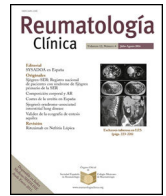




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Anticuerpos anti-RNA polimerasa III en esclerosis sistémica: estudio multicéntrico de Argentina



María de los Ángeles Gargiulo^{a,*}, Nicolás Pérez^a, Marina Khoury^b, Manuel Buhl^a, Lorena Suárez^a, Judith Sarano^a, Fabiana Montoya^c, Ignacio Bazzalo^c, Sandra Navarro^d, Gisela Pendón^e, María Josefina Molina^f, Marta Mamani^g, Mariano Rivero^h y Graciela Gómez^a

^a Servicio de Inmunología, Instituto de Investigaciones Médicas «Dr. Alfredo Lanari», UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Docencia e Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas «Dr. Alfredo Lanari», UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Reumatología y Colagenopatías, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^d Servicio de Reumatología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina

^e Unidad de Reumatología, Hospital «Dr. Ricardo Gutiérrez», La Plata, Buenos Aires, Argentina

^f Consultorio de Reumatología, Hospital Central de San Isidro «Dr. Melchor A Posse», San Isidro, Buenos Aires, Argentina

^g Servicio de Reumatología, Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^h Servicio de Reumatología, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de marzo de 2020

Aceptado el 11 de febrero de 2021

On-line el 28 de abril de 2021

Palabras clave:

Esclerosis sistémica

Autoanticuerpos

Anti-RNA polimerasa III

RESUMEN

Objetivo: Describir la frecuencia del anticuerpo anti-RNA polimerasa III positivo en pacientes con esclerosis sistémica (ES) de un grupo de centros asistenciales de Argentina, y explorar las diferencias entre pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo y negativo.

Pacientes y métodos: Se recopilaron datos de las historias clínicas, anamnesis y exámenes físicos de 135 pacientes con ES (ACR/EULAR 2013), de los cuales se obtuvo una muestra de suero para la detección de anti-RNA polimerasa III IgG por ELISA.

Resultados: El 92,6% fueron mujeres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 53 años (rango: 12–87), el 77,7% tenía ES limitada, el 19,3% tenía ES difusa y el 2,9% con ES *sine* esclerodermia. El 67,5% de los pacientes pertenecían a la etnia mestiza o amerindia. La frecuencia de anti-RNA polimerasa III positivo fue del 5,9%. En 36 pacientes los anticuerpos anticentrómero (ACA) y anti-Scl70 fueron negativos; el anti-RNA polimerasa III fue positivo en el 16,7% de estos 36 pacientes. El grupo de pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo tuvo una mayor frecuencia de cicatrices puntiformes e hipertensión arterial pulmonar, y una mayor edad al diagnóstico. No se encontró asociación con ectasia vascular gástrica antral. La única paciente con crisis renal esclerodérmica, fue anti-RNA polimerasa III positiva.

Conclusiones: La frecuencia de anti-RNA polimerasa III encontrada en este estudio fue una de las más bajas reportadas, lo cual podría estar relacionado con el predominio de la etnia mestiza y amerindia. Si bien se necesitan más estudios, es posible que la detección del anti-RNA polimerasa III permita clasificar mejor a los pacientes con ES, conocer su pronóstico y mejorar el seguimiento.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Anti-RNA Polymerase III Antibodies in Systemic Sclerosis: Multicentric Study from Argentina

ABSTRACT

Objective: To describe the frequency of anti-RNA polymerase III antibody in patients with Systemic Sclerosis (SSc) of a group of healthcare centres from Argentina and to explore differences among patients with positive and negative anti-RNA polymerase III antibody.

Keywords:

Systemic sclerosis

Autoantibodies

Anti-RNA polymerase III

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anegargiulo@hotmail.com (M.d.I.Á. Gargiulo).

Patients and Methods: Data from clinical records, anamnesis and physical examination were collected from 135 patients with SSc (ACR/EULAR 2013). A serum sample from each patient was obtained for the detection of anti-RNA polymerase III IgG antibodies by ELISA.

Results: In all, 97.8% were women and the median age at diagnosis was 53 years (range: 12–87), 77.7% had limited cutaneous SSc (lcSSc), 19.3% patients had diffuse cutaneous SSc (dcSSc) and 2.9% had scleroderma sine scleroderma. The 67.5% of the patients were from a Mestizos or Amerindian ethnic group. Anti-RNA polymerase III was positive in 5.9% of the patients. In 36 patients, the anticentromere (ACA) and anti-Scl70 antibodies were negative; anti-RNA polymerase III was positive in 16.7% of these 36 patients. Pitting scars and pulmonary artery hypertension were more frequent in anti-RNA polymerase III positive patients who were also older at diagnosis. No association with gastric antral vascular ectasia was found. The only patient with scleroderma renal crisis was anti-RNA polymerase III positive.

