

ANTI-dsDNA, ANTI-SMITH Y ANTI-LA: FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO DE NEFRITIS LÚPICA

*Anti-dsDNA, anti-Smith y anti-La:
risk factors and prognostic associated with lupus nephritis. Panama 2003*

Roberto Ferro¹, Francisco Medina², Demetrio Serracin¹

Comité Científico de la Asociación de Estudiantes de Medicina de Panamá (CCAEMP). Panamá

RESUMEN

Introducción: La nefritis lúpica es una manifestación común y de mal pronóstico en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Diferentes autoanticuerpos han mostrado relación con la aparición nefritis lúpica pero los resultados son controversiales. En la presente investigación se estudian los factores inmunológicos asociados a la aparición y grado morfológico de nefritis lúpica, tales como el anticuerpo anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro y anti-La y anti-RNP. **Materiales y Métodos:** Estudio de casos y controles que incluyó a 21 pacientes con nefritis lúpica diagnosticados mediante biopsia, y 114 pacientes con lupus eritematoso sistémico sin nefritis como controles. Todos los pacientes tuvieron pruebas de anticuerpos realizadas entre los años 2003 y 2005 en el Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid - Panamá, utilizando pruebas de laboratorio con métodos estandarizados. **Resultados:** Se encontró como factores de riesgo para padecer nefritis lúpica los anticuerpos anti-Smith (OR=4,93, IC=1,52-16,24; p=0,001) y anti-dsDNA (OR=3,77, IC=1,25-11,68; p=0,007); el anticuerpo anti-La resultó ser un factor protector para la aparición de nefritis lúpica OR=0.24 (IC=0,07-0,77) y una p=0,005. No se encontró relación estadísticamente significativa con los anticuerpos Ro y RNP. **Conclusiones:** En nuestro estudio, los pacientes con lupus eritematoso sistémico con anticuerpos anti-Smith y anti-dsDNA tienen mayor riesgo de presentar nefritis lúpica; por lo tanto, este grupo de pacientes debería tener un seguimiento más estricto de su función renal para anticipar el deterioro de la misma. Pacientes con lupus eritematoso sistémico con anticuerpos anti-La tienen menor riesgo de desarrollar nefritis lúpica; por lo tanto, estos pacientes tienen mejor pronóstico.

Palabras clave: Nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, anticuerpo, Panamá.

ABSTRACT

Introduction: Lupus nephritis is a common manifestation and of poor outcome in a lupus systemic erythematosus patient. Different antibodies have shown clear relation with the appearance of lupus nephritis, but these results are still controversial. In this article we study the immunologic factors associated with lupus nephritis appearance and morphologic grade: anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La and anti-RNP antibodies. **Methodology** This is a case and control analytic study of 21 patients with lupus nephritis diagnosed by biopsy and 114 patients with

systemic lupus erythematosus without lupus nephritis as controls. All the patients had antibodies tests done between years 2003 and 2005 in hospital Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, using laboratory tests with standardized methods. **Results:** Researchers found anti-Smith (OR=4.93, IC=1.52-16.24; p=0.001) and anti-dsDNA antibodies (OR=3.77, IC=1.25-11.68; p=0.007) being risk factors for nephritic lupus development, and anti-La resulted a protector factor for lupus systemic erythematosus patient (OR=0.24, IC=0.07-0.77; p=0.005). A statistical significance was not found on anti-Ro and anti-RNP. **Conclusion:** Patients with systemic erythematosus lupus with positive anti-Smith and anti-dsDNA antibodies are at a higher risk to develop lupus nephritis; this group of patients should have a closer follow up of their renal function to anticipate renal impairment. Patients with systemic erythematosus lupus with anti-La positive have a lower risk to develop lupus nephritis; this group has a better outcome for long term renal function.

KeyWords: Lupus Nephritis, systemic lupus erythematosus, antibody, Panama.

