de los centrómeros cromosómicos por ejemplo CENP-B. Estos anticuerpos se producen sobre todo en los pacientes con esclerodermia sistémica (Bologna *et al.*, 2004).

- **Patrón nucleolar:** se encuentra en auto Acs contra moléculas procesadoras de ARN ribosomal como la fibrilarina, y puede asociarse a la presencia de esclerodermia (Bologna *et al.*, 2004).

- **Patrón moteado a título alto:** sugiere la presencia de auto Ac contra la ribonucleoproteína (RNPU1) presente en la superposición de enfermedades autoinmunitarias del tejido conectivo como ocurre en la EMTC. También se asocian a auto Acs anti-ENA (Ro/SSA, La/SSB, Sm, RNP, Scl-70 y Mi-2) (Bologna *et al.*, 2004).

Técnicas utilizadas para la detección de auto Ac

En el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes la detección de auto Acs es de gran utilidad, permitiendo identificar por variadas técnicas los diversos antígenos específicos reconocidos. Este tipo de técnicas han evolucionado de manera importante en las últimas décadas, desarrollándose cada vez pruebas con mayor especificidad y sensibilidad (Hernández *et al.*, 2009).

Entre las técnicas más utilizadas se encuentran:

- **IFI:** técnica de primera elección para detectar AAN, se basa en el reconocimiento de los anticuerpos que reconocen estructuras antigénicas celulares nativas. Su sensibilidad y especificidad hacen que sea altamente adecuada, constituyendo una prueba con bastante solidez diagnóstica. Se realiza sobre cortes congelados de hígado o riñón de rata o monocapas de

células tumorales mantenidas en cultivo (HEP-2). La diferencia entre estos dos tipos de sustratos antigénicos radica en la cantidad de antígenos nucleares que tienen y por consiguiente la posibilidad de detectar o no un anticuerpo en el suero del paciente con enfermedad autoinmune (Cabiedes *et al.*, 2010).

- **ELISA:** técnica utilizada para la identificación o confirmación de los anticuerpos AAN presentes en los pacientes con enfermedades autoinmunes. Se utiliza la técnica de ELISA indirecta, con el reconocimiento de los anticuerpos específicos presentes en las muestras de los pacientes, mediante un anticuerpo dirigido contra la región Fc humana de cualquier isotipo (IgG, IgM o IgA). Los anticuerpos anti-Fc están unidos a enzimas como la peroxidasa. Los antígenos utilizados en las placas de ELISA pueden ser nativos, recombinantes o sintéticos. La técnica puede ser cualitativa o cuantitativa si se requiere conocer la cantidad de anticuerpos presentes en las muestras (Cabiedes *et al.*, 2010).

- **Electroinmunotransferencia (EIT) o Western blot:** es una técnica con múltiples usos; entre ellos la detección de actividad contra componentes celulares. Es altamente sensible y específica y su uso está enfocado principalmente a investigación, debido a su costo, tiempo de preparación del ensayo, tiempo de desarrollo y número de muestras que se pueden correr al mismo tiempo. Sin embargo, recientemente algunas compañías están comercializando equipos para uso en laboratorios de diagnóstico. La detección de AAN mediante EIT permite identificar una gran cantidad de autoantígenos. Existen auto Ac que reconocen solo la forma nativa de las proteínas del centrómero en células HEP-2 y no las formas desnaturalizadas o modificadas obtenidas con frecuencia en la EIT. Lo cual confirma que existen anticuerpos que reconocen epítomos conformacionales de los antígenos (Cabiedes *et al.*, 2010).

- **Microinmunoensayos enzimáticos y técnicas luminométricas de detección múltiple (tecnología de perfil multi-analítico xMAP):** son otras técnicas que se están empleando actualmente para la detección de AAN. Son capaces de detectar múltiples antígenos en un sólo ensayo (Cabiedes *et al.*, 2010).

Importancia clínica de los AAN y otros auto Ac específicos en pacientes con LES

Los AAN forman parte junto con otros auto Ac, de los criterios diagnósticos para la clasificación de LES de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), el Colegio Americano de Reumatología (ACR) (Aringer *et al.*, 2019) y las Clínicas Internacionales Colaboradoras de Lupus Sistémico (SLICC) del 2012 (Tan *et al.*, 1982; Yu *et al.*, 2014).

