REVISION

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Anti DFS70 ¿Un auto anticuerpo marcador de salud? Revisión

DFS70 ANTIBODY. A HEALTH MARKER? REVIEW

Ene - Mar 2016 | Vol. 97 N°1

Revisión
Rev. argent. dermatol. 2016; 97 (1): 21 – 25.
Publicado en línea 2016, Marzo / Published online March 2016 .
Anti DFS70 ¿Un auto anticuerpo marcador de salud? Revisión

Autores | Contacto

María Bibiana Leroux*, María José Svetaz**
Médica Dermatóloga. Práctica privada. Rosario. Argentina
****Bioquímica. Jefe Servicio Inmunidad Celular-Lab.Central. H.Centenario-Rosarario. Docente Área Inmunología -Fac.Cs. Bioq. y Farmacéuticas-Universidad Nacional de Rosario. Argentina***

E-mail: leroux_mb@hotmail.com

No se declaran conflictos de interés.

Recibido: 18-12-2015
Aceptado para su Publicación: 29-02-201

RESUMEN

Se analiza el posible rol de los anti-DFS70 como marcadores biológicos útiles para excluir enfermedad reumática autoinmune.

SUMMARY

The possible role of anti-DFS70 helpful biomarkers analyzed to exclude autoimmune rheumatic disease.

PALABRAS CLAVES

anti- DFS70- enfermedad autoinmune reumática

KEY WORDS

anti-DFS70- autoimmune rheumatic disease

INTRODUCCIÓN:

La detección de anticuerpos antinucleares (ANA) por inmuno fluorescencia indirecta (IFI) continúa siendo de gran utilidad para el reconocimiento de enfermedad reumática autoinmune (ERA). Recientemente el Colegio Americano de Reumatología reafirmó que esta detección sigue siendo el gold estándar para los ANA. Sin embargo, su especificidad es baja. Muchos individuos considerados sanos, pueden tener bajos títulos de ANA. Aún más, estos anticuerpos pueden ser hallados hasta en un 30% de adultos cuando el substrato utilizado es HEp-2 (cultivo de células neoplásicas *Human Epidermoid carcinoma* "strain" 2). Debido a la alta sensibilidad de este sustrato, aún pequeñas cantidades de ANA presente en pacientes y controles, pueden generar muestras positivas no relacionadas a patología. En la práctica diaria es frecuente hallar un test de IFI con patrón moteado u homogéneo en mujeres jóvenes, pero estas no siempre tienen criterios diagnósticos para enfermedad reumática quienes luego de observaciones reiteradas a largo plazo, permanecen asintomáticas.[1-2-3]

En los últimos años distintos investigadores han propuesto a los anticuerpos anti- DFS70 como marcadores biológicos útiles para excluir a los pacientes con ERA. Esta sugerencia principalmente se ha basado en la observación de que los anticuerpos anti-DFS70 son más frecuentes en individuos sanos que en los pacientes con ERA y que los individuos anti-DFS70 positivos no desarrollaron ERA después de un seguimiento clínico por 4 años. Algunos investigadores han sugerido la hipótesis de que los anti-DFS70 serían auto anticuerpos protectores. La posibilidad de incrementar la especificidad del ANA positivo mediante una prueba de laboratorio resulta muy tentadora. Se evitaría tanto la incertidumbre en los pacientes como en los médicos y el incremento de los gastos en salud. [4-5]

Dentro del espectro de ANA por IFI fueron identificados inicialmente anti- DFS70 en pacientes con cistitis intersticial. Luego del reconocimiento de la proteína 70-kDa por inmunoblotting (IB), el antígeno se denominó *D*ense *F*ine *S*peckles 70 o DFS70. El nombre está dado por el patrón ó imagen característica por IFI, que es reconocido como moteado denso fino distribuido uniformemente por todo el núcleo en interfase y en la cromatina metafásica. El mismo antígeno es conocido como "lens epithelium– derived growth factor (LEDGFp75") ó "DNA binding transcription coactivator p75" y presenta numerosas funciones fisiológicas dentro de las que constan servir como cofactor de replicación del virus VIH a través de su interacción con la integrasa viral, también promueve la supervivencia de las células y mejora la resistencia al estrés celular.
Es posible que estos anticuerpos sean gatillados por factores ambientales. Recientes observaciones han involucrado al virus HPV como activador de los mismos.[6-7]

