

Anticuerpos anti-Golgi en las enfermedades del tejido conectivo

M.A. D'Amico¹, F. Zazzetti¹, A. Schiel², J.C. Barreira¹, A.M. Babini³

¹Servicio de Reumatología, ²Sección Autoinmunidad - Laboratorio central Hospital Británico de Buenos Aires.

³Servicio de Reumatología Hospital Italiano de Córdoba.

Resumen

Los anticuerpos anti-Golgi (AGAs) se asociaron inicialmente a enfermedades autoinmunes (EAI); principalmente a síndrome de Sjögren (SS) y lupus eritematoso sistémico (LES). Los mismos tienen una prevalencia aproximada del 0,26%. Técnicas por ELISA utilizando autoantígenos recombinantes e inmunoprecipitación, han permitido reconocer al menos veinte antígenos, de diferentes pesos moleculares, asociados a diversas EAI y a infecciones virales tales como virus de la inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr y virus hepatotrofos. Dada la diversidad de entidades clínicas asociadas a los AGAs, la escasa cantidad de pacientes reportados y la heterogeneidad de los mismos, son necesarias más investigaciones para aclarar sus mecanismos fisiopatogénicos y su importancia clínica. Comunicamos tres pacientes con AGAs positivos, dos con SS primario y otro con LES; realizamos además una revisión de la literatura.

Palabras clave: autoinmunidad, enfermedades del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, autoanticuerpos, aparato de Golgi.

Summary

Anti-Golgi antibodies (AGAs) were initially associated with autoimmune diseases (AID), mainly Sjögren's syndrome (SS) and systemic lupus erythematosus (SLE). They have an estimated prevalence of 0.26%. ELISA techniques using recombinant autoantigens and immunoprecipitation, have allowed recognizing at least twenty antigens of different molecular weight associated with diverse AID and viral infections such as human immunodeficiency, Epstein-Barr and several hepatotropic viruses. Given the diversity of clinical entities associated with AGAs, the small number of reported patients and their heterogeneity, further research is needed to clarify their pathologic mechanisms and clinical significance. We report three patients with positive AGAs, two with primary SS and one with SLE and present a review of the literature about this particular subject.

Key words: autoimmunity, connective tissue diseases, Sjögren's syndrome, autoantibodies, Golg apparatus.

Correspondencia

María Agustina D'Amico

E-mail: agustina_damico@hotmail.com

Introducción

Innumerables autoanticuerpos dirigidos contra componentes nucleares y citoplasmáticos han sido hallados en diversas enfermedades autoinmunes (EAI), muchos de ellos sin un significado clínico y fisiopatogénico claro¹. En 1982, se describieron por primera vez anticuerpos dirigidos contra el complejo de Golgi (AGAs) en un paciente con síndrome Sjögren (SS) primario y linfoma², y desde entonces se los ha vinculado a diversas entidades clínicas.

En un estudio retrospectivo donde se testearon 51.586 pacientes, 7661 fueron positivos para ANA por Hep-2; de estos, solo 20 pacientes presentaron patrón compatible con anti-Golgi (0,26%)³.

El complejo de Golgi es una organela citoplasmática con dos polos (trans-Golgi y Cis-Golgi) funcionalmente opuestos. Está encargada de la modificación de lípidos y proteínas además de la distribución de los mismos hacia el exterior de la célula⁴. Utilizando diferentes técnicas se han identificado diversos autoanticuerpos dirigidos contra el complejo de Golgi siendo el Anti-giantin, dirigido contra una proteína transmembrana, el anticuerpo más frecuentemente hallado⁵.

Desde el primer reporte de estos anticuerpos en el SS, los mismos han sido detectados con menor frecuencia en otras enfermedades del tejido conectivo (ETC), principalmente lupus eritematoso sistémico (LES)⁶, algunos pacientes con artritis reumatoidea (AR), miopatías inflamatorias idiopáticas⁷ y en otras EAI como enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, sarcoidosis y desórdenes autoinmunes hepáticos y tiroideos⁸. También han sido descritos en algunas neoplasias y en infecciones causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁹, virus hepatotropos (VHB, VHC)¹⁰ y virus de Epstein-Barr (VEB)^{11,2}. Debido a esto probablemente, en una publicación reciente, el grupo de Vermeersch y col.³ considera a los AGAs como no asociados a EAI, aunque la evidencia que presentan no es concluyente al respecto.

En este artículo comunicamos el hallazgo de AGAs en tres pacientes con ETC; dos pacientes de sexo femenino de edad media con diagnóstico de SS, una de ellas cursando concomitantemente una infección aguda por el VEB y otra paciente con diagnóstico de LES.

Caso 1

Mujer de 52 años de edad, hipotiroidea bajo tratamiento con levotiroxina, que consultó en el Servicio de Reumatología del Hospital Británico en marzo de 2010 por xerostomía y xeroftalmía de cinco años de evolución y episodios recurrentes de parotiditis. Negaba antecedentes tóxicos. Había consultado previamente, en 2005, a otro centro por tumefacción parotídea y se había realizado biopsia de dicha glándula con hallazgo de infiltrado linfocítico en acúmulos sin puntaje de focos. El examen oftalmológico corroboró la presencia de ojo seco (tests Schirmer, rosa de Bengala y BUT positivos), y el laboratorio evidenció anticuerpos antinucleocitoplasmático (ANA) 1/1280 patrón citoplasmático granular polar compatible con AGAs. El FR y anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B resultaron positivos cumpliendo criterios europeo-americanos para SS12. El proteinograma mostró una hipergammaglobulinemia policlonal. La detección de crioglobulinas, VHB, VHC, HIV, toxoplasmosis y CMV fue negativa. La serología para VEB resultó positiva para infección aguda (IgM, EBNA y EBEBNA). Inició tratamiento con hidroxiquina 400 mg/día, pilocarpina 10 mg/día y vitamina D 800 UI/día con disminución paulatina de parotidomegalia y mejoría de síntomas sicca.