¹ Estudiantes del X semestre, Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá

² Estudiante del XI semestre, Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá
correo electrónico: ferro@medscape.com

Manuscrito recibido el 30 de septiembre de 2006 y aceptado para publicación el 5 de diciembre de 2006

INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica con numerosos patrones de manifestaciones clínicas e inmunológicas.¹ Sir William Osler fue quien acuñó el término de “lupus eritematoso sistémico”.²

Para el año 1948, el Dr. Hargraves junto a un grupo de médicos de la Clínica Mayo describió la primera prueba diagnóstica sanguínea del LES: “análisis celular del lupus eritematoso o célula LE”, la cual fue utilizada durante muchos años.³ Actualmente, el diagnóstico se basa en al menos 4 manifestaciones diferentes de las 11 descritas en los criterios diagnósticos elaborados desde 1982 por la Asociación Reumatológica Americana.¹

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune en los seres humanos. Existe una alteración de los mecanismos de tolerancia inmunológica, y se caracteriza por la inflamación diseminada de vasos sanguíneos y del tejido conectivo, la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAS) e inmuno-complejos, curso episódico, variable e historia natural impredecible, en ocasiones mortal.⁴

Afecta a todas las razas, edades y sexos⁵; predomina en la raza negra y más del 90% de los casos corresponden a mujeres de 13 a 30 años⁴ con una relación 9-10:1 entre sexo femenino y masculino en adultos.^{6,7}

El LES es una enfermedad relativamente frecuente, con una prevalencia de 1 por 2500 personas en determinadas poblaciones⁸; en América del Norte y Europa Septentrional se ha registrado una prevalencia de 40 x 100 000 habitantes.⁹ La tasa de supervivencia del LES a 10 años en pacientes observados en la década pasada se acerca al 90%.^{10,11}

El riesgo de complicaciones que amenazan la vida, particularmente la nefritis, parece ser mayor durante los primeros 5 años siguientes al inicio de la enfermedad, asociándose con la presencia de anticuerpos contra ADN nativo y a edad más joven.¹² La nefritis lúpica ocurre en 40-75% de los pacientes con LES, dentro de los 5 primeros años de la enfermedad, y constituye uno de los predictores más fuertes de pobre pronóstico de la enfermedad.¹³ Ésta ha sido considerada de evolución tórpida y con una alta mortalidad.^{14,15}

De acuerdo a los datos de la Organización Mundial

de la salud, en 1971 había una supervivencia del 50% de los pacientes con nefritis lúpica después de 5 años. Esta supervivencia fue de un 82% a principios de los años noventa y continúa mejorando. Esto se debe a que conocemos mejor la enfermedad por los avances logrados en el diagnóstico y tratamiento del LES han permitido la realización de diagnósticos más temprano.^{10,11}

Los pacientes con Nefritis Lúpica tienen mayor probabilidad que aquellos pacientes con LES sin compromiso renal de tener títulos elevados de anti-dsDNA. La presencia de autoanticuerpos anti-Sm está asociada con expresiones más severas de LES, incluyendo la Nefritis Lúpica.¹⁶

Los anticuerpos anti-DNA producen daño renal a través de una lesión directa sobre antígenos *in situ* (ADN, histonas, núcleos), componentes de la membrana basal glomerular (laminina, colágeno IV y heparán sulfato) o bien a través de la formación previa de complejos inmunes con nucleosomas que se depositan posteriormente sobre la membrana basal glomerular con la que establecen puentes de histona.¹⁷ Los pacientes con nefritis usualmente tienen títulos bajos de anticuerpos anti-Ro y anti-La, en comparación con los pacientes sin nefritis. Además, los pacientes con nefritis tienen alta afinidad por los anticuerpos anti-DNA que activan el complemento fuertemente.¹⁸

Los propósitos de este estudio son analizar el papel fisiopatológico de los diferentes autoanticuerpos en la aparición de la nefritis lúpica; estimar el riesgo a priori, de un paciente con LES de desarrollar nefritis lúpica, utilizando como base su perfil de autoanticuerpos; y utilizar los resultados de nuestro estudio como base para estudios posteriores, con la finalidad de ampliar conocimientos en cuanto a esta patología.

El objetivo del estudio es asociar los anticuerpos inmunológicos (anti ds-DNA, anti-Smith, anti-Ro, anti-La y anti-RNP) implicados en la fisiopatología de LES a la aparición de la nefritis lúpica y su grado morfológico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Mediante un estudio analítico de casos y controles no pareados se estudiaron pacientes con LES que entre enero de 2003 a diciembre de 2005 se le rea-

lizaron pruebas inmunológicas en el Laboratorio Clínico del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid (C.H.M.Dr.A.A.M), hospital terciario más grande de Panamá. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Los criterios de inclusión para los casos fueron: pacientes con diagnóstico de LES según los criterios de la ARA y nefritis lúpica diagnosticada por biopsia renal y con los estudios inmunológicos realizados, ambos en el periodo 2003-2005 en el C.H.M.Dr.A.A.M.; los criterios de inclusión para los controles fueron: pacientes con diagnóstico de LES y sin diagnóstico de nefritis lúpica consignados en sus expedientes, que tengan los datos inmunológicos requeridos para el estudio.

