



Artículo de revisión

Anticuerpos anti-DFS70: un nuevo autoanticuerpo útil en la exclusión de patologías autoinmunes



Cristian-Camilo Aragón^a, Juan David González^b, Iván Posso-Osorio^b, Juan Naranjo-Escobar^b, Germán Puerta^a, Alex Echeverri^b, Eliana Ortiz^b y Gabriel J. Tobón^{b,c,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^b GIRAT: Grupo de Investigación en Reumatología, Autoinmunidad y Medicina Traslacional, Fundación Valle del Lili y Universidad Icesi, Cali, Colombia

^c Laboratorio de Inmunología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de octubre de 2017

Aceptado el 29 de enero de 2018

On-line el 3 de mayo de 2018

Palabras clave:

Anti-DFS70

Anticuerpos

Inmunofluorescencia indirecta

Antígeno

Autoinmunidad

R E S U M E N

Los anticuerpos anti-DFS70 (*Dense Fine Speckle*, peso molecular de 70 kd) son un subgrupo de anticuerpos antinucleares (ANA) de tipo natural, los cuales se manifiestan por un patrón moteado denso fino (DFS) por inmunofluorescencia indirecta. Este se caracteriza por la fluorescencia granular distribuida irregularmente en la interface de los núcleos y de la cromatina. Inicialmente, este anticuerpo fue descrito en pacientes con cistitis intersticial, dermatitis atópica y algunas neoplasias como el cáncer de próstata. Se ha encontrado que sus antígenos actúan directamente contra co-activadores de la transcripción nuclear (LEDGF/p75), codificada por el gen PSP1 y localizado en la región C terminal entre los a.a. 349 y 435. Adicionalmente, se documenta asociación con algunas funciones fisiológicas como la protección contra la apoptosis inducida por estrés, promover la supervivencia de las células epiteliales del cristalino y actuar como cofactor de replicación del virus VIH a través de su interacción con la integrasa viral. En el campo de la autoinmunidad se ha evidenciado recientemente la importancia de este anticuerpo como marcador biológico útil en la discriminación de personas con ANA positivos que no evolucionan a enfermedad autoinmune sistémica (EAI). Lo anterior se ha basado en la observación de que estos anticuerpos son más frecuentes en individuos sanos que en los pacientes con EAI y que los individuos sanos con anti-DFS70 positivo no desarrollaron EAI después de un seguimiento clínico por 4 años o más. Este artículo revisa la descripción de los anti-DFS70 y su utilidad en la práctica clínica.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gtobon1@yahoo.com (G.J. Tobón).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.01.003>

0121-8123/© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Anti-DFS70 antibodies: A new useful antibody in the exclusion of auto-immune diseases

A B S T R A C T

Keywords:

Anti-DFS70

Antibodies

Indirect immunofluorescence

Antigen

Autoimmunity

Anti-DFS70 antibodies (Dense Fine Speckled, 70 kd molecular weight) are a sub-group of anti-nuclear antibodies (ANA) that show a fine dense speckled pattern (DFS) by indirect immunofluorescence. This pattern is also recognised by irregularly distributed granular fluorescence at the interface of nuclei and chromatin. This antibody was initially described in patients with interstitial cystitis, atopic dermatitis, and malignancy, such as prostate cancer. These antigens have been found to act directly against co-activators of nuclear transcription (LEDGF/p75) encoded by the PSP1 gene and located in the C-terminal region between the a.a. 349 and 435. Additionally, associations with some physiological functions have been described, such as protection against stress-induced apoptosis, the survival of lens epithelial cells, and acting as a cofactor of HIV replication through its interaction with viral integrase. As regards autoimmunity, recent evidence has also shown the importance of this antibody as a useful biological marker in the discrimination of individuals with positive ANA that do not progress to systemic autoimmune disease (SID). This is based on the observation that these antibodies are more common in healthy individuals than in patients with SID, and that healthy individuals with positive anti-DFS70 did not develop SIDs after a clinical follow-up of four years or more. This article reviews the description of anti-DFS70 and its usefulness in clinical practice.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Una de las características de un importante porcentaje de las enfermedades autoinmunes (EAI) sistémicas reumáticas es la producción de autoanticuerpos, los cuales cuentan con alta relevancia al contribuir en el diagnóstico, en el pronóstico y, en algunos casos, en el seguimiento clínico y la respuesta al tratamiento de estas enfermedades. Dentro de los principales autoanticuerpos que se determinan en la práctica clínica de forma rutinaria se encuentran los anticuerpos anti-nucleares (ANA), que corresponden a inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes autólogos nucleares y citoplasmáticos^{1,2}. El estudio de estos anticuerpos se inició con la identificación de las células LE en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) descritas por Hargraves en 1948, y durante mucho tiempo esta fue la principal prueba confirmatoria del LES. Sin embargo, años más tarde se demostró su baja especificidad debido a que estas células LE se podían encontrar en otras patologías como la artritis reumatoide (AR), el síndrome de Sjögren (SS) y la hepatitis crónica activa, entre otras³. Pero fue hasta 1959 cuando se comenzó a describir la presencia de anticuerpos que reconocen antígenos nucleares como los causantes de la formación de las células LE⁴, y posteriormente para la detección de estos anticuerpos se desarrollaron técnicas como la inmunodifusión radial, la hemaglutinación y una técnica de microscopía empleando anticuerpos conjugados con moléculas fluorescentes, denominada inmunofluorescencia indirecta (IFI)³. En la actualidad, la técnica más utilizada para la detección de los ANA es la IFI, que fue desarrollada en 1950 por Coons y Kaplan⁵ y posteriormente fue modificada por Tan y Kunkel en 1966⁶. Esta prueba utilizaba como sustrato cortes

