

REVISION DE TEMAS

ANTICUERPOS ANTI-Ro y ANTI-La CARACTERIZACION MOLECULAR, CORRELACION CLINICA E INMUNOGENETICA

Sergio Guevara Pacheco*, Humberto Lizarazo Peñalosa**, Alvaro Sánchez**, Mario Peña C***,
Antonio Iglesias Gamarra.****

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La se vienen estudiando desde hace 25 años, pero su estructura molecular, asociación clínica y relación genética adquieren relevancia en los últimos siete (7) años. Estos anticuerpos tienen especial lugar en la nosología del LES y del síndrome Sjögren. En el lupus neonatal los anticuerpos tienen un papel patológico directo, mientras que en otras condiciones (vasculitis, nefritis), el daño tisular puede resultar por depósito de complejos inmunes en las estructuras vasculares.

INTRODUCCION

En los últimos 10 años se ha producido considerable información sobre la identidad molecular de los autoantígenos y los anticuerpos como marcadores diagnósticos en medicina clínica. Los pilares históricos que han llevado al presente estado del conocimiento son los trabajos realizados por Hargraves y Kunkel, el primero de los cuales describió la célula LE (1), y el segundo explicó la inmunquímica de este fenómeno, señalando que está relacionada con la actividad de los anticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos en los cuales se incluye, el DNA y la DNP (2).

Estas observaciones iniciales dieron origen a buen número de investigaciones las cuales han permitido identificar varios autoanticuerpos que han llevado al esclarecimiento de la naturaleza molecular de los autoantígenos, lo cual ha permitido estudiar su estructura, función, y actividad de los procesos celulares.

El sistema antígeno anticuerpo "Sm" se demostró en pacientes con LES (3) y las ribonucleoproteínas nucleares "RNPN" se identificaron en pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), y LES (4, 5). Posteriormente, los autoanticuerpos Sel-70 se identificaron en pacientes con escleroderma, los cuales están dirigidos contra el antígeno DNA topoisomerasa I (6). Los anticuerpos anti-Ro y anti-La se determinaron más tarde.

Los hechos que llevaron al descubrimiento del Ro han sido resumidos por Reichlin (7). Clark y cols, en 1969, utilizando suero de pacientes con LES, identificaron el antígeno Ro en extracto de bazo humano por medio de una reacción de inmunodifusión; este fue identificado como antígeno citoplasmático (8).

El antígeno La fue también reconocido como citoplasmático identificándose igualmente en el bazo humano con el suero de pacientes con LES (9). Estudios practicados por Alpaugh en suero de pacientes con síndrome

* Residente II año de Reumatología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Hospital San Juan de Dios. Bogotá. Profesor de la Facultad de Medicina Universidad de Cuenca.

** Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios. Bogotá.

*** Profesor Asociado. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios. Bogotá.

**** Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Director del I.N.S. Hospital San Juan de Dios. Bogotá.

de Sjögren, demostraron que contenía anticuerpos, que reaccionaban con extractos solubles de linfocitos humanos que contenían antígenos, que fueron denominados SSA/SSB (10); posteriormente ambos antígenos fueron reconocidos como de origen nuclear y adicionalmente se demostró que el antígeno La era idéntico al SSB e igualmente el anti-Ro al SSA (11). Los antígenos citados están presentes en el núcleo o citoplasma dependiendo del estado funcional de la célula (12).

Los anticuerpos contra antígenos Ro y La están presentes en el suero de pacientes con el síndrome de Sjögren y LES (Cuadro 1). Adicionalmente los autoanticuerpos pueden estar presentes en el lupus cutáneo subagudo, situación que en muchas ocasiones produce reacciones falsas positivas para anticuerpos anti nucleares (AAN).

Cuadro 1		
Frecuencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en Síndrome de Sjögren y Lupus Eritematoso Sistémico.		
	Anti-Ro/SSA %	Anti-La/SSB %
S. Sjögren		
PrecipitinaP	35 - 70	20 - 50
ELISA	96	87
LES		
Precipitina	27 - 42	10 - 15
ELISA	48	20

El anti-Ro esta asociado también con lupus neonatal el cual se relaciona con el paso de los anticuerpos IgG a través de la placenta de la madre al niño, con rash en la piel y bloqueo cardíaco completo (13). Otros síndromes asociados con anti-Ro/SSA incluyen lupus de homocigotos con deficiencia de complemento C2-C4 (14), cirrosis biliar primaria y hepatitis activa crónica (15). A diferencia de la heterogeneidad de los síndromes clínicos asociados a los anti-Ro/SSA, los anticuerpos anti-La/SSB han sido detectados solamente en el síndrome de Sjögren y en el LES (16).

Los anticuerpos anti-Ro/SSA cuantitativamente constituyen la décima

parte del anti-La/SSB, por tanto debe evitarse la pérdida del mismo en los procedimientos de lavado, tinción e inmunofluorescencia de tejidos (17). Las cantidades de antígeno Ro son variables en las células de las diferentes especies (18) por lo cual si el substrato utilizado para inmunofluorescencia tiene bajo contenido de antígeno la prueba podría ser negativa.