Conclusions: Anti-RNA polymerase III frequency found in this study was one of the lowest reported, which could be related to the predominance of the Amerindian and Mestizo ethnic group. It is possible that the detection of anti-RNA polymerase III allows better classification of SSc patients, to know their prognosis and to improve their follow-up, therefore more studies are needed.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al tejido conectivo, se caracteriza por cambios inflamatorios, fibrosis excesiva de la piel y de los órganos internos, alteraciones microvasculares y autoinmunidad¹. El 90% de los pacientes con ES cursa con anticuerpos antinucleares (ANA)² y con anticuerpos específicos, como anti-topoisomerasa1 (anti-Scl70), anti-RNA polimerasa III, anti-U3-RNP, anticentromero (ACA) y anti-Th/To^{2,3}. La presencia de anticuerpos específicos permite clasificar a los pacientes en grupos con diferente frecuencia en el compromiso de los órganos, el curso clínico y el pronóstico de la enfermedad^{3–5}. El anti-Scl70 y el anti-U3-RNP se asocian a la forma cutánea difusa, mientras que la presencia de ACA y anti-Th/To, se asocian a la forma cutánea limitada^{2,3}. El perfil serológico de los pacientes no se modifica por el tratamiento ni por el curso de la enfermedad^{3,4}.

El anticuerpo anti-RNA polimerasa III fue descrito en pacientes con ES, especialmente con ES difusa y con crisis renal esclerodérmica (CRE), una complicación grave que afecta hasta al 5% de los pacientes con ES en los primeros años de la enfermedad^{2–7}. También, se relaciona al anti-RNA polimerasa III con la presencia de ectasia vascular gástrica antral (GAVE)⁸ y con algunos tipos de cáncer en pacientes con ES^{9–11}.

La frecuencia de anti-RNA polimerasa III positivo en ES varía ampliamente en diferentes series. En una cohorte de pacientes de EE. UU. la frecuencia fue del 25%, mientras que en una cohorte francesa fue del 4%¹². En la población latinoamericana, la frecuencia de este anticuerpo ha sido poco estudiada. En una cohorte de pacientes mestizos mexicanos se encontró una frecuencia del 1,4%¹³. No se hallaron reportes en la población de Argentina.

Los objetivos de este estudio fueron describir la frecuencia del anticuerpo anti-RNA polimerasa III positivo en pacientes con ES de un grupo de centros asistenciales de Argentina, y explorar las diferencias en las características clínicas y demográficas entre pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo y negativo.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que cumplían los criterios de clasificación del American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism del 2013 (ACR/EULAR 2013)¹⁴ para la clasificación de ES. El proyecto fue aprobado por el Comité de Docencia y de Ética. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Los pacientes provenían de 7 centros asistenciales de Argentina (4 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2 de la provincia de Buenos Aires y uno de la provincia de Santa Fe) que forman parte del Grupo de Estudio de Esclerodermia de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR Esclerodermia).

Datos clínicos

Los médicos reumatólogos, con la información del interrogatorio, del examen físico y de la historia clínica, completaron una ficha por cada paciente en la que se consignaron los datos demográficos —incluyendo la etnia según definición del grupo GLADEL¹⁵—, los antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, colangitis biliar primaria (CBP) y cáncer. Se registraron el tipo de ES, el tiempo de evolución de la enfermedad —definida como el tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma atribuible a la ES, hasta el momento de completar la ficha— y las manifestaciones clínicas correspondientes a la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

El compromiso clínico se agrupó según la clasificación de órganos y sistemas de la escala de gravedad de la ES¹⁶. Las manifestaciones clínicas que se han tenido en consideración para definir la afectación de diferentes órganos y los estudios utilizados para el diagnóstico de cada complicación, se detallan a continuación:

- *Compromiso vascular:* reporte del fenómeno de Raynaud, cicatrices puntiformes (definidas como lesión con depresión central, rodeada de hiperqueratosis en pulpejo de los dedos de las manos), úlceras o necrosis digitales.
- *Compromiso de piel:* presencia de esclerosis evaluada por puntaje de Rodnan modificado¹⁷, de telangiectasias y/o la calcinosis —documentada por hallazgos clínicos o imágenes—.
- *Compromiso articular:* presencia de artritis y/o roce o frote tendinoso («crepitar de cuero» en la palpación de manos)¹⁸.
- *Compromiso muscular:* detección de debilidad muscular en el examen físico, o por el aumento de las enzimas musculares (creatina fosfoquinasa [CPK] y/o aldolasa) en los estudios complementarios, o por cambios miopáticos en un electromiograma.
- *Compromiso del tubo digestivo:* incluyó la afectación deglutoria evaluada por videodeglución; las alteraciones esofágicas detectadas por videoendoscopia digestiva, manometría esofágica o trago de bario; el compromiso gástrico definido por la presencia de la afectación tipo GAVE o «estómago en sandía» en panendoscopia

(gastroscopia); el compromiso del intestino delgado y del colon definido por la presencia del síndrome de mala absorción, diarrea, estreñimiento o desnutrición con o sin requerimiento de nutrición enteral suplementaria.