de hígado o riñón de ratón. Diez años después se publicaron los resultados de la estandarización para la detección de los ANA en pacientes con EAI⁷. Actualmente la detección de los ANA se hace utilizando como sustrato las líneas celulares Hep-2 y HeLa, siendo la primera la más usada, dado que cuenta con mayor concentración de autoantígenos por tratarse de una línea celular epitelial (carcinoma faríngeo), además de contar con mayor cantidad de mitocondrias, más de 2 nucléolos y más de 46 cromosomas, haciendo que la observación de patrones nucleares y citoplasmáticos se convierta en una tarea más fácil^{3,8}. En este artículo describimos la utilidad de los anticuerpos anti-DFS70 (*Dense Fine Speckle*, peso molecular de 70 kd) en el ámbito clínico, basados en una revisión sistemática de la literatura de tipo cualitativo.

Métodos

Métodos de búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos hasta julio de 2017. Entre las bases de datos consultadas se encuentran: Scielo, Clinical Trials, Clinics review Article, Academic Search Ultimate, Medline, Embase y Google Scholar. Durante la búsqueda no hubo restricciones de fecha o lenguaje. Al llevar a cabo la búsqueda en Medline, esta se hizo a través de Pubmed por medio de los términos MeSH: anti-DFS70; anticuerpos; inmunofluorescencia indirecta; antígeno; autoinmunidad. Posteriormente se enlazaron con el conector booleano AND.

Selección de artículos y extracción de información

Al finalizar la búsqueda, estos fueron guardados en una base de datos construida en Excel. De esta forma se excluyeron artículos duplicados y se inició el proceso de selección de los relevantes para esta publicación. Se tuvieron en cuenta los artículos que incluyeran las palabras clave en el título o en el abstract. Se revisó que cada artículo cumpliera con los criterios de inclusión, y finalmente se realizó un consenso entre todos los autores para unificar y revisar la base de datos.

Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: incluimos estudios de cohorte, casos y control, estudios aleatorizados y no aleatorizados, reportes de caso y revisiones de tema.
- Tipo de población: pacientes adultos con anticuerpos anti-DFS70.
- Intervención: estudios que describieran la función, técnicas de laboratorio utilizadas para su detección y aplicación clínica de este subtipo de ANA.

Criterios de exclusión

- Artículos sin acceso a texto completo.
- Artículos duplicados.

Resultados

Posterior a la búsqueda inicial se encontraron 72 artículos, la mayoría en Medline y Google Scholar. Tras realizar la exclusión de los artículos a los que no se tuviera acceso completo y de artículos duplicados, se seleccionaron un total de 52 artículos. Vale la pena resaltar que existe muy poca cantidad de estudios relacionados con anticuerpos anti-DFS70, especialmente en población sana; la mayoría de revisiones o estudios se han enfocado más en otro tipo de autoanticuerpos y técnicas de laboratorio que en su aplicabilidad clínica.