Medición de anti-Ro/SSA y antiLa/SSB.

El empleo de técnicas más sensibles para detectar estos anticuerpos ha llevado a nuevos conocimientos, la precipitación en agar ha sido el primero y substancial método para la detección de estos anticuerpos. Los antígenos utilizados en su investigación son de origen esplénico humano o bovino. La contra-inmunolectroforesis (CIE) ofrece una sensibilidad adicional para su detección (7). Los métodos de valoración mas sensibles incluyen el radio- inmunoensayo y las pruebas ELISA (19). Las más recientes son las pruebas de "Inmunoblotting" (20); se ha demostrado que los sueros que son negativos para anti-Ro por precipitina pueden ser positivos con las nuevas pruebas. Sin embargo, puede ocurrir también lo contrario, que sueros positivos por inmunodifusión no reaccionen en Western blot.

El uso de métodos como la inmunodifusión y CIE puede explicar el pequeño número de casos de lupus neonatal, en el cual el suero materno es negativo para anti-Ro. Sin embargo, también los métodos mas sensibles detectan anti-Ro y anti-La, frecuentemente en suero normal; entonces se aumenta la sensibilidad pero decrece la especificidad. El papel de las pruebas ELISA puede estar en la cuantificación de respuesta de anticuerpos y en la determinación de influencias genéticas, en vez de las situaciones clínicas (cuadro 2).

Cuadro 2.	
Pruebas para anti-Ro y anti-La	
	Inmunodifusión
	Contra-inmunolectroforesis
	Radioinmunoensayo
	ELISA
	Inmunoblotting

La técnica de doble difusión comparada con la técnica de ELISA para la determinación de la actividad de los anticuerpos anti-Ro/SSA, utilizando tejido humano como fuente de origen del antígeno, demuestra que a pesar de ser menos sensible, es la mejor prueba estándar para estudiar estos pacientes, desde el punto de vista de los costos (21).

Estructura molecular de antígenos Ro/SSA y La/SSB.

Hace más de 20 años Argetsinger y Lerner describieron un nuevo género de componentes nucleares que quizás, resultaban ser importantes mediadores de la expresión genética. Estos eran pequeños complejos de RNA (originado en el DNA) y una variedad de proteínas; fueron denominados pequeñas ribonucleoproteínas nucleares o small nuclear-RNAs (Sn-RNAs).

Sólo se conoce la función de algunas clases de Sn-RNAs responsables de la actividad central de la célula; toman parte en el mecanismo de transcripción del RNAm que lleva la orden del núcleo a los ribosomas para la síntesis de las proteínas; estos pequeños complejos participan de un complicado y sofisticado ensamblaje molecular llamado "spliceosome".

La síntesis de proteínas se inicia cuando en el núcleo se codifica una cadena de nucleótidos, la expresión de los genes se verá cuando esta cadena (RNAm) determina la secuencia de aminoácidos para producir la proteína.

En los organismos superiores la expresión de los genes es compleja por la presencia en el DNA de regiones inactivas llamadas intrones, que pueden ser de 65 y 100.000 nucleótidos. En el proceso de transcripción a partir del DNA se codifica el pre-RNAm sin discriminación de los intrones y exones. Si la síntesis de las proteínas se iniciara en una región del intron fracasaría la producción de proteínas. Aquí es donde intervienen los Sn-RNPs removiendo los intrones y ordenando los exones exactamente como estaban en el DNA nuclear. La participación de éstos resulta crucial en el ensamblaje del RNAm. (22).

Lerner y Steitz demostraron que los antígenos Sn y RNP eran partículas de ribonucleoproteínas

(RNP) constituidas de pequeños RNAs nucleares ricos en uridilo y diferentes proteínas. Estas pequeñas partículas de RNA y proteínas han sido llamadas Sn-RNP (small nuclear RNP) y comprenden una amplia familia, de relevancia en la autoinmunidad son las Sn-RNP (U1-U6).

Las partículas definidas como antígenos Sm son cuatro proteínas nucleares, no histonas, denominadas partículas SmRNP con un peso molecular de 29 (B'), 28(B), 16(D), 13(E) kd. y talvés dos proteínas pequeñas de 12 y 11 kd. Estas proteínas nucleares son componentes intrínsecos de SmRNPs U1, U2, U4, U5, U6 razón por la cual el anticuerpo anti-específico Sm co-precipita el complejo U-RNAs conjuntamente con las proteínas nucleares. Por otra parte el anticuerpo de Lupus y EMTC, el cual ha sido designado antinuclear-RNP, reconoce dos proteínas de 33(A) y 22(C) Kd., es un componente distintivo de U1 RNP y no está presente en otros tipos de U-RNP. Por consiguiente los anticuerpos contra RNP nuclear específico solo co-precipitan U1RNA pero no U2 u otras RNAs.