- **Compromiso cardíaco:** incluyó la presencia de pericarditis, la alteración de la función sistólica y/o diastólica, detectadas ambas por medio del ecocardiograma doppler; o las alteraciones del sistema de conducción detectada por electrocardiograma o Holter.
- **Compromiso pulmonar:** se supeditó la afección pulmonar a la presencia de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Se definió la EPI como la presencia de una capacidad vital forzada <70% y un volumen espiratorio forzado en el primer segundo >80% en el examen funcional respiratorio con pletismografía; o a la presencia de fibrosis intersticial o cambios en vidrio esmerilado en la radiografía o en la tomografía computarizada de alta resolución. Se definió la HAP como una presión sistólica de la arteria pulmonar por ecocardiograma >45 mmHg y una presión media de la arteria pulmonar por cateterismo cardíaco derecho >25 mmHg.
- **Compromiso renal:** se consideró el reporte de CRE definida por el antecedente de registros de hipertensión arterial de inicio abrupto, anemia microangiopática y fallo renal oligúrico rápidamente progresivo.

Determinación de anticuerpos

Los resultados de ANA realizados mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), de ACA y de anti-Scl70 se obtuvieron en los casos en los que estaban disponibles de la historia clínica. Para la detección de los anticuerpos anti-RNA polimerasa III isotipo IgG se obtuvo de cada paciente una muestra de suero que fue remitida y procesada en el laboratorio de inmunología del Instituto de Investigaciones Médicas «Dr. Alfredo Lanari». El anticuerpo fue medido por la técnica de ELISA, utilizando un *kit* comercial semicuantitativo (Quanta Lite RNA Pol III, INOVA®, San Diego, EE. UU.), actualmente disponible con fines asistenciales, que emplea un fragmento inmunodominante recombinante purificado de la RNA polimerasa III, como blanco antigénico^{19,20}. El valor de corte del ensayo es de 20 U. Se consideró positivo débil a los valores de anticuerpo entre 20–39 U, moderado a los valores comprendidos entre 40–80 U y positivo fuerte a los valores mayores de 80 U. Según datos del fabricante, la especificidad clínica del ELISA anti-RNA polimerasa III, es superior al 99% y la sensibilidad clínica es del 23%²¹.

Análisis estadístico

Los resultados se informan como media \pm desviación estándar o mediana (rango: mínimo–máximo) para variables cuantitativas, y como frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas.

Para explorar las diferencias en las características clínicas y demográficas entre pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo y negativo, el grupo de pacientes anti-RNA polimerasa III positivo se comparó con 3 grupos diferentes de pacientes con anti-RNA polimerasa III negativo considerados como grupos de control: a) un grupo formado solo por pacientes ACA positivos; b) un grupo formado por pacientes con anti-Scl70 positivos, y c) un grupo de pacientes con anti-Scl70, ACA y anti-RNA polimerasa III negativos.

La comparación de proporciones se realizó con la prueba de Chi-cuadrado o la prueba de Fisher. Para comparar las variables numéricas se utilizó la prueba de la varianza o la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ a 2 colas. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa STATA v.11.0.

Resultados

Descripción de la muestra

Se analizaron los datos de 135 pacientes con ES (125 mujeres y 10 varones) cuya mediana de edad al diagnóstico fue de 53 años (rango: 12–87); 26 pacientes eran caucásicos (19,2%), 72 eran mestizos (53,3%), 19 amerindios (14,2%) y en los 18 restantes no se consignó la etnia (13,3%). Se registraron antecedentes de dislipemia en 44 pacientes (32,6%), hipertensión arterial en 54 (40%) y tabaquismo en 35 (25,9%). La forma clínica de ES fue limitada en 105 pacientes (77,7%), difusa en 26 (19,3%) y ES *sine* esclerodermia en 4 (2,9%). La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad fue de 5,5 años (rango: 0–41). En la [tabla 1](#) se describen las comorbilidades y las manifestaciones clínicas halladas en los pacientes con ES difusa y limitada. La mediana del puntaje de Rodnan fue de 24,5 en ES difusa (rango: 0–36) y de 4 en ES limitada (rango: 0–30).