Los títulos de AAN no están correlacionados con la actividad y la gravedad de la enfermedad. La mayoría de los auto Ac sirven para diagnosticar una enfermedad autoinmune. Por ejemplo, los anti-Sm son muy específicos de LES y por tanto de considerable utilidad para su diagnóstico. Sin embargo, su presencia no guarda relación con la actividad de la enfermedad y tampoco tiene sentido hacer determinaciones frecuentes de los títulos de AAN para monitorizar la actividad. La presencia de algunos auto Acs ayudan en el diagnóstico, actividad y seguimiento de la enfermedad como los anti-ADNcd. (Bologna *et al.*, 2004; Rodsaward *et al.*, 2019).

Anticuerpos anti-ADNcd

Los anticuerpos anti-ADN son inmunoglobulinas dirigidas contra el ADN puro o en complejo con proteínas como las histonas. Constituyen un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas que tienen distintas especificidades, y se clasifican en anti-ADN de cadena simple (anti-ADNcs) y anti-ADNcd (Rodsaward *et al.*, 2019).

Los anticuerpos anti-ADNcd tienen mucha importancia, su elevación se correlaciona positivamente con la actividad de LES (especialmente cuando se asocian a la disminución de los niveles de complemento) y pueden reflejar un mayor riesgo de padecer nefritis lúpica (Aggarwal *et al.*, 2014; Bologna *et al.*, 2004; Mendez *et al.*, 2018).

Las técnicas de identificación de los anticuerpos anti-ADN más utilizadas son la IFI utilizando el organismo flagelado *Crithidia lucillae* como sustrato, ensayo que se fundamenta en el reconocimiento de los anticuerpos que reaccionan contra el ADNn de la mitocondria gigante

(Cinetoplasto) del parásito *Crithidia lucillae* (CLIFT). Esta técnica tiene alta especificidad aunque baja sensibilidad y confirma el diagnóstico de LES (Smeenk *et al.*, 1991; Bizzarro *et al.*, 2012).

Inmunoprecipitación de FARR o radioinmunoanálisis (RIA) Y ELISA

La inmunoprecipitación de FARR usada también para detectar anticuerpos anti ADN, se basa en la capacidad del anticuerpo para unirse al antígeno marcado con un isótopo radioactivo. Se incubaba el ADN marcado con el suero del paciente y se forman complejos ADN-anti-ADN y se precipitan dichos complejos con sulfato de amonio (FARR clásico) o con polietilenglicol (FARR modificado). El marcado con isótopos permite cuantificar el anticuerpo unido (Bologna *et al.*, 2004; Méndez *et al.*, 2018).

La utilidad clínica del anti-ADNcd se fundamenta en el apoyo diagnóstico frente a un paciente con sospecha de LES, como método de seguimiento o como marcador de futuras recaídas de la enfermedad. Por lo anterior, un paciente con sospecha de LES y con un resultado de AAN positivo requiere de una prueba de especificidad en el que se evalúen anticuerpos anti-ADNcd, los cuales pueden estar presentes en el 60-83% de los pacientes con LES y la asociación de la actividad de la enfermedad, con la nefritis lúpica, compromiso hepático o neurológico. Los anticuerpos anti-ADNcd tienen una gran importancia en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con LES dada su alta especificidad (>95%) (Méndez *et al.*, 2018).

Anticuerpos anti-NUCLEOSOMAS (anti-NUC)

Los anticuerpos anti-NUC son autoanticuerpos dirigidos contra epítomos de histona expuestos en la cromatina, contra ADNcd y contra epítomos conformacionales creados por la interacción entre ADN de doble cadena e histonas. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-NUC representan un excelente marcador serológico para el diagnóstico de LES. Los anticuerpos Anti-NUC juegan un papel importante en la patogénesis del LES, especialmente en el desarrollo de nefritis. Representan un rol

fundamental en el desarrollo de lesiones renales al mediar la unión de los auto Ac a la membrana basal. El método usado para la medición de estos anticuerpos es ELISA (Bizzarro *et al.*, 2012; Saigal *et al.*, 2013).

A pesar de que los anti-ADNcd son los mejores estudiados y usados para el diagnóstico y correlación con la actividad de LES, se ha sugerido que los anti-NUC son tan buenos o mejores que los anti-ADNcd para diagnosticar LES por su mayor sensibilidad y valor pronóstico (Bizzarro *et al.*, 2012; Saigal *et al.*, 2013).