Los autoanticuerpos anti-Sn y anti-RNP han sido de gran utilidad para esclarecer la estructura de partículas de Sn-RNP, especialmente, de las proteínas, y de todas las partículas y proteínas asociadas con especies individuales. Los estudios realizados han llevado a avances importantes en el conocimiento del ensamblaje precursor de RNA (pre-RNAm). Se ha reconocido que hay una sorprendente base de capacidad de apareamiento entre el terminal cinco de U1RNA y el empalme de intrones, llevando a proponer que el U1 Sn-RNP podría estar desempeñando un importante papel en este proceso (23).

Los antígenos están constituidos por RNA y proteína; la actividad antigénica de ambos es resistente al tratamiento con RNAasa, se considera que el RNA no se requiere para la reactividad antigénica. El antígeno Ro/SSA es resistente a tripsina, mientras que el antígeno La/SSB es rápidamente degradado (7).

Wolin en 1984 demostró que los anticuerpos anti-Ro/SSA son pequeñas partículas de inmunoprecipitados compuestos de HY RNAs (H:Human Y: cytoplasmic), y un componente proteico de 60Kd. En el hombre se ha demostrado

que existen cuatro tipos de RNA de peso molecular bajo identificados como HY1-HY3-HY4-HY-5, y unicamente dos: MY1 y MY2 (24). En un trabajo reciente de Boire y Craft se informó un tipo de anticuerpos que reconocen un epítoto antigénico, restringido a la partícula intacta de ribonucleoproteína, compuesto de HY5-RNA y de una proteína de 60Kd. Por técnicas de doble difusión, Ben y Chetrit, demostraron que el suero Ro positivo, reconocía también una proteína de 52 Kd.

Los anticuerpos contra el componente 52 Kd. se encontraron en suero autoinmune con anti-Ro positivo, con una frecuencia hasta de 80%. La razón por la cual no se había detectado anteriormente parece ser por la coexistencia de anticuerpos a La/SSB y a la incompleta separación entre la proteína de 47 Kd. del antígeno La y la proteína de 52 Kd (25).

Resumiendo el antígeno Ro/SSA está constituido por una cadena polipéptida que puede ser de 60 ó 52 Kd, asociada con una de las cuatro pequeñas moléculas de RNA.

Por la técnica de ELISA, al estudiar la secuencia aminoterminal del antígeno Ro/SSA, Hopp sugiere que una región de aminoácidos del 6-19 puede ser antigénica. Un péptido correspondiente a esta región fue sintetizado, y el suero autoinmune humano reacciona con el segmento 6-19 de aminoácidos (24).

El antígeno La/SSB tiene una proteína con un peso molecular de 40-43 Kd, además existen otros estudios de una proteína de 50 Kd (26). A diferencia del Ro es conocida la función molecular de La. Bachmann y col han demostrado que anti-La reacciona con estructuras nucleares. El La es un factor de transcripción, probablemente un cofactor, para RNA polimerasa III, incluyendo precursores de el RNAt, y RNAs ribosomales 4.5S, 5S, 7S. El complejo más estable está constituido por tres o cuatro residuos terminales de uridilato (49).

El epitoto antigénico de La/SSA ha sido localizado en una región restringida carboxiterminal del péptido (27).

Factores Genéticos y Producción de Anti- Ro/SSA y anti- La/SSB.

Tanto el LES como el síndrome de Sjögren tienen relación con antígenos localizados en el complejo de histocompatibilidad (CMH) y este complejo con la producción de anticuerpos. Bell y Madison (28), han demostrado una estrecha relación entre anti-Ro (SSA) y la presencia de el antígeno DR3. Harley mediante la prueba de ELISA ha informado que el nivel de Ro (SSA) y anti-La (SSB) en el síndrome de Sjögren están asociados con DR3 (29). Hochberg ha demostrado que los pacientes con LES ancianos presentan ambos anticuerpos anti Ro/SSA, y anti-La/SSB asociado al DR3, mientras que en los pacientes lúpicos jóvenes, está asociado con el antígeno DR2 (30). Estos datos permiten plantear la acción de genes DR en la producción de anti-Ro y anti-La, con un efecto diferente: los DR2 sobre los antígenos Ro, y los DR3 en la producción conjunta de anti-Ro y anti-La.

Los estudios recientes de la subregión DQ sugieren que esta participe en la producción de los niveles de anticuerpos en el síndrome de Sjögren primario. Los pacientes heterocigotos para DQ1 y DQ2 tienen niveles altos de anti-Ro (SSA), anti-La/SSA, factor reumatoideo y AAN. Es probable que el gen que interactúa con el HLA-DQ sea el responsable de este efecto exhibido por el DQ1/DQ2 a nivel de estos anticuerpos (31). La complementación de los genes en HLA-DQ se ha demostrado por estudios moleculares directos, esto prueba la evidencia cuantitativa de genes de el CMH sobre la especificidad en la producción de los anticuerpos (32).

Especificidad Clínica.

Los anticuerpos para antígenos Ro/SSA y La/SSB han sido identificados en el síndrome de Sjögren con diferentes técnicas, obteniéndose diversos resultados. Hay varios estudios que establecen su presencia en el LES. Los estudios iniciales realizados por Tan, encontraron el anti-Ro/SSA y anti-La/SSB exclusivamente en síndrome de Sjögren primario (33). Subsiguientes estudios, han señalado que 40 a 50% de pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario tenían estos anticuerpos (34).