Los Anti-DFS70/LEDGFp75 son detectados por substratos HEp-2 por IIF. La prevalencia de su imagen de fluorescencia muestra una significativa variabilidad en cuanto a los resultados en células HEp-2 de diferentes manufacturas. Estas variaciones pueden ser atribuidas a la fijación de los sustratos celulares y las condiciones de cultivo, entre otros. Actualmente, crece el consenso de que los test ANA no deben ser utilizados como método único para la detección de los anti DFS70/LEDGFp75. Otros test son necesarios para lograr una adecuada confirmación. En la actualidad se utilizan varios métodos para su detección: IFI, IB, ELISA,"novel chemiluminescent assay", entre otros.[4-6-8]

Los anticuerpos anti-DFS70 ocurren en pacientes con una variedad de condiciones inflamatorias crónicas: cistitis intersticial, dermatitis atópica, alopecia areata, enfermedad de Behcet, enfermedades oculares y pacientes con cáncer. Además es hallado en el 10% de individuos sanos. En un estudio anterior, se ha detectado anticuerpos anti-DFS70 en el 11% de los 597 trabajadores de los hospitales japoneses, pero en sólo alrededor del 2% de los pacientes con ERA. La causa de la baja prevalencia observada en ERA no es clara, sin embargo incluyen factores demográficos, étnicos, influencia terapéutica, y sin duda, el método utilizado para la detección de los auto anticuerpos (autoAcs.).[4-5-7-8]

Dellavance y colaboradores, han evaluado más de 10.000 muestras ANA positivos por IFI e IB, informando que los anticuerpos anti-DFS70 eran comunes entre individuos ANA-positivos, sin evidencia de ERA. Los pacientes con patología autoinmune que presentaban estos anticuerpos, más de la mitad tenían evidencia de tiroiditis autoinmune. La mayor prevalencia de anticuerpos anti-DFS70 ha sido reportada en pacientes con síndrome de Vogt-Harada (66,7%) y la dermatitis atópica (30%), seguido de los individuos aparentemente sanos (~ 10%), mientras que la prevalencia en la ERA es significativamente inferior (~ 2% -3%), y a diferencia de los resultados de ANA que aumentan su positividad con la edad en individuos sanos, los anti-DSF70 decrecen en esta circunstancia [3]

Se informó recientemente de que ninguno de los 40 individuos sanos con anti-DFS70 positivos como hallazgo aislado desarrolló un ERA luego de 4 años de seguimiento promedio. Por lo tanto, se sugirió que la presencia de anticuerpos anti-DFS70 aislados, podría ser interpretada como una fuerte evidencia en contra de un diagnóstico de una ERA.[5]

En pacientes con ERA confirmada se analizó la presencia simultánea de varios auto anticuerpos relacionados y de anti-DFS70. En 472 pacientes con ERA sistémica, los anticuerpos anti-DFS70 fueron encontrados en 21 pacientes (4,4%). Dieciocho de los 21 (86%) pacientes fueron positivos asimismo para otros auto anticuerpos relacionados con la ERA, tales como anti- DNA de doble cadena y anti-SS-A. Aunque los pacientes con Síndrome Sjögren tenían la mayor frecuencia de anti-DFS70 (11%, 8/71), sólo uno de los ocho pacientes con anticuerpos anti-DFS70 no tenía anti-SS-A. Los anti-DFS70 se han hallado en 3% de pacientes con LES, asimismo asociados a otros auto anticuerpos marcadores con anti DNA doble cadena, anti-SSA/ Ro, o anti-Sm.[6]