Los 4 pacientes con ES *sine* esclerodermia tuvieron el fenómeno de Raynaud; en 3 de ellos se observaron necrosis digitales y en uno, artritis. Dos de los 4 pacientes tuvieron telangiectasias y compromiso a nivel del esófago y pulmonar.

Frecuencia de anticuerpos

Los ANA fueron positivos en el 93,3% de los pacientes estudiados (126/135). Los ACA fueron positivos en el 57,7% (75/130) y el anti-Scl70 en el 13,2% de los pacientes (17/129).

Tabla 1

Característica clínica de los pacientes con ES en forma difusa y limitada

Características clínicas	ES difusa (n = 26)	ES limitada (n = 105)
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	10 (38)	42 (40)
Dislipemia	8 (31)	34 (32)
Tabaquismo	7 (27)	27 (26)
Colangitis biliar primaria	1 (4)	8 (8)
Cáncer	0 (0)	3 (3)
Compromiso vascular		
Fenómeno de Raynaud	26 (100)	102 (97)
Cicatrices puntiformes	11 (42)	28 (27)
Úlceras digitales	6 (23)	24 (23)
Necrosis digital	3 (11)	5 (5)
Compromiso de piel		
Esclerodactilia	17 (65)	59 (56)
Calcinosis	1 (4)	8 (8)
Telangiectasias	10 (38)	74 (70)
Compromiso articular		
Roce tendinoso	1 (4)	4 (4)
Artritis	7 (27)	19 (18)
Compromiso muscular		
Miositis	4 (15)	3 (3)
Compromiso gastrointestinal		
Esófago	18 (69)	67 (64)
GAVE ^a	1 (4)	2 (2)
Intestino	2 (8)	13 (12)
Compromiso cardíaco^b		
Alteración del sistema de conducción	4 (15)	13 (12)
Compromiso pulmonar		
Hipertensión arterial pulmonar	6 (23)	10 (10)
Enfermedad pulmonar intersticial	17 (65)	25 (24)
Compromiso renal		
Crisis renal esclerodérmica	1 (4)	0 (0)

Los valores se expresan como número de pacientes y entre paréntesis figuran los valores en porcentaje (%).

ES: esclerosis sistémica; GAVE: ectasia vascular gástrica antral.

^a En 126 pacientes se disponía de informe de panendoscopia.

^b Ningún paciente presentó disfunción sistólica y/o diastólica.

Tabla 2
Frecuencia de anticuerpos positivos en pacientes con ES

Anticuerpo positivo	ES difusa	ES limitada	Esclerodermia sine esclerodermia
ANA	23/26 (88,4)	101/105 (96,2)	2/4 (50)
ACA ^a	1/25 (4)	72/101 (71,3)	2/4 (50)
Anti-Scl70 ^b	13/25 (52)	3/100 (3)	1/4 (25)
RNA Pol III	3/26 (11,5)	5/105 (4,8)	0 (0)

Los resultados se informan como número de positivos/total de resultados disponibles. Entre paréntesis figuran los valores en porcentaje (%). ACA: anticuerpos anticentrómero; ANA: anticuerpos antinucleares; ES: esclerosis sistémica; RNA Pol III: anti-RNA polimerasa III.

^a ACA resultado no disponible en 5 pacientes.

^b Anti-Scl70: resultado no disponible en 6 pacientes.

El anti-RNA polimerasa III fue positivo en 8 de los 135 pacientes, encontrándose una frecuencia del 5,9%. Dos pacientes anti-RNA polimerasa III positivo fueron también ACA positivos.

Se observó una mayor frecuencia de ACA positivo en ES limitada (71,3 versus 4%) y de anti-Scl70 en la ES difusa (52 versus 3%). El anti-RNA polimerasa III fue positivo en 3 de los 26 de los pacientes (11,5%) con ES difusa, y en 3 de los 10 pacientes (4,8%) con ES con afectación limitada. En la **tabla 2** se muestra la frecuencia de anticuerpos positivos según el tipo de ES.

En 36 pacientes, tanto el ACA como el anti-Scl70 fueron negativos (11 pacientes con ES difusa, 24 con ES limitada y uno con sine esclerodermia). El 16,7% de esos pacientes (6 de 36) fueron anti-RNA polimerasa III positivo (3 con ES difusa y 3 con ES limitada) y la mediana del título del anticuerpo fue de 104 U (rango: 87-117).

En 2 pacientes con ES limitada, el anti-RNA polimerasa III coexistió con ACA positivo y los títulos fueron de 43 y 44 U, respectivamente. Los 4 pacientes con ES limitada y roce tendinoso fueron anti-RNA polimerasa III negativos.

Comparación de grupos anti-RNA polimerasa III positivo y negativo.

