

# Significancia clínica de la presencia de la combinación anticuerpos anti-Ro52 con anticuerpos específicos en la esclerosis sistémica

Laura Tío<sup>1,1</sup>rene Carrión-Barberà<sup>1,2</sup>, Laura Triginer<sup>3</sup>, Alfredo Guillén-del Castillo<sup>4,5</sup>, Anna Ribes<sup>1</sup>, Lidia Valencia Muntalà<sup>3,6</sup>, Jordi Monfort<sup>1,2</sup>, Tarek Carlos Salman-Monte<sup>1,2</sup>, Carmen Pilar Simeón-Aznar<sup>4,5</sup>, Javier Narváez<sup>3,6</sup>, Anna Pros<sup>1,2</sup>  
1 IMIM (Institut Hospital del Mar d'investigacions Mèdiques), Barcelona|2 Hospital del Mar, Servei de Reumatologia, Barcelona.|3 IDIBELL, Unitat Funcional de Malalties Autoimmunes Sistèmiques (UFMAS),Barcelona.|4 Hospital Universitari Vall d'Hebron, Departament de Medicina Interna, Barcelona|5 VHIR, Enfermedades sistèmiques, Barcelona.

|6 Hospital Universitari de Bellvitge, Departament de Reumatologia, Barcelona

## Antecedentes

Los autoanticuerpos (AAc) específicos de la esclerosis sistémica (ES) (AAcES) son uno de los rasgos distintivos de la patología, con implicaciones diagnósticas y pronósticas. Los AAcES suelen ser mutuamente excluyentes, pero pueden asociarse con otros AAc, como el anti-Ro52 (Ro52), cuyo solapamiento en enfermedades autoinmunes sistémicas es ampliamente conocido, sin embargo, sus asociaciones clínicas en la ES están todavía por definir con certeza.

## Métodos

Evaluar si la combinación de AAcES con Ro52 modifica las características clínicas de los pacientes respecto a aquellos que presentan un AAcES o Ro52 aisladamente. Los AAcES estudiados han sido anti-centrómero (ACA) y anti-topoisomerasa I (ATA), al ser los que presentaban una N mayor. La presencia de otros AAcES estaba permitida en cualquiera de los grupos que se han evaluado. Las comparaciones que se han realizado son:

- ACA+ aislado (ACA) vs Ro52+ aislado (Ro52a) vs solapamiento ACA+Ro52 vs otros AAcES (Otros)
- ATA+ aislado (ATA) vs Ro52a vs solapamiento ATA+Ro52 vs Otros

Los resultados se analizaron mediante la prueba de Chi-Cuadrado para variables categóricas y ANOVA para las continuas. El análisis post-hoc para comparar grupos por pares se realizó mediante la prueba Z y la prueba HSD de Tukey, para variables categóricas y continuas, respectivamente. Sólo se presentan resultados estadísticamente significativos.

## Resultados

En nuestra cohorte (289 pacientes evaluados), la frecuencia de los 6 grupos estudiados fue la siguiente: ACA 33,6%, Otros 31,1%, ATA 12,5%, ACA + Ro52 12,1%, Ro52 8,7%, ATA + Ro52 2,1%. Los resultados se han centrado en aquellas variables en las que los pacientes ATA o ACA se agrupaban de manera diferente a los pacientes Ro52 (tabla 1 ).

En la combinación ACA+Ro52, el fenotipo ACA predomina al Ro52 en el 58% de las variables estudiadas, presentando más años de retraso diagnóstico desde la sintomatología Raynaud, más años hasta la presentación de síntomas cutáneos y más frecuencia de afectación hepática que el grupo otros, pero menor frecuencia de overlap con miositis, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), afectación muscular y uso de ciclofosfamida. Únicamente en el caso de solapamiento con Síndrome de Sjögren, los pacientes con la combinación ACA+Ro52 se agrupan igual que los pacientes Ro52a, presentando mayor frecuencia de este síndrome que los otros dos grupos. Por último en el 33% restante de las variables, los pacientes con la combinación presentan un fenotipo intermedio, es decir la frecuencia de mujeres, presencia de candidiasis, afectación pulmonar (que incluye tanto EPID como hipertensión arterial pulmonar) y uso de micofenolato, agrupándose con ambos grupos, o formando un grupo independiente a ambos (ACA y Ro52a).