Cuando el síndrome de Sjögren ocurre con LES o Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP) al menos, la mitad de los pacientes tienen anti-Ro/SSA, un buen porcentaje La-SSB (35), y un porcentaje menor tienen con La-SSB.

En un alto porcentaje de pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) y síndrome de Sjögren se encuentran precipitinas anti-Ro/SSA pero ninguno con La/SSB. En una serie de 63 pacientes con CBP, 12 presentaron anticuerpos anti-Ro/SSA (36).

Con la técnica de ELISA, se suele revelar la presencia universal de estos anticuerpos en el síndrome de Sjögren primario como en el secundario. Los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen niveles de anticuerpos más altos en comparación con el secundario.

Asociación Clínica de Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB.

En el LES los anticuerpos anti-Ro/SSA pueden estar presentes solos o con los anti-La/SSB. Los anti-La/SSB raramente se presentan solos. En un estudio de 55 pacientes con LES, los pacientes tenían únicamente anti-Ro/SSA con un importante compromiso renal y además estaban asociados en un 77% con anticuerpos anti-DNA que son determinantes de nefritis lúpica (7).

En el LES los anticuerpos Anti-Ro/SSA están dirigidos contra la fracción proteica de 60 Kd del antígeno y no contra el componente proteico de 52 Kd (37). Algunos estudios informan pacientes con anticuerpos Anti-Ro/SSA que presentan compromiso cutáneo en lupus y que pueden desarrollar luego síndrome de Sjögren. También ocurre lo contrario: pacientes con síndrome de Sjögren y serología positiva luego presentan LES. Es importante resaltar el LES de inició tardío que se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-La/SSB y anti-Ro/SSA que tienen fenotipo HLA, DR3 y con frecuentes manifestaciones clínicas neurológicas y pulmonares; puede cursar también con: factor reumatoideo, hipergamaglobulinemia y síndrome de Sjögren (38).

Los pacientes que producen solo anticuerpos anti-Ro/SSA en el curso clínico no producen anti-La/SSB mientras que los pacientes que

presentan ambos anticuerpos no cesan de producirlos, estableciéndose que los grupos serológicos son estables por largos períodos de tiempo: esta observación, y otros fenómenos sugieren que los factores genéticos son responsables de las diferencias serológicas entre los dos grupos. Un hecho que sugiere control de genes sobre grupos serológicos, es la acción del anti-Ro/SSA en homocigotos con deficiencia de C2-C4 asociados al HLA DR2; se ve en el 80% en jóvenes con LES. Además, se reporta en pacientes con lupus y anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB asociados al HLA DR3 (39) (Cuadro 3). El anti-Ro/SSA solo se presenta en pacientes con LES (54%), mientras que ambos anticuerpos anti-Ro/anti-La son raros (4%). En tanto que en los pacientes viejos con lupus es igual la incidencia de anti-Ro y también la incidencia de ambos anti-La y Anti-Ro (Cuadro 4).

Anti-Ro/SSA	Anti-Ro/SSA Anti-La/SSB
Asociado HLA DR2	Asociado HLA DR3
Elevado en jóvenes LES	Elevado en ancianos
Ocurre CBP* y HAC*	No ocurre CBP* HAC*
Homocigotos deficiencia de C2 (9 de 10 filias)	Homocigoto deficiencia de C2 (1 de 10 filias)
Homocigoto deficiencia C4 (si)	Homocigoto deficiencia C4 (no)

* CBP: Cirrosis biliar primaria
* HAC: Hepatitis activa crónica
Reichlin M.L. Rheumatol 1987; 14 (sup 13)

	Total	Anti-Ro	Anti-Ro y La	Anti-La
LES				
< 18 año	50	27 (54%)h	2 (4%)	0(0%)
LES > 60 años	29	13 (41%)h	9 (31%)	1 (4%)
LES Población Total	305	95(31%)h	38(12%)	(0.3%)

LES Seronegativo.

Los pacientes con LES con anticuerpos antinucleares negativos se observan en el 5 al 10% cuando la prueba se realiza en pacientes sintomáticos, sin tratamiento, y cuando se usan los sustratos convencionales tales como hígado o riñón de ratón.

Dos clases principales de anticuerpos se han descritos en pacientes con LES y AAN negativos; su frecuencia ha sido determinada en varios estudios: uno de ellos describe 66 pacientes en los cuales utilizando la técnica de difusión en agar, se observó que 41 tenían precipitinas anti-Ro-SSA, de estos, 21 tenían anticuerpos anti-La-SSB y 20 tenían anticuerpos anti DNA de cadena única (40), de los restantes 25 pacientes, 18 tenían anticuerpos anti-DNA de cadena única. Así pues, 59 de los 66 pacientes, (90%) presentaban serología positiva que, sin embargo, en el estudio para anticuerpos utilizando cortes de hígado de rata eran negativos.