En la **tabla 3** se presenta la comparación de las características demográficas y clínicas entre los 4 grupos de pacientes: el grupo con anti-RNA polimerasa III positivo, el grupo con anti-Scl70 positivo, el grupo solo con ACA positivo y el grupo con anti-RNA polimerasa III, ACA y anti-Scl70 negativos.

Aunque no alcanzó significación estadística, el grupo de pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo tenía una mayor edad al diagnóstico. No se observaron diferencias significativas relativas al sexo, los años de evolución de la enfermedad o a la etnia mestiza entre los 4 grupos de pacientes estudiados. Sin embargo, la

Tabla 3
Comparación de características en grupos de pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo y negativo

Variabes	Anti-RNA polimerasa III, anti-Scl70 y ACA negativos (n = 30)	ACA positivos (n = 73)	Anti-Scl70 positivos (n = 17)	Anti-RNA polimerasa III positivo (n = 8)	Valor de p
Sexo femenino, n (%)	28 (93,3)	68 (93,2)	14 (82,3)	8 (100)	0,412
Mediana de edad al diagnóstico (rango)	50 (12-78)	54 (15-87)	57 (24-75)	63 (53-67)	0,108
Mediana de años de evolución (rango)	5 (0-41)	5 (0-31)	3 (0-9)	6 (0-7)	0,508
Etnia mestiza, n (%)	22 (73,3)	35 (47,9)	7 (41,2)	4 (50,0)	0,076
Forma difusa, n (%)	8 (26,7)	1 (1,4)	13 (76,5) ^a	3 (37,5)	0,000
Cicatrices puntiformes, n (%)	9 (32,1)	20 (28,2)	4 (26,7)	6 (75,0)	0,071
Mediana de puntaje de Rodnan (rango)	9 (0-36)	4 (0-31)	9 (0-30)	9 (1-25)	0,256
Hipertensión arterial pulmonar, n (%)	3 (10,0)	7 (9,6)	3 (17,6)	3 (37,5)	0,117
Enfermedad pulmonar intersticial, n (%)	12 (40,0)	17 (23,3)	10 (58,8) ^a	1 (12,5)	0,015
CRE, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	0,063
GAVE, n (%)	1 (3,3)	1 (1,4)	1 (5,9)	0 (0,0)	0,456
Cáncer, n (%)	2 (6,7)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,347

ACA: anticentrómero; anti-Scl70: anti-topoisomerasa1; CRE: crisis renal esclerodérmica; GAVE: ectasia vascular gástrica antral; n: número de pacientes; %: porcentaje.

^a Grupo que presenta diferencia estadísticamente significativa al comparar con el grupo anti-RNA polimerasa III positivo.

mayor frecuencia de etnia mestiza la presentó el grupo anti-RNA polimerasa III, anti-Scl70 y ACA negativos.

El grupo anti-RNA polimerasa III positivo presentó una menor proporción de pacientes con ES difusa respecto al grupo anti-Scl70 positivo de forma estadísticamente significativa.

Aunque no alcanzó significación estadística, el grupo anti-RNA polimerasa III positivo presentó la mayor proporción de pacientes con cicatrices puntiformes. Se observaron valores similares de puntaje de Rodnan en los 4 grupos de pacientes, aunque el grupo ACA positivo mostró el menor valor de mediana.

El grupo de pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo presentó la proporción más alta de hipertensión arterial pulmonar (37,5%), pero la diferencia fue estadísticamente no significativa. Este grupo también mostró la menor proporción de enfermedad pulmonar intersticial (12,5%), con diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo con Scl70 positivo. La única paciente con CRE fue anti-RNA polimerasa III positivo. Ningún paciente con anti-RNA polimerasa III positivo tuvo la afección tipo GAVE ni cáncer.

Discusión

La ES cursa con anticuerpos específicos dirigidos contra las proteínas ribonucleares, las proteínas del cinetocoro, así como contra enzimas celulares como la topoisomerasa y la RNA polimerasa¹⁻⁵. Las ARN-polimerasas son un conjunto de enzimas implicadas en la síntesis del ARN mensajero o transcripción del ADN. En las células eucariotas existen 3 tipos de ARN polimerasa (I, II y III), cada una especializada en la síntesis de un determinado ARN. Los anticuerpos anti-RNA polimerasa I y III son específicos de la ES, en tanto que los anti-RNA polimerasa II también están presentes en pacientes con LES y síndrome de superposición²².