Los criterios de exclusión para los casos fueron: pacientes con diagnóstico de LES que tengan otra enfermedad renal concomitante como nefropatía diabética o amiloidosis renal consignado en el expediente; aquéllos con datos del estudio incompletos o que no se encuentre el expediente, y que se hayan atendido en período distinto al del estudio; y los criterios de exclusión para los controles fueron: pacientes sin diagnóstico consignado de LES; con datos del estudio incompletos; que no acudan al C.H.M.Dr.A.A.M., que no se hayan atendido en el período de estudio, o que tengan proteinuria en el urinalisis.

Los anticuerpos anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP y anti-Sm se consideraron presentes si los estudios inmunológicos mostraron un resultado positivo en la prueba serológica para el anticuerpo, que estuviese consignado en el expediente del paciente.

Se utilizó un formulario elaborado por los autores para la captura de datos y se valoró su uso. Presentamos el protocolo de investigación a la dirección de docencia y a las autoridades competentes del C.H.M.Dr.A.A.M., para solicitar autorización para la revisión de los expedientes y realización de nuestro estudio. Los datos para llenar el formulario de la investigación se obtuvieron de la base de datos de los pacientes con LES que se realizaron las pruebas inmunológicas.

Los casos fueron obtenidos de los resultados de biopsias renales realizadas en el C.H.M.Dr.A.A.M. y sus anticuerpos de las hojas de laboratorios inmunológicos solicitados.

Los controles fueron obtenidos de los registros de las hojas de laboratorios inmunológicos solicitados y se revisó en los expedientes para cotejar que el diagnóstico de esos laboratorios fuese LES.

Los datos que se obtuvieron se almacenaron en una base de datos, usando el programa EPI-INFO versión 3.3.2, de febrero del 2005 y posteriormente se procedió a la tabulación y análisis de resultados mediante tablas tetracóricas, cálculo de la p y cálculo del OR.

RESULTADOS

Estudiamos un total de 21 casos con nefritis lúpica con biopsia renal y laboratorios inmunológicos completos; se excluyeron 18 que no tenían los estudios inmunológicos completos. Los controles fueron 114 pacientes con diagnóstico consignado de LES y sus laboratorios inmunológicos completos. Del total de pacientes estudiados, 125 son mujeres (17 con nefritis lúpica) y 10 eran hombres (4 con nefritis lúpica). Se encontró que ser mujer es un factor protector contra la aparición de nefritis lúpica (OR=0,23, IC=0,06-0,92; p=0,049).

La edad mayor o igual a 28 años resultó ser un factor protector contra la aparición de nefritis lúpica (OR=0,24, IC=0,08-0,69; p=0,01).

Encontramos asociación entre la presencia de anticuerpos anti-dsDNA (OR=3,77, IC=1,25-11,68; p=0,007) y anticuerpos anti-Sm (OR=4,93, IC=1,52-16,24; p=0,001) con la aparición de nefritis lúpica en los pacientes con LES. (Figura 1).

La presencia del anticuerpo anti-La resultó ser un factor protector contra la aparición de nefritis lúpica

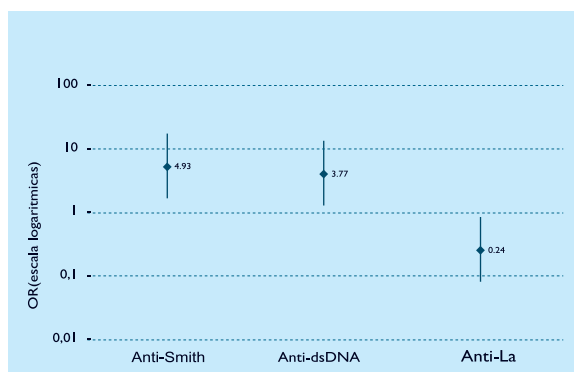


Figura 1. Asociación entre la presencia de anticuerpos anti-dsDNA, anti-Sm y aparición de nefritis lúpica, OR evaluados.

en pacientes con LES, con un OR=0,24 (IC=0,07-0,77) y una $p=0,005$.

No se encontró asociación entre el anticuerpo anti-RNP y la aparición de nefritis lúpica ($p=0,3$). El anticuerpo anti-Ro no resultó ser un factor de riesgo contra la aparición de nefritis lúpica ($p=0,3$).