El antígeno Ro/SSA no es identificado por inmunofluorescencia cuando se utiliza como sustrato hígado y riñón de murinos, esto debe ser tomado en cuenta en las pruebas de detección de anticuerpos antinucleares. El antígeno La/SSB esta presente tanto en el hígado y riñón de ratón dando un fino patrón granular de fluorescencia, pero el antígeno desventajosamente es muy soluble. Un cálculo razonable es que mientras 5 a 10% de la población de LES son AAN negativo en los cortes de hígado de ratón, solo 1 a 2% son AAN negativos cuando se utilizan líneas celulares humanas Hep-2 como sustratos.

Los hallazgos clínicos de estos pacientes con LES y AAN negativos son característicos: una dermatitis fotosensible en un 80 a 90% de casos, mientras que una nefritis y manifestaciones del SNC ocurre solo en el 10% de casos. La artritis, pleuritis y citopenias se presentan en un tercio de los pacientes, otras manifestaciones que estan presentes en LES positivo son evidentes en grado variable (7).

Lupus Eritematoso Cutáneo subagudo. (LECS).

El LECS fue descrito por Guillian y Sontheimer, (41) ocurre en el 5 al 10% del total

de pacientes con LES en los Estados Unidos y otros países, es mas frecuente en mujeres jóvenes de mediana edad, afecta todas las razas, su forma de presentación característica es con fotosensibilidad, moderada enfermedad clínica sistémica, baja presencia de compromiso del sistema nervioso, y asociación con los antígenos DR3 (42).

Virtualmente todos los pacientes con LECS desde su iniciación presentan una lesión pápulo-escamosa que luego evoluciona a una psoriasisiforme o anular policíclica predominantemente en áreas de exposición a la luz solar (43-44). En pocos pacientes se da la combinación de las dos lesiones anular y psoriasisiforme, algunos autores hablan de predominancia del patrón anular (75-80%), otros autores destacan el incremento de la producción de anticuerpos anti-Ro y el fenotipo HLA-DR3 en pacientes con LECS que tienen lesión anular, pero sin significancia estadística para otros autores (45); también es interesante destacar que 73% de pacientes con LECS son AAN negativo cuando se usa como sustrato líneas de células epiteliales.

Los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB y anti-U1RNP se unen a los keratinocitos de la piel en huéspedes irradiados con luz ultravioleta. Se postula que este anticuerpo asi unido es un importante inductor de daño en los keratinocitos de la piel. Por tanto, este mecanismo de daño tisular puede estar operando en lupus cutáneo fotosensible (46). Se ha sugerido que la traslocación de antígenos nucleares a la superficie celular en keratinocitos por rayos ultravioleta juega un papel patológico en hacer esas células susceptibles a los anticuerpos específicos, llevando a la lisis inmunológica de los keratinocitos por activación del complemento y más ampliamente mediado por efectos de linfocitos y monocitos.

Deficiencia homocigotica de complemento C2 y C4.

Se sabe que pacientes con deficiencia homocigota del complemento desarrollan una sintomatología similar al lupus, donde predomina el compromiso de piel, acompañado por una moderada enfermedad sistémica; la nefritis severa es rara. En los pacientes con LES

y deficiencia de C2, más del 80% tienen precipitinas anti-Ro (45), en esta serie ninguno de todos los 10 pacientes con anti-Ro tenían otras precipitinas. En otro estudio de 10 familias, 9 de ellas solo tenían precipitinas anti-Ro/SSA, uno presentaba anti-La/SSB.

En la deficiencia homocigota de C4 se desarrollan síntomas de LES en un importante porcentaje y aquí los anti-Ro/SSA ocurren en casi todos, pero también los anticuerpos anti-RNP están presentes en una pequeña proporción de éstos individuos. Se sabe que los genes estructurales para C2-C4 están localizados en el brazo corto del cromosoma 6 del CMH entre los loci B y D. Es comprensible que las deficiencias del complemento predispongan a infecciones, o lesiones por otros agentes, los cuales inducen lupuseritematoso. Alternativamente hay genes en el CMH ligados a aquellos del C2 y C4 los cuales controlan la producción de anticuerpos o la expresión de la enfermedad.

LES Neonatal.

McCustion y Schoch informaron los primeros casos de esta rara enfermedad (Cuadro 5) (46). Sus dos principales manifestaciones son el bloqueo cardíaco y el lupus eritematoso cutáneo. El primero puede ser permanente y el segundo transitorio. La lesión cutánea se parece al LECS, lesiones cutáneas fotosensibles (anular, macular y discoide) son características. Histológicamente, existe un infiltrado mononuclear que está presente en la dermis con variable grado de atrofia y licuefacción de la capa de células basales, más del 90% de madres y de los infantes tienen anti-Ro/SSA, y más del 50% tienen anti-La/SSB. Estas lesiones aparecen durante las primeras semanas de vida y desaparecen dentro de los primeros seis meses, paralelamente con la desaparición gradual de los anticuerpos de la circulación de estos niños (49).