La frecuencia de anti-RNA polimerasa III positivo, es diferente según la técnica utilizada y la procedencia geográfica de la población estudiada. El método estándar de oro para la detección de anti-RNA polimerasa III es la inmunoprecipitación, técnica no siempre disponible en la práctica diaria^{22,23}. Diferentes estudios midieron anti-RNA polimerasa III mediante esta técnica, y señalaron frecuencias del 4% en una cohorte de Francia¹², del 12% en otra de Reino Unido²⁴ y del 25%, en una de EE. UU.¹². La técnica de IFI en células Hep-2, también fue utilizada como estrategia para la detección de anti-RNA polimerasa III por varios autores^{23,25}. Sin embargo, no hay consenso acerca de un patrón de fluorescencia específico producido por este anticuerpo^{4,22,23,25}. Con la prueba de ELISA comercial para medir anticuerpos anti-RNA polimerasa III en suero, también se informaron frecuencias muy variables entre diferentes cohortes, reportándose valores del 6% en Japón⁵, del 9,4% en Francia²⁷ y hasta del 19% en Canadá²⁰, entre otras.

La presente serie de 135 pacientes provenientes de un grupo de centros asistenciales de Argentina, incluyó un 67,5% de pacientes de la etnia mestiza y amerindia. El anticuerpo fue medido por la técnica de ELISA, con la que se detectó anti-RNA polimerasa III positivo en el 5,9% de los pacientes. Esta frecuencia resulta entre las más bajas en comparación con otras cohortes. Sobanski et al.²⁷, a pesar de la heterogeneidad de los estudios incluidos en un metaanálisis sobre 8.437 pacientes adultos con ES, estimó una prevalencia global de anti-RNA polimerasa III del 11% (IC 95%: 8-14). Sin embargo, un estudio que incluyó a 139 pacientes mestizos mexicanos con ES encontró una frecuencia de anti-RNA polimerasa III del 1,4%; solo 2 pacientes tuvieron anti-RNA polimerasa III positiva (medida por ELISA), uno con ES difusa y el otro ES limitada¹³. Estos datos sugieren que la frecuencia de anti-RNA polimerasa III sería menor en cohortes que incluyen pacientes mestizos o amerindios en comparación con las cohortes con predominio de pacientes caucásicos. Si bien la menor frecuencia podría explicarse por motivos ambientales o genéticos, un estudio describe una predisposición inmunogenética similar entre individuos caucásicos, afroamericanos e hispanos de Texas con ES, aunque encuentra importantes diferencias sociodemográficas, expresión clínica y serológica de la enfermedad entre los 3 grupos étnicos²⁶.

En el presente estudio, en coincidencia con lo señalado por Cavazzana et al.²⁸, el 16,7% de los pacientes con ES, con ACA y anti-Scl70 negativos, presentaron anti-RNA polimerasa III positivo como único marcador serológico. Aunque se necesitan más estudios para evaluar la utilidad del anticuerpo, los resultados sugieren un posible beneficio de medir el anti-RNA polimerasa III en pacientes con ES y otros anticuerpos específicos negativos²²⁻²⁸.

A pesar de que algunos autores postularon que en ES los anticuerpos específicos son mutuamente excluyentes, en esta serie 2 pacientes presentaron anti-RNA polimerasa III y ACA positivos. Los títulos de anti-RNA polimerasa III detectados en estos 2 pacientes fueron más bajos que los encontrados en los pacientes que tenían el anti-RNA polimerasa III como único anticuerpo positivo. Otros trabajos también describieron un pequeño número de pacientes en los que el anti-RNA polimerasa III positivo coexiste con anti-U3-RNP o anti-Scl70 o ACA²⁵⁻²⁸. Aún no se dispone de información suficiente para evaluar el significado clínico de la coexistencia de estos anticuerpos.

Aunque la frecuencia de anticuerpos específicos varía según el tipo de ES y la cohorte estudiada, está descrito que el anti-RNA polimerasa III es más frecuente en pacientes con ES difusa. En este estudio, en coincidencia con lo indicado en la bibliografía, la frecuencia de anti-RNA polimerasa III fue del 4,8% en los pacientes con ES limitada y del 11,5% en la forma difusa.

En este estudio, no se han encontrado diferencias significativas relativas al sexo, a la etnia mestiza y a los años de evolución de la enfermedad entre los pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo, y los pacientes que conformaban los grupos con diferentes perfiles de anticuerpos. Se observó que, aunque sin alcanzar una significación estadística, los pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo tenían mayor edad al diagnóstico de la enfermedad.

Los pacientes con anti-RNA polimerasa III también presentaron una mayor frecuencia de cicatrices puntiformes. Las cicatrices puntiformes se consideran una expresión clínica del daño isquémico progresivo asociado al fenómeno de Raynaud, pero no siempre están asociadas a una enfermedad más grave.