Anticuerpos anti -ribonucleoproteínas anti-RNP / anti Sm

Los anticuerpos contra antígenos RNP y anti Sm reconocen proteínas que se asocian con una o dos moléculas distintas de ARN para formar ribonucleoproteínas nucleares pequeñas de RNP (snRNP). Los anticuerpos anti-RNP reaccionan con proteínas (70 KD, A, C) que están asociadas con el U1-ARN y forman U1snRNP. Los anticuerpos anti-RNP están dirigidos hacia epítomos tanto discontinuos como lineales que están contenidos en la secuencia de las proteínas (70 KD, A y C), mientras que los anticuerpos anti-Sm reaccionan predominantemente con proteínas (B', B y D) (Migliorini *et al.*, 2005).

Los ensayos para detectar anticuerpos anti-RNP son: contrainmunolectroforesis (CIE), inmunotransferencia y ELISA. Los anti-RNP son detectables en 25 a 47% de los pacientes con LES. Los títulos altos de anticuerpos anti-RNP son diagnósticos de EMTC, especialmente cuando se ha descartado la presencia de algún otro auto Ac. La medición de los anticuerpos anti-RNP es más importante en el diagnóstico de LES que en el seguimiento de los pacientes. Los anti-RNP son frecuentes en pacientes con el fenómeno de Raynaud y esclerodermia (Bizzarro *et al.*, 2012; Migliorini *et al.*, 2005).

Los anticuerpos Anti Sm (anti-Smith) y RNP están muy relacionados. El anticuerpo anti-Sm es una inmunoglobulina dirigida contra snRNP que forman parte del espliceosoma (complejo multiproteico encargado del empalme del ARN). Este es el anticuerpo más específico para LES, con una

especificidad cercana al 97%. Sin embargo, solo son detectables en el 25-30% de los pacientes con esta enfermedad, por lo que su ausencia no descarta la misma. Casi siempre se asocian con anti-RNP y en los pocos casos en los que se detecta inicialmente solo anti-Sm, el anti-RNP se desarrolla más tarde en el curso de la enfermedad. Por su alta especificidad en Lupus, está incluido dentro de los criterios de SLICC y del ACR. En la mayoría de los casos estos anticuerpos se encuentran positivos junto con los anti-RNP (Migliorini *et al.*, 2005).

Inicialmente se creía que los anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B) reaccionaban exclusivamente contra las ribonucleoproteínas (RNP) citoplasmáticas y se denominaron auto Ac citoplasmáticos. Sin embargo, se ha demostrado que éstos reaccionan con proteínas presentes en las RNP del citoplasma humano (RNPhY) que se encuentran también en el núcleo. Las proteínas Ro y La son antígenos relacionados, que virtualmente están presentes en las mismas partículas de RNP. Por tanto, una respuesta autoinmunitaria contra uno de éstos, con frecuencia afectará también al otro. Esto explica que cuando un individuo desarrolla uno de estos auto Ac, es frecuente que el otro también esté presente. Los anti-Ro pueden aparecer aisladamente; sin embargo, es poco frecuente que los anti-La aparezcan sin que haya un anti-Ro positivo (Bolognia *et al.*, 2004).

Anticuerpo anti-Scl 70 o Ac antitopoisomerasa I

Son proteínas cromosómicas, caracterizadas por estar dirigidos contra una proteína nuclear no histona de 70 KD. Producen un patrón nucleolar o moteado fino mediante la medición de AAN por IFI. Su importancia clínica radica en encontrarse en pacientes con esclerosis sistémicas en sus formas difusas en un 40-64%. Ha sido asociado a otras manifestaciones con mayor prevalencia como fibrosis pulmonar y síntomas intestinales. Este anticuerpo está asociado a mal pronóstico y mayor mortalidad debido a insuficiencia cardíaca derecha secundaria a fibrosis pulmonar y enfermedad intersticial pulmonar (Méndez *et al.*, 2018).

AAN/LES inducido por fármacos

Numerosos fármacos son capaces de desencadenar la producción de AAN y LES. En esta lista creciente, destacan: procainamida, hidralacina, isoniacida, clorpromacina, fenitoína, metildopa, minociclina. Los pacientes con LES inducido por fármacos raramente presentan manifestaciones cutáneas específicas de lupus, predominando las manifestaciones clínicas musculoesqueléticas (artritis, artralgiás, mialgias) y la serositis (pleuritis, pericarditis). La afección de la piel se ve con menor frecuencia que en el LES clásico. Los anticuerpos anti-histonas son un marcador serológico de los AAN inducidos por fármacos y la forma clásica de LES inducido por fármacos. Otros fármacos como hidroclorotiazida, diltiazem, griseofulvina, terbinafina, son capaces de desencadenar la producción de auto AC anti-Ro y lesiones cutáneas de lupus eritematoso cutáneo subagudo (Bologna *et al.*, 2004).

