

Artículo original

Características clínicas de la cohorte de pacientes con esclerosis sistémica y anticuerpos anti-RNA polimerasa III positivos del Hospital de Clínicas José de San Martín

Clinical characteristics of the cohort of patients with systemic sclerosis and positive anti-RNA polymerase III antibodies from the José de San Martín Hospital de Clínicas

Rossio Gardenia Ortuño Lobo, Tamara Graciela Arias, María Pino, Gustavo Medina, Verónica Malah, María José López Meiller

RESUMEN

División de Reumatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: anti-RNA polimerasa III; esclerosis sistémica.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (31-37)

Contacto de la autora: Rossio Gardenia Ortuño Lobo
E-mail: rossio.gardenia@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 4/3/2024
Fecha de trabajo aceptado: 9/5/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Introducción: en la esclerosis sistémica (ES) la positividad de los anticuerpos es útil para el diagnóstico y la clasificación siendo generalmente autoexcluyentes.

Objetivos: estimar la prevalencia de anticuerpos anti-RNA polimerasa III (anti-RNAP III) positivos en pacientes con anti-topoisomerasa I (ATA) y anticentrómero (ACA) negativos, y describir las características clínicas.

Materiales y métodos: estudio bidireccional, descriptivo, unicéntrico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que cumplían criterios clasificatorios del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2013, con ATA y ACA negativos. Se determinó anti-RNAP III por ELISA, QUANTA lite RNA POL III Inova Diagnostics®. Se compararon los pacientes anti-RNAP III positivos versus anti-RNAP III negativos.

Resultados: se incluyeron 31 pacientes. El 48,4% (15/31) anti-RNAP III positivo y el 51,6% (16/31) negativo. La prevalencia de anti RNAP-III positivo fue de 5,06%. Se observó mayor proporción de úlceras digitales (40% versus 25%), amputaciones (13,3% versus 6,3%), artritis (33% versus 18,8%), frote tendinoso (20% versus 7,1%) y ectasia vascular antral gástrica (EVAG, 16,7% versus 0%) en el grupo anti-RNAP III positivo.

Conclusiones: debido a su posible rol como marcador pronóstico, resulta fundamental conocer las características de nuestra población y, en especial, de nuestro hospital.

ABSTRACT

Introduction: in systemic sclerosis (SS), autoantibody positivity is useful for diagnosis and classification, being mutually self-exclusive.

Objectives: estimate the prevalence of positive anti-RNA polymerase III (anti-RNAP III) antibodies in patients with negative anti-topoisomerase I (ATA) and anti-centromere (ACA) and describe the clinical characteristics.

Materials and methods: bidirectional, descriptive, single-center study. We included patients over 18 years of age who met the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2013 classification criteria with ATA and ACA negative. anti-RNAP III was determined by ELISA, QUANTA lite RNA POL III Inova Diagnostics®. Anti-RNAP III positive patients were compared with anti-RNAP III negative patients.

Key words: anti-RNA polymerase III; systemic sclerosis.

Results: 31 patients were included. 48.4% (15/31) anti-RNAP III positive and 51.6% (16/31) negative. The prevalence of positive anti RNAP-III was 5.06%. A higher proportion of digital ulcers (40% vs 25%), amputations (13.3% vs 6.3%), arthritis (33% vs 18.8%), tendon rub (20% vs 7.1%) and gastric antral vascular ectasia (GAVE) were observed (16.7% vs 0%) in the anti-RNAP III positive group.

Conclusions: due to its possible role as a prognostic marker, it seems essential to know the characteristics of our population and especially of our hospital.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica del tejido conectivo caracterizada por daño vascular e inflamación con producción de anticuerpos que resulta en fibrosis de la piel y órganos internos. La ES se clasifica según la extensión del compromiso cutáneo en variantes cutáneas difusas, limitadas y esclerosis sin esclerodermia^{1,2}.

Los anticuerpos anti-topoisomerasa I (ATA), anticentrómero (ACA) y anti-RNA polimerasa III (anti-RNAP III) son útiles para el diagnóstico y la clasificación de la ES siendo mutuamente autoexcluyentes². El ATA se asocia clásicamente con ES difusa (18 a 51% de los pacientes) y con la presencia de fibrosis pulmonar², mientras que el ACA se asocia típicamente con ES limitada (15 a 43%) y con la presencia de hipertensión pulmonar (HTP)².

Anti-RNAP III es el tercer anticuerpo asociado a ES. Lo describió Okano et al. en 1993 por inmunoprecipitación³ (IP). El anti-RNAP III se ha asociado clínicamente con la variante cutánea difusa y crisis renal esclerodérmica (CRE) como lo describieron Meyer et al. A su vez, se observó asociación con malignidad, miositis, sinovitis, contracturas articulares y ectasia vascular antral gástrica (EVAG)^{4,5,6,7}.