Si bien diferentes estudios describen que los pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo, experimentan un engrosamiento de la piel más rápido y grave^{3,28}, en este estudio no se encontraron diferencias significativas en los valores de las medianas del puntaje de Rodnan entre el grupo con anti-RNA polimerasa III positivo, el grupo con anti-Scl70 positivo y el grupo con anti-RNA polimerasa III, ACA y anti-Scl70 negativos. Aunque la diferencia no alcanzó

significación estadística, el grupo con ACA positivo presentó el menor valor de mediana de puntaje de Rodnan; lo que podría ser explicado por la asociación de ACA con la forma limitada de la enfermedad.

La presencia de anticuerpos específicos de ES ya ha sido relacionada con el desarrollo de complicaciones pulmonares. La enfermedad pulmonar intersticial es más frecuente en pacientes con compromiso cutáneo difuso y anti-Scl70 positivo; y la hipertensión arterial pulmonar con el compromiso limitado de piel y presencia de ACA^{2,3}. El grupo de pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo tuvo mayor frecuencia de hipertensión arterial pulmonar que de enfermedad pulmonar intersticial, resultado previsible, ya que otras series describen una menor frecuencia de enfermedad pulmonar grave, en pacientes con ES difusa y anti-RNA polimerasa III positivo³.

El compromiso del tracto gastrointestinal es una complicación frecuente en ES; la afección tipo GAVE está descrita en el 5,7% de los pacientes²⁹, proponiéndose al anti-RNA polimerasa III como un anticuerpo predictor para su diagnóstico⁸. Cavazzana et al.²⁸ reportaron un 16,7% de afectación tipo GAVE en pacientes con anti-RNA polimerasa III positivo. Sin embargo, en el presente estudio, los 3 pacientes con esta afección fueron anti-RNA polimerasa III negativos.

Varios autores señalaron la relación entre CRE y el anti-RNA polimerasa III positivo en ES difusa. En consonancia con la literatura, la única paciente de esta serie con crisis renal esclerodérmica, tenía ES difusa y anti-RNA polimerasa III positivo^{1-5,27,28}.

El anti-RNA polimerasa III positivo también fue relacionado con el desarrollo de cáncer en el momento del diagnóstico de la ES⁹⁻¹¹. En este estudio, solo 3 pacientes tuvieron antecedentes de cáncer, y todos fueron anti-RNA polimerasa III negativo.

Una limitación a considerar en este estudio es que se incluyeron pacientes con ES sin tener en cuenta si el diagnóstico era reciente o no; lo cual dio como resultado una muestra heterogénea, con una mediana de tiempo de evolución de 5,5 años, por lo que no se pudo establecer la relación temporal entre el inicio de la enfermedad, la presencia de algunas manifestaciones y el antecedente de cáncer. En esta serie se encontró solo un 8% de calcinosis en el grupo de pacientes con ES limitada, una baja frecuencia si se compara con el 24,7% reportado por Valenzuela et al.³⁰ en 5.218 pacientes con ES. Sin embargo, se considera la calcinosis como una manifestación tardía de la enfermedad (mayor a 7,5 años), lo cual posiblemente explique la menor frecuencia en esta muestra. Otra manifestación que resultó ser poco frecuente fue el roce tendinoso. El roce tendinoso es un hallazgo del examen físico, que generalmente precede al engrosamiento cutáneo y puede ser considerado como un signo de mal pronóstico, generalmente asociado con la forma difusa de la enfermedad³¹. Llama la atención que, en este estudio, 4 pacientes con roce tendinoso pertenecían al grupo de ES limitada, pero no se disponen de datos de seguimiento de estos pacientes para saber si se trataba de formas tempranas de ES difusa.

En conclusión, este estudio multicéntrico que incluyó pacientes de 7 centros asistenciales de Argentina, a quienes se les midió el anticuerpo anti-RNA polimerasa III con una prueba de ELISA comercial, encontró una frecuencia de resultados positivos del 5,9%. Es una de las frecuencias más bajas reportadas, hecho que podría sugerir que la frecuencia de anti-RNA polimerasa III sería menor en cohortes que incluyen pacientes mestizos o amerindios, en comparación con las que tienen un predominio de pacientes caucásicos. El 16,7% de los pacientes ACA y anti-Scl70 negativos fueron anti-RNA polimerasa III positivos. Es posible que la detección del anti-RNA polimerasa III permita clasificar mejor a los pacientes, conocer su pronóstico y mejorar su seguimiento. Se necesitan más estudios que incluyan mayor número de pacientes para analizar el impacto clínico del anti-RNA polimerasa III en ES.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Se agradece a los investigadores de los diferentes centros que forman parte del Grupo de Estudio de Esclerodermia de la Sociedad Argentina de Reumatología (GESAR Esclerodermia) y participaron de este estudio: Dr. Neil Muñoz Cantos; Dr. Miguel Victoria Sobando, Dra. Gabriela Sánchez, Dra. Dora Pereira, Dra. Romiza Collado, Dr. Fernando Melo, Dra. Amalia Scheil, Dr. Iván Remolina Rincón y al Sr. Sergio Gargiulo, por su colaboración en el traslado de las muestras.