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre los demás anticuerpos y algún grado morfológico específico.

DISCUSIÓN

Varios estudios han demostrado que existe una prevalencia más alta de nefritis lúpica en los hombres¹⁹⁻²¹; nuestro estudio encontró una diferencia estadísticamente significativa acorde con esto.

Reportes previos han notado que la nefropatía es menos común en pacientes mayores de cincuenta años^{22,23}, y en nuestro estudio encontramos que la nefropatía es menos común en pacientes mayores de veintiocho años. A pesar de que la explicación de esta variabilidad aparente relacionada con la edad de la expresión de la enfermedad permanece incierta, diferencias en factores demográficos y la respuesta del sistema inmune de la vejez han sido implicados. Se ha especulado que con la diferencia de edad de los pacientes puede haber una predisposición genética y respuesta distinta hacia estímulos desencadenantes.^{24,25}

La significancia clínica de los anticuerpos y sus relaciones con las diferentes enfermedades reumatológicas han sido sujeto de muchos estudios y discusión. Desde su descubrimiento en 1957 la atención se ha centrado en el anti-dsDNA en un intento de determinar su rol en la patogénesis de esta enfermedad. Altos niveles de anti-dsDNA se han identificado en nefritis lúpica y sus niveles tienden a subir y bajar directamente a la actividad de la enfermedad.²⁶⁻²⁹ Varias líneas de evidencia experimental han demostrado una asociación directa entre anti-dsDNA y nefritis. Diferentes autores han indicado que algunos pero no todos los anti-dsDNA monoclonales pueden inducir depósitos de complejos inmunes en los glomérulos y nefritis no autoinmune en ratones.³⁰ Sin embargo, en nuestro estudio se encontró que la presencia de anti-dsDNA fue un factor independientemente asociado con la presencia de nefritis.

Encontramos un aparente papel protector del anti-La, que aunque no se sugiere en la literatura, si está descrita su baja frecuencia en pacientes con nefritis lúpica^{31,32}. Sin embargo, esto debe ser evaluado con mucha cautela dado el reducido número de casos en nuestro estudio; una recopilación de más casos podría darnos luces de la importancia de dicha asociación. Sugerimos entonces vigilar la posible asociación entre este anticuerpo en posteriores estudios a realizarse.

El anti-Ro se asocia una elevación de la prevalencia de nefritis lúpica.³² Nuestro estudio no encontró esta elevación, que tampoco se encontró en un estudio Bell y colaboradores con lo que quizás este rol no exista o no sea tan significativo.³⁴

Autoanticuerpos hacia RNP se han reportado en baja frecuencia en pacientes con nefritis lúpica.^{23,33} Los resultados de nuestro estudio son consecuentes con la literatura.

La presencia de anti-Smith se ha reportado muy ligada a la aparición de nefritis lúpica, más aún es el anticuerpo que tiene la mayor fuerza de asociación.^{29,34} En nuestro estudio también fue el anticuerpo con el OR más alto.

El perfil inmunológico no se asoció a ningún tipo histológico de nefritis, confirmando trabajos previos.^{23,29}

En conclusión en el presente estudio, los pacientes con LES con anticuerpos anti-Smith y anti-dsDNA están en riesgo de presentar nefritis lúpica; por lo tanto, este grupo de pacientes deben tener un seguimiento más estricto de su función renal para anticipar el deterioro de la misma. Asimismo, los pacientes con LES con anticuerpos anti-La aparentemente tienen menor riesgo de desarrollar nefritis lúpica; por lo tanto, estos pacientes tienen mejor pronóstico. Sugerimos realizar estudios con mayor casuística para confirmar el papel del anti-La y en general el comportamiento de los autoanticuerpos asociados a la nefritis lúpica.