Antiguamente solo podía detectarse en laboratorios de investigación por IP. Al identificarse y clonarse el epítipo inmunodominante, se desarrollaron equipos de diagnóstico clínico tanto por enzimoimmunoensayo (ELISA) como por enzimoimmunoensayo lineal (LIA). Actualmente se usan los kits ELISA que emplean un fragmento RNAP III recombinante y son los elegidos con más frecuencia en los ensayos de investigación⁸.

La prevalencia del anticuerpo anti-RNAP III varía según el origen geográfico de los pacientes. En Francia, la prevalencia es baja y oscila entre el 3% y el 9%, mientras que en América del Norte puede llegar al 14% y en América del Sur al 41%^{3,4,9,10,11}. En Argentina la prevalencia estimada en un estudio publicado fue de 5,9%¹².

El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de anticuerpos anti-RNAP III positivos en pacientes con ATA y ACA negativos, y describir las características clínicas de pacientes con ES anti-RNAP III positivos y negativos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio bidireccional, descriptivo, unicéntrico. Se evaluaron 296 historias clínicas de pacientes con ES atendidos de forma consecutiva en la Unidad de Esclerosis Sistémica del Hospital de Clínicas José de San Martín entre 2018 y 2023. Se incluyeron mayores de 18 años que cumplían criterios de clasificación del American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism 2013 (ACR/EULAR)¹³. Se seleccionaron retrospectivamente aquellos con determinación de anticuerpos ATA y ACA negativos, y se realizó prospectivamente la determinación de anti-RNAP III por ELISA, QUANTA lite RNA POL III Inova Diagnostics®. Se consideraron positivos títulos mayores a 20 UI.

Se analizaron datos demográficos (edad, sexo, etnia, nacionalidad) y las comorbilidades (hipertensión arterial [HTA], diabetes mellitus [DM], dislipemia, tabaquismo, cáncer diagnosticado antes y después de la ES, con confirmación histológica, y colangitis biliar primaria).

En relación a la ES se recabaron los siguientes datos:

- Subtipo de ES (limitado, difuso, sin esclerodermia) según la clasificación de LeRoy¹⁴.
- Tiempo de inicio de la enfermedad definido como el intervalo temporal entre el inicio del fenómeno de Raynaud y el primer síntoma no Raynaud.
- Tiempo de evolución de la enfermedad en años desde el primer síntoma no Raynaud hasta la última evaluación en consultorio.
- Características clínicas según el compromiso de los órganos:
 - Compromiso cutáneo: presencia de induración cutánea evaluada por score de Rodnan mo-

dificado¹⁵, telangiectasias, calcinosis, lesiones en sal y pimienta, *puffy fingers*, microstomía.

- Compromiso vascular: presencia de fenómeno de Raynaud, cicatrices puntiformes tipo mordedura de rata o *pitting scars*, úlceras digitales activas y/o curadas, necrosis digitales, amputaciones.

- Compromiso musculoesquelético: presencia de artritis reumatoide (AR), roce o frote tendinoso, compromiso muscular con debilidad muscular al examen físico y/o aumento de enzimas musculares (creatina fosfoquinasa [CPK] y/o aldolasa).

- Compromiso pulmonar: presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) definida por tomografía de tórax con presencia de patrón tipo neumonía intersticial no específica (NINE) o neumonía intersticial usual (NIU), y/o CVF <80 y/o DLCO <80 en funcional respiratorio.

- Compromiso gastrointestinal: afección esofágica constatada por videodeglución o manometría esofágica de alta resolución. Afección gástrica, EVAG constatada por endoscopia alta digestiva, y compromiso intestinal con síndrome de malabsorción.

- Compromiso cardíaco: HTP definida como una presión sistólica de la arteria pulmonar por ecocardiograma >45 mm Hg y/o presión media de la arteria pulmonar por cateterismo cardíaco derecho >25 mm Hg con presión de Wedge menor de 15 mm Hg.

- Compromiso renal: CRE definida por el antecedente de registros de HTA de inicio abrupto (tensión arterial >180/100), con o sin anemia microangiopática, y deterioro de la función renal.

- Laboratorio: determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia (IFI) en células Hep-2, Ac anti Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm y anti-RNP; ATA, ACA y anticuerpo antipolimerasa III por ELISA. El dosaje de este último anticuerpo se realizó en el laboratorio que forma parte de nuestra División de Reumatología.