Bibliografía

1. Medsger TA, Domsic RT. Esclerosis sistémica (esclerodermia). En: Maldonado Cocco J, Citera G, editors. *Reumatología*, 24. 2010. p. 336–51.
2. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology ad-hoc Committee on immunologic testing guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003;49:399–412, <http://dx.doi.org/10.1002/art.11113>.
3. Steen V. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:35–42.
4. Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: The lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2008;7:588–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.06.010>.
5. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, Hasegawa M, Inaba Y, Usuda T, et al. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1045–52.
6. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. What autoantibody tests should become widely available to help scleroderma diagnosis and management? *Arthritis Res Ther*. 2013;15:116.
7. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Avvedimento E. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:640–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2007.11.004>.
8. Ingraham KM, O'Brien MS, Shenin M, Derk CT, Steen V. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: Demographics and disease predictors. *J Rheumatol*. 2010;37:603–7.
9. Moizadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R53.
10. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2787–95.
11. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernández J, Hesselstrand R, et al. Malignancies in patients with anti-RNA polymerase III antibodies and systemic sclerosis: Analysis of the EULAR scleroderma trials and research cohort and possible recommendations for screening. *J Rheumatol*. 2017;44:639–47, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.160817>.
12. Meyer OC, Fertig N, Somogyi N, Medsger TA Jr. Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2007;34:104–9.
13. Rodríguez-Reyna T, Hinojosa-Azaola A, Martínez-Reyes C, Nuñez-Alvarez C, Torrico-Lavayen R, García-Hernández J, et al. Distinctive autoantibody profile in Mexican Mestizo systemic sclerosis patients. *Autoimmunity*. 2011;44:576–84, <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2011.592886>.
14. Van der Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1747–55, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>.
15. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with Systemic Lupus Erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among «Hispanics». *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:1–17.
16. Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 Suppl 29:S60–4.
17. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2:11–8, <http://dx.doi.org/10.5301/jrsd.5000231>.
18. Gut O. *Compromiso articular, tendinoso y miopatía en esclerodermia*. En: Laborde H, editor. *Esclerodermia*. 1 a ed Buenos Aires: Grober SRL; 2015. p. 251–62.
19. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, Silver RM, Fertig N, Medsger TA Jr. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: Analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2425–32, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21232>.
20. Santiago M, Baron M, Hudson M, Burlingame RW, Fritzler MJ. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis as detected by an ELISA. *J Rheumatol*. 2007;34:1528–34.
21. Anti-RNA polimerasa III data sheet. 2019 [Consultado 15 Dic 2019] Disponible en: <https://www.inovadx.com/quanta-liter-rna-pol-III/#?product=Array>.
22. Walker J, Fritzler M. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:580–91.
23. Parker JC, Burlingame RW, Webb TT, Bunn CC. Anti-RNA polymerase III antibodies in patients with systemic sclerosis detected by indirect immunofluorescence and ELISA. *Rheumatology*. 2008;47:976–9.
24. Bunn CC, Denton CP, Shi-When X, Knight C, Black CM. Anti-RNA polymerases and other autoantibodies specificities in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1998;37:15–20.
25. Benyamine A, Bertin D, Granel B, Bardin N. Should we look for anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis patients with anti-centromere or anti-topoisomerase I antibodies? *Eur J Intern Med*. 2017;44:e42–4.
26. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, et al. For the GENISOS Study Group. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: A comparison of clinical, sociodemographic, serologic and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Reum*. 2001;30:332–46.
27. Sobanski V, Dauchet L, Lefevre G, Lambert M, Morell-Dubois S, Sy T, et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:407–17, <http://dx.doi.org/10.1002/art.38219>.
28. Cavazzana I, Ceribelli A, Airo P, Zingarelli S. Anti-RNA polymerase III: A marker of systemic sclerosis with rapid onset and skin thickening progression. *Autoimmun Rev*. 2009;8:580–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.002>.
29. Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, Herve S, Levesque H. Watermelon stomach in systemic sclerosis: Its incidence and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:412–21.
30. Valenzuela A, Baron M, Herrick A, Proudmand S, Stevens W, Rodríguez-Reyna T, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:344–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.05.008>.
31. Cuomo G, Zappia M, Iudici M, Abignano G, Rotondo A, Valentini G. The origin of tendon friction rubs in patients with systemic sclerosis: A sonographic explanation. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1291–3.