## Conclusiones

Las asociaciones clínicas relacionadas con la presencia del solapamiento de Ro52 con AAcES depende del AAcES con el que se asocia. Mientras que Ro52 actúa principalmente como un AAc “recesivo” en el caso de ACA, su comportamiento es más “dominante” en el caso de ATA. Estos resultados pueden ser relevantes respecto al pronóstico esperado, principalmente en la EPID, habiéndose descrito una mayor frecuencia de ésta en pacientes Ro52, pero en los que, según nuestro estudio, esto solo se cumpliría en aquellos en los que no se presente combinado con ACA.

Proyecto 202022-33 financiado por la Fundació La Marató de TV3



Con respecto a ATA, en la combinación ATA+Ro52, ninguna de las variables estudiadas se agrupa de manera similar a los pacientes ATA, sino que el 50% de las variables lo hacen como los pacientes Ro52a (con mayor presencia de EPID y de afectación pulmonar que los pacientes del grupo otros) o bien presentan un comportamiento intermedio entre ambos (en el caso de la presencia de candidiasis forman un subconjunto tanto con ATA como con Ro52a, pero formando un subconjunto propio con afectación articular intermedia entre ambos grupos).

Variable	AcES		Otros	AcES aislado	Ro52	Ambos	p-valor
Frecuencia			31.10%	ATA: 12.5% ACA:33.6%	8.70%	ATA+Ro52: 2.1%, ACA+Ro52: 12.1%	
Comportamiento de la combinación como AcES (ATA o ACA)							
Tiempo desde Fenómeno de Raynaud hasta diagnóstico (años)	ACA	Media	3.4704 <sub>a</sub>	7.3891 <sub>b</sub>	4.9259 <sub>a,b</sub>	7.566 <sub>b</sub>	0.005
Tiempo desde primer síntoma hasta afectación cutanea (años)	ACA	Media	5.0243 <sub>a</sub>	8.5835 <sub>b</sub>	5.1952 <sub>a,b</sub>	9.6474 <sub>b</sub>	0.015
Afectación hepática	ACA	%	1.1% <sub>a</sub>	17.5% <sub>b, c</sub>	4.0% <sub>a, c</sub>	28.6% <sub>b</sub>	0.000
EPID	ACA	%	55.8% <sub>a</sub>	8.6% <sub>b</sub>	80.0% <sub>c</sub>	12.9% <sub>b</sub>	0.000
Afectación Muscular	ACA	%	18.9% <sub>a</sub>	5.2% <sub>b</sub>	8.0% <sub>a, b</sub>	2.9% <sub>b</sub>	0.006
Ciclofosfamida	ACA	%	6.7% <sub>a, b</sub>	1.0% <sub>c</sub>	12.0% <sub>b</sub>	0.0% <sub>a, c</sub>	0.024
Comportamiento de la combinación como Ro52							
Síndrome Sjögren	ACA	%	2.2% <sub>a</sub>	5.2% <sub>a</sub>	36.0% <sub>b</sub>	45.7% <sub>b</sub>	0.000
EPID	ATA	%	55.8% <sub>a</sub>	61.1% <sub>a, b</sub>	80.0% <sub>b</sub>	100.0% <sub>b</sub>	0.036
Afectación pulmonar	ATA	%	57.0% <sub>a</sub>	61.1% <sub>a, b</sub>	84.0% <sub>b</sub>	100.0% <sub>b</sub>	0.021
Comportamiento de la combinación como punto intermedio entre ambos grupos							
Sexo: mujer	ACA	%	80.0% <sub>a</sub>	97.9% <sub>b</sub>	80.0% <sub>a</sub>	94.3% <sub>a, b</sub>	0.000
Candidiasis	ACA	%	0.0% <sub>a</sub>	1.0% <sub>a</sub>	12.0% <sub>b</sub>	2.9% <sub>a, b</sub>	0.002
	ATA	%	0.0% <sub>a</sub>	0.0% <sub>a</sub>	12.0% <sub>b</sub>	0.0% <sub>a, b</sub>	0.001
Afectación pulmonar	ACA	%	57.0% <sub>a</sub>	11.8% <sub>b</sub>	84.0% <sub>c</sub>	29.0% <sub>d</sub>	0.000
Afectación articular	ATA	%	68.9% <sub>a</sub>	77.8% <sub>a</sub>	40.0% <sub>b</sub>	66.7% <sub>a, b</sub>	0.018
Micofenolato	ACA	%	47.8% <sub>a</sub>	7.2% <sub>b</sub>	52.0% <sub>a</sub>	22.9% <sub>c</sub>	0.000

Tabla 1.- Variables categóricas que presentan diferencias significativas entre grupos. Cada letra del subíndice denota un subconjunto cuyas proporciones de columnas no difieren significativamente entre sí. EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; HAP: hipertensión arterial pulmonar