



Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Editorial

Alfa fodrina y diagnóstico de síndrome de Sjögren primario, experiencia de un centro de reumatología en Bogotá, Colombia

Alpha fodrin and primary Sjögren's syndrome diagnosis, experience of a Rheumatology center in Bogotá, Colombia

Gabriel J. Tobón

Grupo de Investigación en Reumatología, Autoinmunidad y Medicina Traslacional (GIRAT) Universidad Icesi, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica común, caracterizada por la presencia clínica de un síndrome seco, principalmente oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía), debido a la disminución o ausencia de secreciones glandulares, dado por compromiso autoinmune glandular y asociado a ciertas manifestaciones extraglandulares¹. Esta patología, definida por algunos autores como *Epitelitis Autoinmune* ocurre de forma aislada (conocida como SS primario-SSp) o asociada con otras enfermedades autoinmunes, principalmente la artritis reumatoide, definiendo el SS secundario¹. Aunque la queratoconjuntivitis sicca y la xerostomía son las manifestaciones más prevalentes, el SS se presenta como una condición multisistémica, con una amplia variedad de manifestaciones clínicas. El espectro de la enfermedad se extiende desde una forma de compromiso autoinmune órgano-específico (referida como una exocrinopatía autoinmune) hasta un proceso más generalizado, involucrando los sistemas musculo-esqueléticos, el tracto respiratorio, gastrointestinal, renal, neurológico, vascular y hematológico, entre otros².

El **componente autoinmune**, dado principalmente por anomalías biológicas asociadas con la activación de los linfocitos B, es un marcador esencial de la patología e incluye la positividad del factor reumatoide (FR), hipergammaglobulinemia, la presencia de anticuerpos anti-Ro (anti-Sicca Syndrome A-SSA) y anti-La (SSB)³, distribución anormal de los linfocitos B maduros en sangre periférica⁴, sumado a un

incremento en el riesgo de Linfoma No Hodgkin en el 5% de los pacientes⁵.

El **polimorfismo clínico** de la patología es responsable del retardo en el diagnóstico alrededor de 6 años, luego del inicio de los síntomas. Los criterios clasificatorios más utilizados en estudios epidemiológicos han sido definidos por el grupo de estudio Americano-Europeo (American-European Community Study Group AECG) en el 2002⁶. Sin embargo, el mayor entendimiento de la enfermedad, sumado al deseo de realizar un diagnóstico temprano y mejorar la inclusión de pacientes en estudios clínicos, han llevado a la generación, por parte de las sociedades científicas, de dos grupos de criterios adicionales, publicados por el Colegio Americano de Reumatología en 2012⁷ y por un Consenso entre el mismo grupo Americano y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) publicado en el 2016⁸. En los criterios de 2012, se incluyeron 4 anticuerpos para la clasificación de los pacientes: los anticuerpos anti-Ro y anti-La; aunque un paciente pudiera ser clasificado con SS, si presenta, en ausencia de estos anticuerpos, un FR y ANA positivos (en un título mayor de 1:320). En los criterios de 2016, la clasificación final está basada en la suma de 5 ítems: presencia de anticuerpos anti-Ro y sialoadenitis con un Focus Score ≥ 1 foco/4 mm², cada uno con un puntaje de 3; un Ocular Staining Score (OSS) ≥ 5 (o una tinción de van Bijsterveld ≥ 4), una prueba de Schirmer menor a 5 mm/5 minutos y un flujo salivar no estimulado menor de 0,1 ml/minuto; cada uno otorgando un puntaje de 1. Así, si una

Correo electrónico: gjtobon@icesi.edu.co
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.02.001>

0121-8123/© 2019 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

persona presenta síntomas o signos sugestivos de un SS, y presenta una sumatoria de ≥ 4 , se considera que cursa con un SS (con una sensibilidad y especificidad de 96% y 95%, respectivamente). Estos criterios pretenden facilitar la inclusión de pacientes con enfermedades más homogéneas, que permitan mejorar la realización de estudios clínicos⁸.

Sin embargo, debido a que los anti-Ro (sensibilidad 60-80%) y anti-La (sensibilidad 10-40%) pueden no estar presentes en todos los pacientes con SS, se han descrito diferentes autoanticuerpos que pueden ayudar en la clasificación o diagnóstico de la patología, incluyendo algunos de ellos con un posible papel en la fisiopatología de la entidad. Entre estos anticuerpos se encuentran los anti-alfa fodrina; anti-receptor muscarínico tipo 3 –anti-MR3 (con posibles implicaciones fisiopatológicas en la disminución de la secreción glandular y en la motilidad intestinal)⁹; anti-anhidrasa carbónica II (asociado a compromiso pulmonar y renal, teniendo un rol fisiopatológico en la presentación de acidosis tubular renal), anticuerpos anti-hnRNP1, anti-NR2 A/B, anti-IFI16 y anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico, entre otros¹⁰, todos con diferencias en su rendimiento de acuerdo con las poblaciones evaluadas.

En este número de la revista, se publica el estudio “Alfa fodrina y diagnóstico de síndrome de Sjögren primario, experiencia de un centro de reumatología de Bogotá, Colombia” realizado por el Dr. Carlos Arteaga et al., en el cual se evalúa el rendimiento diagnóstico de los anticuerpos anti-alfa fodrina IgA e IgG en nuestra población, por medio de la técnica de ELISA.