	Número	%
Sólo cutáneo	87	(38)
Sólo Bloqueo Cardíaco Congénito	122	(53)
Cutáneo BCC	20	(9)

Cuando un suero que contiene anti-Ro se difunde en los keratinocitos basales de los tejidos humanos y se desarrollan depósitos de inmunoglobulinas. La exposición a la luz ultravioleta incrementa los depósitos de inmunoglobulinas.

La otra principal manifestación del síndrome de lupus neonatal es el completo bloqueo cardíaco congénito, el cual puede ocurrir en presencia o ausencia de hallazgos cutáneos. El bloqueo cardíaco ocurre en 1:2000 de los casos. Más del 80% de casos parecen estar relacionados con la presencia de precipitinas anti-Ro/SSA en la circulación materna. La evaluación por técnicas de inmunofluorescencia en un caso reciente ha demostrado depósitos de inmunoglobulinas en el tejido cardíaco (50).

El antígeno Ro/SSA se ha demostrado en tejido cardíaco por dos métodos independientes, en relación con la patogénesis, lo cual sugiere su participación en este proceso (51). Colectivamente esos datos constituyen una fuerte evidencia del compromiso directo de anticuerpos en la expresión clínica del lupus.

En los casos de lupus neonatal (LN) se ha logrado evidenciar el daño tisular producido por el sistema Ro/SSA-anti-Ro/SSA. Los datos preliminares plantean la directa participación en la enfermedad cardíaca y cutánea, pero se plantean varios interrogantes. Primero: sólo existe una pequeña proporción de niños (1 a 5%) recién nacidos de madres con anti-Ro/SSA. Segundo: Por qué los adultos con LES y anti-Ro/SSA raramente desarrollan bloqueo cardíaco. Tercero: Si los anti-Ro pueden producir directamente lesiones de piel, por qué algunos adultos con anti-Ro/SSA no desarrollan la enfermedad cutánea?

Ciertamente la identificación de diferencias en la especificidad y potencial de los anticuerpos anti-Ro/SSA en diferentes individuos así como la presencia de factores aún no identificados del huésped podrían ser el camino que de respuesta a estos interrogantes. Un estudio de subclases IgG de anticuerpos anti-Ro/SSA en LN y LECS demuestra, que en el suero de LEN con afección cardíaca y en la madre predomina la IgG, y por consiguiente, proba-

blemente, se presenten en el feto en el período de gestación cuando el bloqueo cardíaco usualmente se desarrolla, por lo que las diferencias en el LEN (en el útero vs enfermedad posnatal) no pueden atribuirse a diferencias en subclases IgG de anti-Ro/SSA, la IgG1 es capaz de mediar lesión de tejidos por la vía del complemento o efectos celulares (52).

Manifestaciones Extraglandulares del Síndrome de Sjögren y Anti-Ro/SSA.

Los anticuerpos del síndrome de Sjögren están restringidos a Ro/SSA y La/SSB; en este aspecto la enfermedad es similar a la EMTC y a la autoinmunidad inducida por drogas en tener limitada heterogenicidad de la respuesta autoinmune lo cual está en contraste con LES.

Hay un número de fenómenos clínicos y de laboratorio que se correlacionan con la presencia de precipitinas anti-Ro/SSA que son frecuentes en pacientes con rasgos clínicos y de laboratorio de enfermedad extraglandular incluyendo vasculitis, hipertrofia de glándula salival, linfadenopatía, púrpura, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Otras anomalías serológicas también se observan en pacientes con precipitinas anti-Ro/SSA positivo incluyendo hiperglobulinemia, factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, crioglobulinemia, e hipocomplementemia, (53). Los análisis de una segunda serie de pacientes usando una prueba cuantitativa han ratificado esas observaciones.

La relación del anti-Ro/SSA en la vasculitis ha sido especialmente interesante. Primero, hay una muy abierta relación de precipitina anti-Ro/SSA con la presencia de vasculitis. Segundo se han encontrado dos tipos histológicos de vasculitis: neutrófilico y linfomonocítico. La vasculitis mononuclear está caracterizada por pocos neutrófilos y oclusión de la luz debido a infiltración de los vasos con células mononucleares. La variedad neutrófilica tiene más de 5% de neutrófilos y es indistinguible de vasculitis leucocitoclástica, posteriormente los pacientes presentan hipocomplementemia (54).

La abierta asociación de las precipitinas anti-Ro/SSA con lesión vascular sugiere un papel directo de esos anticuerpos en las

patogénesis del daño tisular. Una evidencia de la participación de anti-Ro/SSA en el daño tisular es por la presencia elevada de anti-Ro encontrados en los glomérulos de dos pacientes con glomerulonefritis lúpica (55).

En otro paciente con cirrosis biliar primaria que desarrolló síndrome de Sjögren, se hicieron varias observaciones: se identificaron títulos anti-Ro en el curso del síndrome de Sjögren, y complejos inmunes constituidos por Ro/SSA-anti-Ro/SSA, Ro/SSA cuando tenía una seria enfermedad renal, aumento de anti-Ro en las glándulas parótidas. Estos hallazgos sugieren que en algunas instancias el sistema Ro-SSA-anti-Ro/SSA puede estar directamente comprometido en el desarrollo del daño de las glándulas salivares. En conclusión una historia de inflamación de las glándulas parótidas es más probable que ocurra en pacientes con precipitina anti-Ro/SSA (34).