En un estudio de 116 pacientes con dermatomiositis (DM), sólo 7 fueron positivos para anti-DSF70 (6,4%) confirmados por IB y en 5 eran acompañados por otro auto anticuerpos específico para DM (aMi2; aTif1-ɣ/α; a-MDA5; aNxp-2). De ellos, uno falleció mostrando un título de anti-MDA5 invariable durante la terapia, y los anti-DSF70 que se negativizaron, y en los otros el anti-MDA5 desapareció durante la remisión y el anti-DSF70 aumentó su título. La hipótesis sería que el anti-DSF70 sirve como anticuerpo protector, respaldado por su mayor prevalencia en pacientes sanos que en pacientes con ERA.[5]

En otro estudio también se observa que más del 80% de los pacientes con ERA confirmada y presencia de anti -DFS70 presentan simultáneamente otros auto anticuerpos marcadores de ERA. En base a estos reportes se considera que los pacientes con ERA y anti DFS70 positivo como hallazgo aislado deberían ser raros tanto en niños como en adultos. Aún más ciertos autores plantean que si un paciente tiene anti-DFS70 como anticuerpo aislado no tiene necesidad de interconsulta urgente al especialista. [4-5-6-9-10-11]

Conclusiones: el reconocimiento del patrón DFS en los test de ANA es importante para detectar la presencia de anti-DFS70. Aún más se sugiere que la presencia solitaria de anti DFS70 podría ser utilizado como biomarcador para excluir el diagnóstico de ERA. En un futuro incluyendo el examen

de estos anticuerpos en el chequeo de personas ANA positivo, se podría excluir la ERA, y disminuir los gastos en salud.

REFERENCIAS:

1.- Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, et all. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to us anti-nuclear antibodies. Ann Rheum Dis 2013; 0:1-7.

2.-Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Salomon D, Homburguer H. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to us anti-nuclear antibodies. Arch Pathol Lab Med 2000; 124; January 2000.

3. Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, UsudaT,Tan EM, Takasaki Y,4 Tomita Y,Muro Y. Anti-DFS70 Antibodies in 597 Healthy Hospital Workers. Arthritis & Rheumatism 2004; 50 (3): 892–900.

4.- 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. Article ID 494356, 6 pages. PMCID: PMC3523143.

5. 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;40:92-93.

6.- Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade Andreas Swart LE, Carbone Y, Ferguson DJ, Villalta D, , Bizzaro N, Hanly JG, Fritzler MJ. Anti-DFS70/LEDGF Antibodies Are More Prevalent in Healthy Individuals Compared to Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. J Rheumatol 2012; 39:2104-2110.

7.- Basu A, Sanchez TW, Casiano CA. DFS70/LEDGFp75: An Enigmatic Autoantigen at the Interface between Autoimmunity, AIDS, and Cancer. Front Immunol 2015; 6:116. PMCID: PMC4367441.

8.- Miyara M, Albesa R, Charuel J, El Amri M, Fritzler MJ, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Mahler M. Clinical Phenotypes of Patients with Anti-DFS70/LEDGF Antibodies in a Routine ANA Referral Cohort. Clin Dev Immunol 2013; 2013: 703759. PMCID: PMC3580898.

9.- 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; 17:171–176.

10.- Fabris M, Zago S, Tosolini R, Melli P, Bizzaro N, Tonutti E. Anti-DFS70 Antibodies: A Useful Biomarker in a Pediatric Case With Suspected Autoimmune Disease. Pediatrics 2014;134:e1706–e1708.

11.- Fitch-Rogalsky C, Steber W, Mahler M, Lupton T, Martin L, et al. Clinical and Serological Features of Patients Referred through a Rheumatology Triage System because of Positive Antinuclear Antibodies. PLoS One 2014; 9(4): e93812. PMCID: PMC3976309.