Discusión

Definición y clasificación de anticuerpos antinucleares

Los ANA constituyen un amplio grupo de autoanticuerpos conformados por inmunoglobulinas capaces de interactuar específicamente no solo con macromoléculas integradas en estructuras de los núcleos celulares, sino también contra algunos componentes citoplasmáticos⁸. Pueden clasificarse en 3 subtipos presentes en circulación sistémica a diferentes títulos. En la población general se encuentran ANA naturales en títulos bajos (producidos principalmente por linfocitos B1), sin conocerse hasta el momento el estímulo antigénico específico que origina su síntesis, pero sí algunas de sus características más relevantes, tales como su baja avidéz, la polirreactividad y la falta de asociación directa con manifestaciones clínicas de EAI. Existe un segundo grupo de anticuerpos, los cuales se relacionan con procesos infecciosos. Estos, por el contrario, presentan alta avidéz, sus títulos bajan cuando desaparece el estímulo antigénico externo y tampoco se relacionan con manifestaciones clínicas de autoinmunidad⁹. Por último está el grupo de los ANA presentes en patologías autoinmunes, que son de origen multifactorial y se pueden ligar a pérdida de la tolerancia inmune, a predisposición genética, a cambios hormonales, a interacción con el medio ambiente y a cambios epigenéticos, entre otros factores. Estos últimos se caracterizan por alta avidéz al antígeno usado como sustrato, títulos que fluctúan a lo largo del curso de la enfermedad y pueden asociarse a manifestaciones clínicas de autoinmunidad³.

La IFI es la técnica más utilizada para la detección de los ANA, ya que posee una gran sensibilidad, es fácil de realizar y es de bajo costo, pero es poco específica^{1,10}. En la tabla 1 se describen los patrones nucleares más detectados en IFI usando como sustrato las células Hep-2 en sueros de pacientes con enfermedades autoinmunes^{1,3,10-13}.

Los patrones nucleares descritos en la tabla 1 representan a patrones puros; sin embargo, más del 90% de los ANA detectados en la IFI presentan al menos dos patrones diferentes: nucleares y citoplasmáticos³.

Tabla 1 – Características y antígenos específicos de los diferentes patrones de ANA más frecuentemente encontrados por inmunofluorescencia indirecta

Patrón	Características	Antígeno
Homogéneo (difuso: AC-1)	Tinción homogénea en el núcleo que varía de intensidad dependiendo de la concentración de anticuerpos	Componentes de la cromatina (desoxirribonucleoproteínas o histonas)
Periférico	Tinción regular alrededor del núcleo	Anti-ADN nativo
Moteado fino (granular fino: AC-4)	El núcleo se tiñe con gránulos finos, los nucléolos no se tiñen y tampoco se tiñe la placa de cromatina	Proteínas del centrómero
Moteado grueso (spliceosoma/matriz nuclear: AC-5)	El núcleo se observa con gránulos gruesos, los nucléolos también están teñidos y no se observan componentes de la cromatina	Proteínas extraíbles del núcleo
Nucleolar (AC-8,9,10)	Tinción intensa de los nucléolos	Actividad contra proteínas de la estructura nucleolar

En esta tabla se evidencian los diferentes patrones de ANA con sus respectivas características en IFI, su nomenclatura actual y antígenos específicos.

La detección de los ANA por IFI usando las células Hep-2 ha sido la prueba estándar para el diagnóstico serológico de las EAI, entre las que se encuentran el LES, el SS, la AR y la esclerosis sistémica, entre otras^{2,12}. A pesar de que en la actualidad se cuenta con múltiples pruebas para la determinación de los ANA, el *First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015* sostiene que el uso de las células Hep-2 sigue siendo el estándar de oro para el análisis de estos¹³, sustentado en la alta sensibilidad que tiene esta prueba para el diagnóstico de las EAI y la detección de los ANA, y forma parte de los criterios diagnósticos de algunas enfermedades autoinmunes, como el LES y la hepatitis autoinmune^{13,14}. Sin embargo, la limitada especificidad de los ANA en el contexto de las EAI limita diagnósticos certeros en individuos con ANA positivos y síntomas inespecíficos de EAI, lo cual representa una gran limitación, más si se tiene en cuenta que algunas enfermedades como el LES pueden iniciar con síntomas inespecíficos, que en escenarios de títulos de ANA positivos podría conllevar al sobrediagnóstico de esta enfermedad¹⁵. Un consenso internacional relativamente reciente ha tratado de realizar una estandarización de la lectura de los ANA en diversos patrones².

Los ANA se consideran una prueba de cribado en el estudio de pacientes con sospecha de condiciones autoinmunes. Luego de la detección de estos se sugiere el estudio adicional con anticuerpos anti-ENA y anti-ADN de doble cadena, entre otros, de acuerdo al contexto clínico.