SUMMARY

The anti-Ro and Anti-La antibodies have been studied since 25 years ago, but their molecular structure, clinical association and genetics relation have acquired special relevance only in the last past seven years. These antibodies have special interest in the physiopathology of SLE, and in the Sjögren syndrome. In the so called neonatal lupus these antibodies seems to play a direct role in its physiopathology, while in others situations such as vasculitis and nephritis the tissue damage could be due to the immune complexes deposition in the vascular structures.

BIBLIOGRAFIA

1. **Hargraves Harg MM, Richmond H, Morton R.** Presentation of two bone marrow elements: The "tart" cell and the "L.E." cell. *Mayo Clin. Proc* 1948; 27: 25.
2. **Kunkel H, Holman HR, Deer HRG.** Multiple autoantibodies to cell constituents in systemic lupus erythematosus. *Ciba Found Symp Cell. Aspects Immunol. Basel* 1960; 429.
3. **Tan EM, Kunkel HG.** Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitine with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1966;96: 464.

4. **Northway JD, Tan EM.** Differentiation of antinuclear antibodies giving speckled staining patterns in immunofluorescence. *Clin Immunol Immunopathol* 1972; 1: 140.
5. **Mattioli M, Reichlin M, et al.** Physical association of two nuclear antigens and natural occurrence of their antibodies: the relationship of the Sm and RNA protein (Mo) systems in SLE sera. *J Immunol* 1973; 110: 1318.
6. **Douvas AS, Achten M, Tan EM.** Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in Scleroderma. *J Biol Chem* 1979; 254: 10514.
7. **Reichlin M.** Significance of the Ro antigen system. *J Clin Immunol* 1986; 6: 339.
8. **Clark G, Reichlin M, Tomasi TB.** Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969; 102: 117.
9. **Nattioli M, Reichlin M.** Heterogeneity of RNA protein antigen reactive with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1974; 17: 421.
10. **Alpaugh MA, Tam EM.** Antibodies to cellular antigens in Sjögren syndrome. *J Clin Invest* 1975; 55: 1067.
11. **Alpaugh MA, Maddison P.** Resolution of the identity of certain antigen-antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an interlaboratory collaboration. *Arthr Rheum* 1979; 22: 796.
12. **Tan EM.** Antinuclear antibodies: Diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell Biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93.
13. **Provost TT.** Neonatal Lupus. *Arch Dermatol* 1983; 119: 619.
14. **Meyer O, Hauptmann G, Toppeiner G, Ochs HD.** Genetic deficiency of C4-C2 or C1q and lupus syndromes. Association with anti-Ro (SSA) antibodies. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 678.
15. **Reichlin M, Harley JB.** Antibodies to Ro SSA and heterogeneity of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 13: 112.

Chan EKL, Tam EM. The Small nuclear ribonucleoprotein, SSA/La binds RNA with a conserved protease resistant domain of 28 kd. *Mol Cell Biol* 1987; 7: 2588.
16. **Hendrick JP, Walin SL, Rinke J, Lerner MR, Steitz JA.** Ro small cytoplasmic ribonucleoproteins are a subclass of the ribonucleoproteins. Further characterization of the Ro and La small ribonucleoproteins from uninfected mammalian cell. *Mol Cell Biol* 1981; 1: 1138.
17. **Harmon CE, Deng JS, Peebles C11, Tan EM.** The importance of tissue substrate in the SSA/Ro antigen-antibody system. *Arthr Rheum.* 1984; 27: 166.
18. **Yagata H, Harley JB, Reichlin M.** Molecular properties of the Ro/SSA antigen and ELISA for quantitation of antibody. *J Clin Invest* 1984; 27: 166.
19. **Harley JB, Reichlin M, Arnett FC, et al.** Gene interaction at HLA/DQ instances autoantibody production in Sjögren syndrome. *Science* 198; 32: 1115.
20. **Provost TT, Levin S, Watson RM, et al.** Detection of anti-Ro/SSA. Antibodies by gel double diffusion and a sandwich ELISA in Systemic and subacute cutaneous lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *J Autoimmun* 1991; 4: 87-96.
21. **Argetsinger SJ.** "Snurps". *Scientific American* 1988, 56.
22. **Tan EM.** Interactions between autoimmunity and molecular and cell Biology. *J Clin Invest* 1989; 84: 1.
23. **Tsu SL, Newkirk MM, Capra JD, et al.** Molecular characterization of human Ro/SSA antigen. *J Clin Invest* 1988; 82: 96.
24. **Chan KL, Edward J, Hamel CJ, et al.** Molecular definition and sequence motifs of the 52 kd component of human SSA/Ro autoantigen. *J Clin Invest* 1991; 87: 68.
24. **Herrera R, Provost TT, Diaz LA, et al.** Characterization of Ro/SSA and La/SSA proteins. *J Rheumatol* 1986; 13: 327.
25. **Chambers JC and Kune JD.** Isolation and analysis of cDNA clones expressing human lupus La antigen. *Proc North Acad Sci USA* 1985; 82: 2115-2219.
25. **Bell DA, Maddison PJ.** Serologic subsets in systemic lupus erythematosus an examination for autoantibodies relationship to clinical features of disease and HLA antigens. *Arthr Rheumatol.* 1980; 23: 1268.
26. **Harley JB, Alexander EL, Bias WN, et al.** Anti-Ro/SSA, and anti-La/SSB in patients with Sjogrens syndrome. *Arthr Rheumatol.* 1986; 29: 196.
27. **Hochberg MC, Body RE, Aharn JM, et al.** Systemic lupus erythematosus a review of clinical laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphases on demografic subsets. *Medicine* 1985; 64: 285.
28. **Harley TB, Fu SM, JA, et al.** HLA association with the titers of anti RNA proteins in SLE. *Arthr Rheumatol.* 1986; 29: 1525.
29. **Giles RC, De Mars RC, Chang C, et al.** Allelic polymorphism and trans association of molecules encoded by the HLA DQ subregion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1776.
30. **Alpaug MA, Tolel, Tan EM,** Differentiation and characterization of anti-antibodies and their antigens in Sjögren's syndrome. *Arthr Rheumatol.* 1976; 19: 216.
31. **Alexander EL, Hirsh TJ, Arnett FC.** Ro/SSA y La/SSB antibodies in the clinical spectrum of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1982; 9: 239.