CONCLUSIONES

Los AAN son inmunoglobulinas que reconocen componentes autólogos del núcleo y del citoplasma de la célula. La determinación de AAN mediante IFI es la principal prueba cuando se sospecha de enfermedades autoinmunes. La presencia de AAN puede no ser autoinmune, también pueden ser naturales o infecciosos. La definición de los diferentes patrones de AAN, por IFI con células HEP-2 debe incluir el análisis de células en interfase y células en división. Los patrones más frecuentes en LES son periférico y homogéneo.

Los parámetros a tomar en cuenta en la lectura de los resultados de la IFI son: positividad de los AAN, titulación y patrón. La determinación de los AAN tiene una finalidad diagnóstica y pronóstica. Los Ac anti-ADNcd son los únicos útiles para monitorizar la actividad del LES. El anticuerpo anti-Sm es altamente específico para el LES. La ausencia del mismo no excluye la enfermedad.

REFERENCIAS

AGGARWAL A. (2014). "Role of autoantibody testing". *Best Pract Res Clin Rheumatol* 28: 907-920.

- ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, BRINKS R, MOSCA M, RAMSEY R, SMOLEN J. (2019). "2019 European league against rheumatism/american college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus". *Arthritis Rheumatol* 71: 1400-1412.
- BIZZARRO N, VILLALTA D, GIAVARINA D, TOZZOLI R. (2012). "Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and study of metanalysis". *Autoimmun Rev* 12: 97-106.
- BOLOGNIA J, JORITZZO J, RAPINI R. (2004). "Dermatología". *Editorial Elsevier; 1era Edición; Volumen I, Madrid, España.*
- CABIEDES J, NUÑEZ CA. (2010). "Anticuerpos antinucleares". *Reumatol Clin* 4: 224-230.
- FERNÁNDEZ F, MATTIOLI M. (1976). "Antinuclear antibodies (ANA): immunologic and clinical significance". *Semin Arthritis Rheum* 6:83-124.
- FONG K, BOEY M, HOWE H, FENG P. (1989). "Antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus". *Med J Malaysia* 44:151-155.
- HERNÁNDEZ DF, CABIEDES J. (2009). "Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes". *Reumatol Clin* 6: 173-177.
- LLEO A, INVERNIZZI P, GAO B, PODDA ME, GERSHWIN M. (2010). "Definition of human autoimmunity-autoantibodies versus autoimmune disease". *Autoimmun Rev* 9: 259-266.
- MENDEZ T, OCHOA L, POSSO I, ORTIZ E, NARANJO J, TOBÓN G. (2018). "Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas". *Rev Colomb Reumatol* 16: 112-125.
- MIGLIORINI P, BALDINI C, ROCCHI V, BOMBARDIERI S, (2005). "Anti-Sm and anti-RNP antibodies". *Autoimmunity* 38: 47-54.
- PISETSKY DS. (2019). "Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus". *J Autoimmunity* 110: 1-10.
- RODSAWARD P, CHOTTAWORNSAK N, SUWANCHOTE S, RACHYON M, DEEKAJORNDECH, WRIGHT HL, EDWARDS SW, BERESFORD MW, RERKNIMITR P, CHIEWCHENGCHOL D. (2019). "The clinical significance of antinuclear antibodies and specific autoantibodies in juvenile and adult systemic lupus erythematosus patients". *Asian Pac J Allergy Immunol* 1: 1-7.
- SAIGAL R, GOYAL L, AGRAWAL A, MEHTA A, MITTAL P, YADAV RN, MEENA PD, WADHVANI D. (2013). "Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker and its comparison with anti-dsDNA antibody". *J Assoc Physicians India* 61: 372-377.
- SMEENK R, VAN DER H, BRINKMAN K, TERMAAT R, BERDEN J, SWAAK A. (1991). "Anti-dsDNA: choice of assay in relation to clinical value". *Rheumatol Int* 11: 101-107.
- TAN M, COHEN A, FRIES J, MASI A, MCSHANE D, ROTHFIELD N, SCHALLER J, TALAL N, WINCHESTER R. (1982). "The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus". *Arthritis Rheumatol* 25: 1271-1277.
- TOBÓN GJ, PERS JO, CAÑAS CA, ROJAS A, YOUINOU P, ANAYA JM. (2012). "Are autoimmune diseases predictable?". *Autoimmun Rev* 11: 259-66.
- YU C, GERSHWIN ME, CHANG C. (2014). "Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus". *J Autoimmunity* 48-49: 10-13.