Los antígenos extraíbles del núcleo (*extractable nuclear antigen* [ENA]) son proteínas no histonas asociadas al ARN; de ellos existen más de 100 antígenos conocidos, y los más estudiados en la actualidad son los anti-Ro/SS-A, los anti-La/SS-B, los anti-U1RNP, los anti-Sm, los anti-Scl70 y los anti-Jo1. Estos anticuerpos son de gran relevancia clínica, ya que orientan al clínico a la hora de discriminar entre las diferentes EAI^{1,8,16}. El anticuerpo anti-Sm es una inmunoglobulina dirigida contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) que forman parte del espliceosoma, y se ha documentado que este es el anticuerpo más específico de LES, con valores cercanos al 98%¹⁷.

Los anticuerpos anti-ADN son un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas dirigidos contra el ADN, sea nativo o bicatenario (anti-ADNc) o el ADN desnaturalizado o monocatenario. La importancia del ADNc radica en ser uno de los anticuerpos más específicos para el diagnóstico de LES, alcanzando casi el 100% de especificidad, especialmente a títulos elevados^{10,16}.

Sin embargo, y pese a la disponibilidad cada vez más amplia de la detección de autoanticuerpos, algunas personas sanas presentan títulos altos de ANA, sin especificidad ENA, y requieren valoraciones adicionales para determinar el potencial de progresión hacia una EAI. En este escenario clínico ha ganado importancia la detección de los anticuerpos anti-DFS70.

Anticuerpos anti-DFS70

En los últimos años, múltiples estudios han demostrado la presencia de un nuevo tipo de ANA denominado anticuerpo anti-DFS70, el cual se detecta principalmente en individuos

aparentemente sanos o con condiciones clínicas diferentes a las EAI¹⁸. Gracias a este hallazgo se ha propuesto este anticuerpo como una herramienta de ayuda en la interpretación de un resultado de ANA positivo y sintomatología inespecífica¹⁹.

Definición e historia

El patrón moteado denso fino (*dense fine spicule* [DFS]) o AC-2, según la nomenclatura actual, se diferencia de otros patrones nucleares por la fluorescencia finamente granular distribuida irregularmente de los núcleos en interfase y de la cromatina metafásica²⁰. Este patrón es observado con frecuencia en los diagnósticos de rutina, pero hasta 1994 se describió como un patrón separado asociado a un anticuerpo relacionado con la cistitis intersticial. Posteriormente se ha asociado con otras enfermedades, entre las que se encuentran algunas enfermedades inflamatorias crónicas, como el asma, la psoriasis, el SS, la dermatitis atópica, la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis; otras condiciones no inflamatorias, como el síndrome de fatiga crónica, y algunas neoplasias, como el cáncer de próstata y de mama²¹⁻²³. En varios estudios se ha documentado una prevalencia hasta del 66,7% en pacientes con síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada²⁴ y hasta del 30% en dermatitis atópica²¹, lo cual contrasta con una prevalencia alrededor del 11% en individuos sanos²⁵, mientras que en pacientes con EAI es relativamente baja, del 2-3%²⁶. A pesar de que hasta el momento no son concluyentes los argumentos sobre la menor prevalencia de este anticuerpo en pacientes con EAI, en comparación con individuos sanos²⁷, se ha descrito una posible relación con factores genéticos, raciales, ambientales, terapéuticos o demográficos²². En la tabla 2 se resume la prevalencia de los autoanticuerpos anti-DFS70 en diferentes condiciones; cabe resaltar que es relativamente baja si se comparan individuos sanos y pacientes con LES. De esta forma se plantea, en la literatura mundial, que la presencia de anticuerpos anti-DFS70 en personas sanas con ANA positivos se relaciona con una menor progresión a EAI en el lapso de 4 años²⁸.

Caracterización y funciones del antígeno

El LEDGF (responsable del patrón DFS-70) es un factor de supervivencia aislado e identificado en laboratorio en 1995²⁹, y tiende a elevarse por las señales de estrés ambiental, tales como alcohol, irradiación UVB, ciertos virus y algunos fármacos citotóxicos. Su principal función es proteger las células en un ambiente de estrés al activar a los elementos promotores de muchos genes relacionados inducidos por estos factores deletéreos, incluyendo los genes de proteínas de choque térmico (Hsps) y proteínas relacionadas con el estrés (STRP) al unirse a ellos. Además, se ha documentado que las STRP protegen a las células de diversas tensiones y los Hsps regulan la apoptosis negativamente por interacción con el sistema asociado con la muerte celular dependiente de caspasas. Por lo tanto, las células en ausencia del LEDGF se vuelven más sensibles en microambientes poco favorables, y es por esta razón que la presencia de esta proteína lleva a una mejor supervivencia celular^{23,30,31}. Además, se ha identificado como cofactor para la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana a través de su interacción con la integrasa viral^{22,31,32}.