- Tratamientos recibidos: inmunosupresores (metotrexato, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, azatioprina), terapias biológicas (rituximab, tocilizumab, anti-TNF), corticosteroides (vía oral o intramuscular), antifibróticos (nintedanib, pirfenidona) y vasodilatadores (inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, inhibidores de los canales de calcio)

- Evolución clínica: número de hospitalizaciones, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y muerte.

En el análisis estadístico, las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Las variables continuas se describieron como media y mediana, y su variabilidad como desvío estándar o rango intercuartílico según su distribución. Para analizar la hipótesis de normalidad de las variables continuas se utilizó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk, y se compararon mediante la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney respectivamente.

Entre las variables categóricas para evaluar diferencias entre los grupos se utilizó chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de significancia menor al 5%. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Jamovie versión 2.3.28. Los datos se recolectaron en una base de datos confeccionada con el programa Excel 2016 (Microsoft).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El presente trabajo adhiere a la declaración de Helsinki sobre investigación con seres humanos y a la ley de protección de datos personales (Ley 25326).

RESULTADOS

De las 296 historias clínicas evaluadas, encontramos 31 pacientes que cumplieron criterios de inclusión. El 48,4% (n=15) fue positivo para anti-RNAP III y el 51,6% (n=16) negativo. La prevalencia de los pacientes anti-RNAP III positivos evaluados en este estudio fue de 5,06%.

De los 31 casos, el 93,5% (n=29) correspondió al sexo femenino, la mediana para la edad fue de 49 años (RIC 41-60). Según el origen étnico, el 83,9% (n=26) era mestizo, el 12,9% (n=4) amerindio y el 3,2% (n=1) caucásico. Las comorbilidades en orden de frecuencia fueron: tabaquismo 38,7% (n=12), HTA 29% (n=9), neoplasia 6,5% (n=2), DM 3,2% (n=1) y dislipemia 3,2% (n=1). Las características demográficas y clínicas se describen en la Tabla 1.

La mediana del tiempo de evolución del fenómeno de Raynaud en años fue de 11 años (RIC 4.5-12.5) y la mediana del tiempo de evolución de la enfermedad en años desde el diagnóstico fue de 8,62 (RIC 3.50-11). En el grupo de anti-RNAP III positivo se observó menor tiempo de evolución del fenómeno de Raynaud, con una mediana de 6 años (RIC 3.50-9.50).

En relación a los subtipos de ES, observamos ES limitada en el 72,7% (n=22) y ES difusa en el

	Población total (n=31)	Anti-RNAP III (+) (n=15)	Anti-RNAP III (-) (n=16)	P
Miopatía inflamatoria, n (%)	4 (30,8%)	1 (14,3%)	3 (50%)	0,600
LES, n (%)	3 (23,1%)	1 (14,3%)	2 (33,3%)	0,484
Síndrome de Sjögren, n (%)	2 (15,4%)	2 (28,6%)	0	0,226
HAI, n (%)	2 (15,4%)	1 (25%)	1 (16,7%)	1
AR, n (%)	1 (7,7%)	1 (14,3%)	0	0,484
CBP, n (%)	1 (7,7%)	1 (14,3%)	0	0,484
Compromiso vascular				
Úlceras digitales, n (%)	10 (32,3%)	6 (40%)	4 (25%)	0,372
Amputaciones, n (%)	3 (9,7%)	2 (13,3%)	1 (6,3%)	0,600
Compromiso musculoesquelético				
AR, n (%)	8 (25,8%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	0,354
Frote tendinoso, n (%)	4/29 (12,9%)	3/15 (20%)	1/14 (7,1%)	0,598
Debilidad muscular, n (%)	6 (19,4%)	3 (20%)	3 (18,8%)	0,930
Compromiso gastrointestinal				
EVAG, n (%)	2/21 (9,5 %)	2/12 (16,7%)	0/9	0,198
Ausencia de contracción EEI por MEAR, n (%)	4 (57,1%)	2 (40%)	2 (50%)	1
EPI, n (%)	20/29 (69%)	10 (71,4%)	10 (66,7%)	0,961
NSIP, n (%)	15 (51,7%)	9 (64,3%)	6 (40%)	0,270
UIP, n (%)	2 (6,9%)	0	2 (13,3%)	1
Neumonía organizativa, n (%)	1 (3,4%)	0	1 (6,7%)	0,484
No clasificable, n (%)	2 (6,9%)	1 (7,1%)	1 (6,7%)	
HTP, n (%)	5 (19,2%)	2/12 (16,7%)	3 (21,4%)	0,104
Crisis renal esclerodérmica, n (%)	1 (3,2%)	1 (6,7%)	0	0,020
Inmunoserología				0,101
FAN positivo, n (%)	30	14	16	0,043
Patrón moteado fino, n (%)	16 (55,2%)	5 (35,7%)	12 (75%)	1,000
Patrón moteado sin especificar, n (%)	4 (13,6%)	4 (28,6%)	0	0,600
Patrón nuclear moteado grueso, n (%)	3 (10,3%)	3 (21,4%)	0	0,101
Patrón homogéneo, n (%)	2 (6,9%)	1 (7,1%)	1 (6,3%)	1,000
Patrón nucleolar, n (%)	4 (13,8%)	1 (7,1%)	3 (18,8%)	0,600
Anti RNA polimerasa III, n (%)	15 (48,4%)	15 (100%)	0	
Título, mediana (RIC)	97 (50-138)	97 (50-138)	0	<0.001