Como es descrito en el artículo, la fodrina es una proteína de 240 KD que hace parte del citoesqueleto y se encuentra en unión con la actina. Está compuesta por heterodímeros de una subunidad α y una β . En 1997, Haneji et al., lograron, en una importante publicación en la revista Science, purificar de tejido glandular de un modelo murino de SS, una proteína de 120 KD, capaz de generar proliferación de linfocitos T y producción de IL-2 e IFN- γ en dicho modelo. Esta proteína purificada demostró ser la alfa-fodrina¹¹. Adicionalmente, los autores demostraron que el suero de los pacientes con SS reaccionaba con una alta especificidad (96%) contra este antígeno, mientras que el suero de pacientes con otras patologías, como lupus sistémico y artritis reumatoide no lo hacían.

Estos hallazgos iniciales fueron muy prometedores, sugiriendo que los anticuerpos anti-alfa fodrina serían de gran utilidad en el diagnóstico del SS. Sin embargo, cabe resaltar que este estudio pionero fue realizado en población japonesa y que su replicación en diferentes series no obtuvo los mismos resultados.

De hecho, un metaanálisis publicado en 2003, evaluó los diferentes estudios hasta la fecha, incluyendo 23 trabajos de diferentes latitudes (estudios de Japón, Alemania, China, Turquía, entre otros), donde la sensibilidad de las pruebas anti-alfa fodrina, tanto IgG como IgA fue baja, mientras la especificidad fue alta para el diagnóstico de SS¹². En detalle, la sensibilidad agrupada para el isotipo IgG fue de 38%, mientras que para IgA fue de 41,9%. Por otra parte, la especificidad fue de 83,1% y 82,3%, respectivamente. Por lo tanto, los autores concluyeron que el rendimiento global de esta prueba era moderado¹².

Estos resultados fueron obtenidos por diferentes metodologías para la detección, incluyendo el immunoblot, el

radioinmunoensayo o la prueba de ELISA¹²⁻¹⁴. Sin embargo, algunos autores sugieren que el immunoblot puede ser el método más específico comparado con otras metodologías¹⁵.

Debido a las diferencias geográficas en los resultados, el estudio publicado en este número es importante porque revela el comportamiento de las pruebas anti-alfa fodrina IgA e IgG en población colombiana.

Al igual que en varios de los estudios previos, y utilizando la metodología de ELISA, los autores encontraron una sensibilidad baja con una especificidad alta para ambas pruebas. Las sensibilidades para los isotipos IgA e IgG alcanzaron sólo el 18% y el 5%, respectivamente; mientras que las especificidades fueron de 92% y 96%. En adición, la prueba parece no ofrecer, en nuestra población, un mayor rendimiento en pacientes negativos para los anticuerpos convencionales, anti-Ro y anti-La. Estos resultados se pueden explicar por varias razones, incluyendo los criterios de selección utilizados en este y otros estudios (AECG 2002 vs. ACR 2012 o ACR/EULAR 2016), las bases genéticas de la población (japoneses y asiáticos general vs. caucásicos y latinoamericanos), la metodología usada (immunoblot vs. ELISA), entre otras posibilidades.

Sin embargo, debido a la alta especificidad encontrada en este estudio y en otros, esta prueba pudiera tener una utilidad en casos seleccionados para el diagnóstico, principalmente en el escenario de pacientes con otros auto-anticuerpos negativos, o en escenarios clínicos difíciles, como se ha reportado en casos de pacientes con compromiso neurológico de etiología no clara, donde la presencia de anticuerpos anti-alfa fodrina sugiere la presencia de SS vs. otras enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple¹⁶.

Es esencial para el desarrollo futuro, y debido a la importancia que presenta el antígeno alfa-fodrina en la fisiopatología de la enfermedad, que los próximos estudios en nuestra población y otros grupos, involucren diversos tipos de metodología analítica o modificaciones de los antígenos, que permitan mejorar la sensibilidad de detección, para convertir el uso de estos anticuerpos en una práctica más rutinaria en la evaluación, diagnóstico y clasificación de pacientes con SSp y secundario.

Conflicto de intereses

El autor declara no presentar conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;72:162–5.
2. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:989–1010.
3. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18:249–69.
4. Binard A, Le Pottier L, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Youinou P, Pers JO. Is the blood B-cell subset profile diagnostic for Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1447–52.
5. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM, and the members of the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the

- European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1765-72.
6. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-8.
 7. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:475-87.
 8. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al., International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:9-16.
 9. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, Hasdimir B, Rogers SN, Smith PM. Antimuscarinic antibodies in primary Sjögren's syndrome reversible inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1165-73.
 10. Tobón GJ, Correa PA, Anaya JM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:791-2.
 11. Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, et al. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science.* 1997;276:604-7.
 12. Hu Q, Wang D, Chen W. The accuracy of the anti- α -fodrin antibody test for diagnosis of Sjögren's syndrome: a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2013;46:1372-6.
 13. Qin Q, Wang H, Wang HZ, Huang YL, Li H, Zhang WW, et al. Diagnostic accuracy of anti-alpha-fodrin antibodies for primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol.* 2014;24:793-7.
 14. Shen L, Suresh L. Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017;182:24-9.
 15. Turkcapar N, Olmez U, Tutkak H, Duman M. The importance of alpha-fodrin antibodies in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2006;26:354-9.
 16. de Seze J, Dubucquoi S, Fauchais AL, Matthias T, Devos D, Castelnovo G, et al. Alpha-fodrin autoantibodies in the differential diagnosis of MS and Sjögren syndrome. *Neurology.* 2003;61:268-9.