Tabla 2 – Prevalencia de anticuerpos anti-DFS70 en sueros de pacientes con diferentes patologías autoinmunes y en controles sanos

Condición	Prevalencia	Literatura
Vogt-Koyanagi-Harada	66,7%	Yamada K, et al. Humoral immune response directed against LEDGF in patients with VKH. <i>Immunol Lett.</i> 2001;78:161-8 ⁵⁵
Dermatitis atópica	30%	Ochs RL, et al. Autoantibodies to DFS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2000;105:1211-20 ²¹
Síndrome de Sjögren	11%	Muro Y, et al. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. <i>Lupus.</i> 2008;17:171-6 ⁵⁶
Sanos	11%	Watanabe A, et al. Anti-DFS70 Antibodies in 597 Healthy Hospital Workers. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004;50:892-900 ⁵⁷
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	8%	Muro Y, et al. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. <i>Lupus.</i> 2008;17:171-6 ⁵⁶
Lupus eritematoso sistémico	2%	Watanabe A, et al. Anti-DFS70 Antibodies in 597 Healthy Hospital Workers. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004;50:892-900 ⁵⁷
Esclerosis sistémica	0,6%	Muro Y, et al. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. <i>Lupus.</i> 2008;17:171-6 ⁵⁶

Estos resultados muestran que la prevalencia de estos autoanticuerpos es mayor en población sana que en aquellos con enfermedades autoinmunes.

Métodos de detección de anti-DFS70

Los anticuerpos anti-DFS70 pueden detectarse por diferentes pruebas en las que se encuentra la IFI (representando un 12% de los resultados de Hep2 positivo), el inmunoblot, el análisis por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y la quimioluminiscencia, siendo la IFI la más utilizada²⁸. En los últimos años se ha desarrollado una nueva técnica de inmunoabsorción, en la cual las muestras de suero de los pacientes se diluyen con un tampón que contiene el antígeno DFS70 recombinante, de modo que los posibles anticuerpos son inmunoabsorbidos antes de que las muestras se depositen en los pocillos de células Hep-2^{19,22}, generando una fluorescencia negativa en presencia de anti-DFS70.

Importancia clínica del anticuerpo anti-DFS70

Hasta la fecha existen numerosos estudios que hablan de la posible relevancia clínica de este anticuerpo en diferentes enfermedades como la cistitis intersticial, la dermatitis atópica y el cáncer de próstata, entre otras. Sin embargo, estas asociaciones no son concluyentes para incluir a este anticuerpo como parte del diagnóstico de rutina de estas enfermedades^{21,33-35}. Adicionalmente, enfermedades oculares como las cataratas y la degeneración retinal atípica, entre otras, también se asocian con la presencia de este anticuerpo, lo cual puede ser explicado por la función que se ha atribuido al DFS/LEDGF en la protección de las células epiteliales del pigmento de la retina y del lente ante factores de estrés o formas mutadas de la rodopsina^{29,36,37}. Cabe anotar que algunas enfermedades que poseen manifestaciones oculares, como la sarcoidosis o el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), presentan altas concentraciones de este anticuerpo²⁴, lo que refuerza la asociación del anti-DFS70 con este tipo de enfermedades, asociación que debe ser confirmada con más estudios. En relación con las enfermedades autoinmunes organoespecíficas, como la diabetes mellitus tipo 1, la hepatitis autoinmune

y la tiroiditis autoinmune, entre otras, no hay suficiente evidencia que relacione estas enfermedades con la presencia del anticuerpo anti-DFS70. Sin embargo, se encuentra una alta prevalencia de este anticuerpo en los sueros de pacientes con tiroiditis autoinmune^{19,38}. No hay suficiente evidencia que permita establecer el papel de este anticuerpo en este tipo de enfermedades.

Anticuerpo anti-DFS70 en enfermedades autoinmunes sistémicas

Estas enfermedades, también conocidas como enfermedades reumáticas autoinmunes asociadas (AARD), se asocian negativamente con la presencia del anticuerpo anti-DFS70. A continuación se explican las dos AARD en las que más se ha demostrado la importancia de este anticuerpo para su proceso diagnóstico²².

Lupus eritematoso sistémico

El LES es una EAI que se presenta con un amplio abanico de manifestaciones clínicas, haciendo que en muchas ocasiones su diagnóstico en estadios tempranos represente un reto para el clínico, dado que no solo son inespecíficas sino que no se presentan en todos los pacientes con este diagnóstico³⁹. Solo por citar un ejemplo, la infección por parvovirus B19 puede simular, en gran medida, los síntomas iniciales del LES⁴⁰. Como consecuencia de lo anterior, el infradiagnóstico o el diagnóstico erróneo son comunes, llevando incluso a pacientes que se presentan con síntomas sugestivos —pero no concluyentes— de LES y ANA positivos a tratamientos innecesarios que podrían incluso resultar en posibles efectos adversos⁴¹.