FR: fenómeno de Raynaud; LES: lupus eritematosos sistémico; HAI: hepatitis autoinmune; AR: artritis reumatoide; CBP: colangitis biliar primari; EVAG: ectasia vascular antral gástrica; MEAR: manometría esofágica; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; NSIP: neumonía intersticial no específica; UIP: neumonía intersticial usual; HTP: hipertensión pulmonar.

Moinzadeh et al., en una cohorte de 2177 pacientes con ES, evidenciaron que aquellos con cáncer (n=154) tenían una frecuencia significativamente mayor de anticuerpos anti-RNAP III que aquellos sin cáncer (26,6% frente a 12,2%, respectivamente; $p < 0,0001$)¹⁵. En nuestro estudio un paciente de cada grupo tuvo antecedente de neoplasia.

Caravana et al. informaron una prevalencia de EVAG en un 25% de los pacientes con anti-RNAP III⁵. En otro estudio de la cohorte *European Scleroderma Trials and Research* (EUSTAR) se demostró que anti-RNAP III se asoció con EVAG con un odds ratio de 4,6 (IC 1,2-21,1)¹⁷, similar a lo evidenciado en nuestra cohorte donde el 16,7% de pacientes anti-RNAP III presentaba EVAG.

CONCLUSIONES

Hallamos una prevalencia del anti-RNAP III similar a lo previamente publicado. Debido a su posible rol como marcador pronóstico, nos parece fundamental conocer las características de nuestra población y, en especial, de nuestra región. La importancia de este estudio radica en el número de casos descriptos en nuestro país, siendo hasta hoy el mayor número publicado en Argentina.

En nuestra serie se observó una tendencia porcentual en determinadas características clínicas, no estadísticamente significativas, lo que podría explicarse por las características genéticas o por el tamaño muestral, de allí la necesidad de realizar trabajos con un mayor número de casos estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yayla ME, Ilgen U, Düzgün N. An analysis of the relationship between autoantibodies and clinical findings in patients with systemic sclerosis. *Turk J Med Sci* 2018;48(1):10-15.
2. Zebryk P, Przymuszała P, Nowak JK, et al. Autoantibodies and clinical correlations in polish systemic sclerosis patients: a cross-sectional study. *J Clin Med* 2023;12(2):657.
3. Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G, 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(2):407-417.
4. Meyer O, De Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, et al. Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2010;37(1):125-130.
5. Cavazzana I, Ceribelli A, Airo' P, Zingarelli S, et al. Anti-RNA polymerase III antibodies: a marker of systemic sclerosis with rapid onset and skin thickening progression. *Autoimmun Rev* 2009;8(7):580-584.
6. Bhavsar SV, Carmona R. Anti-RNA polymerase III antibodies in the diagnosis of scleroderma renal crisis in the absence of skin disease. *J Clin Rheumatol* 2014;20(7):379-382.
7. Stern EP, Guerra SG, Chinque H, et al. Analysis of anti-RNA polymerase III antibody-positive systemic sclerosis and altered GPATCH2L and CTNND2 expression in scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 2020;47(11):1668-1677.
8. 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 (Oxford)* 2008;47(7):976-979.
9. Liu C, Hou Y, Xu D, et al. Analysis of anti-RNA polymerase III antibodies in Chinese Han systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol* 2020;39(4):1191-1197.
10. Nandiwada SL, Peterson LK, Mayes MD, et al. Ethnic differences in autoantibody diversity and hierarchy: more clues from a US cohort of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2016;43(10):1816-1824.
11. Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MRD, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(2):107-114.
12. Gargiulo MA, Pérez N, Khoury Marina, Buhl M, et al. Anticuerpos anti-RNA polimerasa III en esclerosis sistémica: estudio multicéntrico de Argentina. *Reumatol Clin (Barc)* 2022;18(6): 368-373.
13. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1747-1755.
14. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28(7):1573-1576. PMID: 11469464.
15. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017;2(1):11-18.
16. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):R53.
17. Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol* 2014;41(1):99-105.