AGRADECIMIENTOS

Agradeceremos a los siguientes doctores que nos guiaron en la confección de este trabajo: Dr. Rolando Milord, Dr. José Manzanares, Dr. Francisco Lagrutta y Dr. Javier Nieto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tan E, Cohen A, Fries J. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271.
2. Ropes MW: Systemic Lupus Erythematosus. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1976.
3. Blotzer W, & Rose B. A history of systemic lupus erythematosus. Sitio web Lupus Trust of the New Zealand. Mayo, 2004. Disponible en URL: <http://www.lupus.org.nz/history.html>
4. Gordillo G. Glomerulopatía del lupus eritematoso sistémico. En: Gordillo G. *Nefrología Pediátrica*. 1ª ed. España: Mosby/Doymán libros SA. 1996: 222-33.
5. Balow J E, Bumpas DT, Austin III HA. Lupus nephritis. En: Brady HR, Willax C. *Therapy in Nephrology and arterial hypertension a company Brener and Receptor's*. 1ª ed. Canadá: W B Saunders Company; 1999.
6. Loreda A, Cota AR. Lupus eritematoso sistémico. En: Loreda A, Carbajal L. *Medicina interna pediátrica*. 3ª ed en español. Mexico: McGraw Hill I; 1996: 132-49.
7. Lang B, Silverman E. A clinical overview of systemic lupus erythematosus in childhood. *Pediatrics Review*. 1993; 14: 194-202.
8. Michet CJ Jr et al: Epidemiology of SLE and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc*. 1985; 60:105.
9. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:617-39.
10. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:55-64.
11. Ginzler EM, Schorn K. Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14:67-78.
12. Swaak AJG, Nossent JC, Bronsveld WV, et al. Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:447-54.
13. Walker WG, Solez K. Renal involvement in disorders of connective tissue. In: Earley LE, Gottschalk CW, eds. *Diseases of kidneys*. Boston: Little, Brown, 1979: 1259-88.
14. Cassidy JT and Petty Re. Systemic Lupus erythematosus. En: *Pediatric Rheumatology* 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1995: 260-310.
15. Mok CC, Sing Won RW, Sing Lau C. Lupus Nephritis in Southern Chinese Patients: Clinicopathologic Findings and Long-Term Outcome. *Am J Kidney Disease*. 1999; 34: 316-23.
16. Su W, Madaio M. Recent advances in the pathogenesis of lupus nephritis: Autoantibodies and B cells. *Semin Nephrol* 23: 564-568, 2003.
17. VanBruggen MCJ, Kramers C, Algreen B y cols. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl* 1997; 12:57-66.
18. Cameron J. Lupus Nephritis. En: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson R, Feehally J. Harcourt Publishers Limited. 2000 Pág. 292.
19. Kaslow RA, Masi AT. Age, sex and race effects on mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. *Arthritis Rheum* 1978; 21:473-9.
20. Blum A, Rubinow A, Galun E. Predominance of renal involvement in male patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:206-7.
21. Kaufman LD, Gomez-Reino JJ, Heinicke MH, Gorevic PD. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18:189-97.
22. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 73:113-24.
23. Garcia CO, Molina JF, Gutierrez-Urena S, Scopelitis E, Wilson WA, Gharavi AE, et al. Autoantibody profile in African-American patients with lupus nephritis. *Lupus* 1996; 5:602-5.
24. Bell DA. SLE in the elderly. Is it really SLE or Sjögren syndrome? *J Rheumatol* 1988; 15:723-4.
25. Catoggio LJ, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteristics. *J Rheumatol* 1984; 11:175-81.
26. Dang H, Harbeck RJ. The in vivo and in vitro glomerular deposition of isolated anti-double-stranded-DNA antibodies in NZB/W mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 30:265-78.
27. Koffler D, Schur PH, Kunkel HG. Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1967; 126:607-23.
28. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000; 53:424-32.
29. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tunekar MF, Abbs I, et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:556-60.
30. Vargas MT, Gustilo K, D'Andrea DM, Kalluri R, Foster MH, Madaio MP. Structural features of nephritogenic lupus autoantibodies. *Methods* 1997; 11:62-9.
31. Bell DA, Smeenk RTJ. Clinical connections: assays and assessment. *Lupus* 1997; 6:305-6.
32. Harley JB, Sestak AL, Willis LG, Fu SM, Hansen JA, Reichlin M. A model for disease heterogeneity of systemic lupus erythematosus. Relationship between histocompatibility antigens, autoantibodies and lymphopenia or renal disease. *Arthritis Rheum* 1989; 32:826-34.
33. Reichlin M, van Venrooij W. Autoantibodies to the URNP particles; relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol* 1991; 83:286-90.
34. Lopez-Longo FJ, Gonzalez-Fernandez CM, Rodriguez Mahou M, Grau Simo R, Monteagudo Saez I, Meno Garcia AC. Clinical expression of systemic lupus erythematosus with anti-U1-RNP and anti-Sm antibodies. *Rev Clin Esp* 1997; 197:329-35.