Recientemente se ha observado que la presencia del anticuerpo anti-DFS70 en pacientes con LES es escasa en comparación con individuos sanos^{20,22,42}. Por lo anterior, el

anticuerpo anti-DFS70, en ausencia de autoanticuerpos específicos de LES o anticuerpo no organoespecífico, podría servir como criterio de exclusión para el diagnóstico de LES, lo que en el escenario clínico ayudaría a enfocar y reducir los costos en pruebas adicionales de pacientes que presenten ANA positivos y clínica inespecífica como artralgias, mialgias, fatiga o rash^{20,43}.

Esclerosis sistémica

Es una enfermedad heterogénea del tejido conectivo y de la microcirculación que se caracteriza por fibrosis y vasculopatía, pudiendo afectar a la piel, el intestino, los pulmones y los riñones^{20,44}. Las principales características son la esclerodermia (dermatofibrosis) de intensidad y extensión variable y alteraciones microcirculatorias, principalmente en los dedos de las manos y de los pies²⁰. Los ANA son comunes en esta enfermedad, llegando a tener una sensibilidad de hasta el 85% determinados mediante IFI, sin formar parte de los criterios diagnósticos de esta enfermedad^{45,46}. Sin embargo, y a pesar de que no forma parte de los criterios diagnósticos, es frecuente solicitar el test de ANA para el enfoque inicial de los pacientes con esclerosis sistémica temprana o pacientes sin manifestaciones cutáneas, ya que la positividad de los ANA es un indicador fuerte para buscar la presencia del autoanticuerpo específico de esta enfermedad^{46,47}. Similar al LES, la frecuencia de los anticuerpos anti-DFS70 se encuentran en muy bajas proporciones en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica²⁰. Por lo anterior, sería posible utilizar el anti-DFS70 como criterio de descarte, ya que de tener un anti-DFS70 positivo, en ausencia de anticuerpo no organoespecífico de esclerosis sistémica, el desarrollo de esta enfermedad sería poco probable.

Anticuerpo anti-DFS70 en individuos sanos

La prevalencia del anti-DFS70 en AARD es relativamente baja, lo que ha conducido al desarrollo de múltiples estudios en los que se compara población sana con otro tipo de AARD para observar cómo es el comportamiento de este anticuerpo en individuos sanos. Se ha evidenciado que el anti-DFS70 es más prevalente en individuos sanos que en pacientes con AARD^{25,28,38,48-50}. Se ha determinado la presencia de este anticuerpo en personas jóvenes, encontrando que es más prevalente en individuos menores de 35 años de edad²⁵, así como también la presencia de este en población infantil, donde se ha encontrado una prevalencia un poco inferior comparada con la de los adultos. Por ejemplo, en un estudio realizado por Schmeling et al.⁵¹ se encuentra una prevalencia del 2,1% de este anticuerpo en niños sanos. Sin embargo, otros estudios muestran que, a pesar de que la frecuencia sea poca, la persistencia del anticuerpo puede continuar y no asociarse en el futuro al desarrollo de una AARD, por lo que puede ser un marcador de seguimiento en este tipo de pacientes⁵². En complemento, algunos estudios realizados en Latinoamérica muestran el mismo comportamiento del anticuerpo descrito anteriormente, ratificando su alta prevalencia en individuos sanos y en diferentes grupos poblacionales^{53,54}.

Conclusión

Los anticuerpos anti-DFS70 cada vez ganan más importancia en el proceso diagnóstico de ciertas enfermedades, principalmente en el LES y la esclerosis sistémica, no por su valor diagnóstico sino por la relación negativa que existe entre el anticuerpo y estas enfermedades, ya que podría proporcionar una herramienta de ayuda como marcador de exclusión de AARD al momento de enfrentarse a pacientes con síntomas inespecíficos atribuibles a estas enfermedades. Por otra parte, es una herramienta de bajo costo, lo que permitiría convertirse en un examen accesible, rápido y confiable para brindar un mejor enfoque de pacientes con sospecha de enfermedades autoinmunes. Aunque existen muchos reportes que apoyan estas conclusiones, aún son necesarios estudios para su estandarización y aplicación en la clínica.