32. **Osial TA, Witesode TL, Buckingham RB,** Antibodies to SSA SSB and ANA in progressive systemic sclerosis with and without Sjögren's syndrome. *Arthr Rheumatol.* 1982; 25: 534.
33. **Penner E, Maddison PJ, Dicksoon ER, et al.** Unpublished data.
34. **Ben CHR, Fox RI, Tan EM,** Dissociation of immune responses to the SSA(Ro) 52 kd and 60 kd polypeptides in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Arthr Rheumatol.* 1990; 33: 349.
35. **Thomas Provost, Total N.** The relationship between anti-Ro/SSA, antibody positive lupus erythematosus. *Arch Dermt.* 1988; 124:
36. **Reichlin M.** Antibodies to Ro (SSA) and the heterogeneity of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol (Suplem 13)* 1987; 14.
37. **Madinson PJ, Provost TT, Teuegkub M.** ANA negative systemic lupus erythematosus serological analysis. *Medicine* 1981; 60: 87.
38. **Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN.** Subacute cutaneous lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1409.
39. **Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, et al.** Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, *An Intern Med.* 1982; 97: 644.
40. **Sontheimer RD.** Clinical significance of subacute cutaneous lupus erythematosus skin lesions. *J Dermatol* 1985; 12: 205.
41. **Sontheimer D, Richard MD, et al.** Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Med Clin of North Amer* 1985; 73: 5.
42. **Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN.** Human Histocompatibility antigen associations of subacute cutaneous lupus erythematosus skin lesions. *J. Dermatol* 1985; 12: 205.
43. **Oukumi M, Sawani BL.** Binding of antibodies to the extractable nuclear antigen SSA/Ro y SSB/La is Induced on the surface of humanhepatinocytes by ultraviolet light (UVL). Implications for the pathoogenesis of photosensitive cutaneous lupus. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 77.
44. **Alexander E, Arnet FC, Provost TT, et al.** Sjögren syndrome association of antiRo(SSA) anti bodies with vasculitis hematologic anomalies and serologic hiper reactivity. *Ann Intern Med.* 1983; 26: 1279.
45. **Provost TT, Arnett FC, Reichlin M.** Homozygous C2 deficiency lupus erythematosus and anti-Ro/SSA antibodies *Arthritis Rheum.* 1983; 26: 1279.
46. **Petri, WR.** Anti-Ro antibodies and neonatal lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 2.
47. **Scott JS, Maddison PH, Taylor PV, et al.** Conecctive tissue disease, antibodies to ribonucleoproteins and congenital heart block. *N Engl J Med* 1982; 309: 209.
48. **Harley JB, Kaine JL, Fox Of, Reichlin M, et al.** Antibody and antigen in congenital complete heart bock. *Arth Rheum.* 1985; 28: 1321.
49. **Scott DB, Bemmopm, FC.** IgG sub classes in the serum and skin in subacute cutaneous lupus erythematosus and neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 643.
50. **Alexander EL, Hirsh TJ, Arnett FC, et al.** Ro/SSA, and La/SSA, antibodies in the clinical spectrum of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1982; 9: 239.
51. **Molina R, Provost TT, Alexander EL.** Twotypes of inflammatory arthritis in Sjögren's syndrome. Differential association with seroactivity to rheumatoid factor and antiboides to Ro/SSA and with hipercomplementemia. *Arch Rheum.* 1985; 25: 1251.
52. **Maddison PJ, Reichlin M.** Deposition of antibodies to soluble cytoplasmic antigens the kidney of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1979; 22: 858.