Conflicto de intereses

Ningún autor tiene conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robles Marhuenda A, Ramos-Casals M. Significado clínico de los anticuerpos antinucleares. *JANO*. 2005;1578:85-90.
2. Mahler M, Dervieux T. Comments on recent advances and recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred as antinuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:e36.
3. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clin*. 2010;6:224-30.
4. Holman H, Deitcher HR. The reaction of the lupus erythematosus (L.E.) cell factor with deoxyribonucleoprotein of the cell nucleus. *J Clin Invest*. 1959;38:2059-72.
5. Coons AH, Kaplan MH. Localization of antigen in tissue cells; improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J Exp Med*. 1949;91:1-13.
6. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 1966;96:464-71.
7. Tan EM, Christian C, Holman HR, Homma M, Kunkel HG, Reichlin M, et al. Anti-tissue antibodies in rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 1977;20:1419-20.
8. Damoiseaux JGMC, Cohen Tervaert JW. From ANA to ENA: How to proceed? *Autoimmun Rev*. 2006;5:10-7.
9. Litwin CM, Binder SR. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *J Immunoassay Immunochem*. 2016;37:439-52.
10. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F, et al. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *Am J Clin Pathol*. 2002;117:316-24.
11. Carpinelli MM, Giménez V, Ferreira L, Rovira C, Picaguá E, Granados E. Frecuencia de los patrones de anticuerpos anti-nucleares en pacientes con sospecha clínica de LES. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2010;6:27-33.
12. Mahler M, Fritzler MJ. Epitope specificity and significance in systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1183:267-87.
13. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PLC, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of

- Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns (ICAP) 2014-2015. *Front Immunol.* 2015;6:1-13.
14. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86.
 15. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Incomplete systemic lupus erythematosus: Early diagnosis or overdiagnosis? *Arthritis Care Res.* 2016;68:285-7.
 16. Fonollosa Pla V, Labrador Horrillo M, Vilardell Tarrés M. Anticuerpos antinucleares en la práctica clínica. *FMC - Form Médica Contin en Atención Primaria.* 2002;9:711-8.
 17. Aggarwal A. Role of autoantibody testing. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:907-20.
 18. Basu A, Sánchez TW, Casiano CA. DFS70/LEDGFp75: An enigmatic autoantigen at the interface between autoimmunity, AIDS, and cancer. *Front Immunol.* 2015;6:6-11.
 19. Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2012;39:2104-10.
 20. Conrad K, Rober N, Andrade LEC, Mahler M. The clinical relevance of anti-DFS70 autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52:202-16.
 21. Ochs RL, Mura Y, Si Y, Ge H, Chan EKL, Tan EM. Autoantibodies to DFS 70 kD/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:1211-20.
 22. López Sañudo S, Fernández Alonso I, López Hoyos M. Importancia del patrón moteado fino denso y de los anticuerpos anti-DFS70 en el diagnóstico de enfermedades autoinmunitarias del tejido conectivo. *Med Clin (Barc).* 2015;145:218-23.
 23. Bizzaro N, Tonutti E, Visentini D, Alessio MG, Platzgummer S, Morozzi G, et al. Antibodies to the lens and cornea in anti-DFS70-positive subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1107:174-83.
 24. Damico FM, Bezerra FT, da Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72:413-20.
 25. Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, et al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum.* 2004;50:892-900.
 26. Miyara M, Albesa R, Charuel JL, el Amri M, Fritzler MJ, Chillani-Dalbin P, et al. Clinical phenotypes of patients with anti-Dfs70/LEDGF antibodies in a routine ANA referral cohort. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:703759.
 27. Mahler M, Fritzler MJ. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:494356.
 28. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. 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.
 29. Singh DP, Ohguro N, Kikuchi T, Sueno T, Reddy VN, Yuge K, et al. Lens epithelium-derived growth factor: effects on growth and survival of lens epithelial cells, keratinocytes, and fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;267:373-81.
 30. Basu A, Woods-Burnham L, Ortiz G, Ríos-Colón L, Figueroa J, Albesa R, et al. Specificity of antinuclear autoantibodies recognizing the dense fine speckled nuclear pattern: Preferential targeting of DFS70/LEDGFp75 over its interacting partner MeCP2. *Clin Immunol.* 2015;161:241-50.
 31. Shinohara T, Singh DP, Fatma N. LEDGF, a survival factor, activates stress-related genes. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21:341-58.
 32. Maertens G, Cherepanov P, Pluymers W, Busschots K, De Clercq E, Debyser Z, et al. LEDGF/p75 is essential for nuclear and chromosomal targeting of HIV-1 integrase in human cells. *J Biol Chem.* 2003;278:33528-39.
 33. Okamoto M, Ogawa Y, Watanabe A, Sugiura K, Shimomura Y, Aoki N, et al. Autoantibodies to DFS70/LEDGF are increased in alopecia areata patients. *J Autoimmun.* 2004;23: 257-66.
 34. Daniels T, Zhang J, Gutiérrez I, Elliot ML, Yamada B, Heeb MJ, et al. Antinuclear autoantibodies in prostate cancer: Immunity to LEDGF/p75, a survival protein highly expressed in prostate tumors and cleaved during apoptosis. *Prostate.* 2005;62:14-26.
 35. Sugiura K, Muro Y, Nishizawa Y, Okamoto M, Shinohara T, Tomita Y, et al. LEDGF/DFS70, a major autoantigen of atopic dermatitis, is a component of keratohyalin granules. *J Invest Dermatol.* 2007;127:75-80.
 36. Baid R, Scheinman RI, Shinohara T, Singh DP, Kompella UB. LEDGF1-326 decreases P23H and wild type rhodopsin aggregates and P23H rhodopsin mediated cell damage in human retinal pigment epithelial cells. *PLoS ONE.* 2011;6:e24616.
 37. Shinohara T, Singh DP, Chylack LT. Review: Age-related cataract: Immunity and lens epithelium-derived growth factor (LEDGF). *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000;16:181-91.
 38. Dellavance A, Viana VS, León EP, Bonfa ES, Andrade LE, Leser PG. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol.* 2005;32:2144-9.
 39. Calixto OJ, Franco JS, Anaya JM. Lupus mimickers. *Autoimmun Rev.* 2014;13:865-72.
 40. Neshet G, Osborn TG, Moore TL. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:297-303.
 41. Narain S, Richards HB, Satoh M, Sarmiento M, Davidson R, Shuster J, et al. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med.* 2004;164:2435-41.
 42. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Díaz J, et al. The prevalence and determinants of anti-DFS70 autoantibodies in an international inception cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2017;10:1051-9.
 43. Gundín S, Irure-Ventura J, Asensio E, Ramos D, Mahler M, Martínez-Taboada V, et al. Measurement of anti-DFS70 antibodies in patients with ANA-associated autoimmune rheumatic diseases suspicion is cost-effective. *Autoimmun Highlights.* 2016;7:10.
 44. García L. Esclerosis sistémica. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1:107-16.
 45. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, The American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002;47:434-44.
 46. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;7211:1747-55.
 47. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, la Montagna G, et al. Systemic sclerosis: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:139-53.
 48. Muro Y, Sugiura K, Nakashima R, Mimori T, Akiyama M. Low prevalence of anti-DFS70/LEDGF antibodies in patients with

- dermatomyositis and other systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2013;40:92-3.
49. Ochs RL, Mahler M, Basu A, Ríos-Colón L, Sánchez TW, Andrade LE, et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: Integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med.* 2016;16:273-93.
50. Lee H, Kim Y, Han K, Oh EJ. Application of anti-DFS70 antibody and specific autoantibody test algorithms to patients with the dense fine speckled pattern on HEp-2 cells. *Scand J Rheumatol.* 2016;45:122-8.
51. Schmeling H, Mahler M, Levy DM, Moore K, Stevens AM, Wick J, et al. Autoantibodies to dense fine speckles in pediatric diseases and controls. *J Rheumatol.* 2015;42: 2419-26.
52. Sperotto F, Seguso M, Gallo N, Plebani M, Zulian F. Anti-DFS70 antibodies in healthy schoolchildren: A follow-up analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16:210-1.
53. Del Mercado MV, Gómez-Bañuelos E, Navarro-Hernández RE, Pizano-Martínez O, Saldaña-Millán A, Chavarría-Ávila E, et al. Detection of autoantibodies to DSF70/LEDGFp75 in Mexican Hispanics using multiple complementary assay platforms. *Autoimmun Highlights.* 2017;8:1.
54. Arteaga S, Urrego T, Peñaranda L, Londoño A, Cárdenas M, Vanegas AL, et al. Prevalence of anti-dfs70 antibodies in a Colombian cohort: A case-control study. *Lupus.* 2017;4 Suppl 1:A1-227.
55. Yamada K, Senju S, Shinohara T, Nakatsura T, Murata Y, Ishihara M, et al. Humoral immune response directed against LEDGF in patients with VKH. *Immunol Lett.* 2001;78:161-8.
56. Muro Y, Sugiura K, Morita Y, Tomita Y. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. *Lupus.* 2008;17:171-6.
57. Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, et al. Anti-DFS70 Antibodies in 597 Healthy Hospital Workers. *Arthritis Rheum.* 2004;50:892-900.