Caso 2

Mujer de 46 años de edad sin antecedentes patológicos de relevancia, concurrió en 2001 al Servicio de Reumatología del Hospital Italiano de Córdoba por fatiga, síntomas sicca de 4 años de evolución y tumefacción parotídea bilateral intermitente. Presentaba exámenes oculares positivos para ojo seco (tests de Schirmer y rosa de Bengala) y biopsia de glándula salival menor con un score de Chisholm de 4 cumpliendo criterios europeo-americanos para SS12. El laboratorio mostró la presencia de ANA 1/160 con patrón compatible con AGAs, FR positivo, ENA negativos y serología para hepatitis B y C negativas. Inició tratamiento con hidroxiquina 400 mg/día y continúa seguimiento con buena evolución, sin haber presentado hasta la actualidad compromiso orgánico severo.

Caso 3

Mujer de 38 años de edad, sin antecedentes patológicos relevantes, que consultó en 2002 al Servicio de Reumatología del Hospital Italiano de Córdoba para evaluación. Tenía diagnóstico de LES de 3 años de evolución realizado en otra institución habiendo debutado con fotosensibilidad, rash malar, fenómeno de Raynaud trifásico, miositis y compromiso articular sin afectación de órganos mayores. En

exámenes de laboratorio se hallaron ANA 1/80 con patrón compatible con AGAs y anti-DNAc 1/20, siendo el resto de los ENA al igual que la serología viral para VHB, VHC y VIH negativos. Recibió tratamiento con esteroides a bajas dosis, antagonistas cálcicos e hidroxicloroquina 400 mg/día con evolución estable. Posteriormente, la paciente discontinuó controles pero durante el seguimiento nunca presentó compromiso orgánico severo.

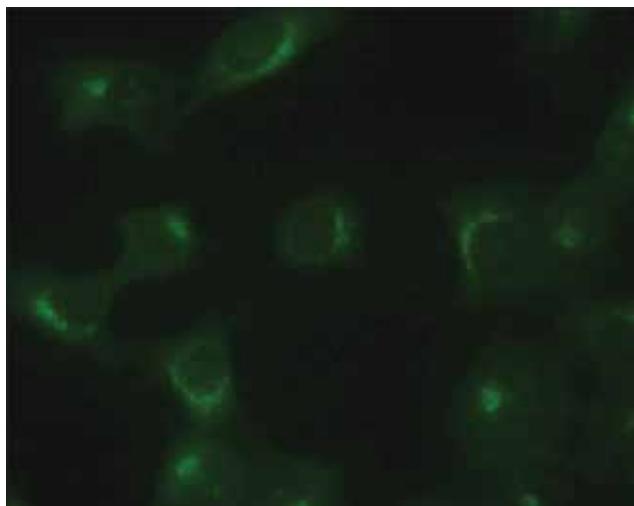


Figura 1. Inmunofluorescencia indirecta sobre impronta de células Hep-2, donde se observa patrón citoplasmático granular polar. MO 40x.

Comentarios

Los AGAs fueron descritos por primera vez por Rodríguez y col. en 1982, en un paciente con SS y linfoma histiocítico². Los mismos fueron vinculados a EAI, particularmente SS y LES por Fritzler y col. y Blaschek y col.^{13,14} Teniendo en consideración que el complejo de Golgi es una organela cuya constitución y funcionalidad involucra a una gran variedad de proteínas transmembrana de alto peso molecular² con gran poder antigénico, no resulta raro que se comporte como un verdadero disparador para la producción de autoanticuerpos. Los autoantígenos identificados más recientemente son proteínas de diversos pesos moleculares que presentan características comunes, entre éstas un dominio helicoidal, una corta secuencia no helicoidal y la presencia de un grupo amino y carboxyl terminales⁵. La identificación de diversos autoanticuerpos dirigidos contra el complejo de Golgi mediante autoantígenos recombinantes detectados por ELISA ha permitido la mejor caracterización de los mismos. Los AGAs pueden reconocer diversos sustratos involucrados en la producción

de autoantígenos; entre estos, el Antigiantin, dirigido contra una proteína transmembrana es el más frecuentemente hallado.

Un gran número de ETC se caracteriza por presentar disfunción del linfocito B, con la consiguiente producción de anticuerpos. En muchas de ellas, se han identificado un sinnúmero de autoanticuerpos circulantes, desconociéndose aún su utilidad clínica. Dichos autoanticuerpos son identificados además en diversas entidades que cursan con sobreestimulación de la población linfocitaria, aunque en estos casos se desconoce su implicancia patogénica y su asociación con las diferentes manifestaciones clínicas. Para estudiar la frecuencia de AGAs y su correlación clínica, el grupo de Hong y col. analizó el suero de 5983 pacientes con diversas enfermedades; hallaron 12 positivos y si bien se asociaron a EAI, también se halló una alta frecuencia de enfermedades no autoinmunes, especialmente afecciones hepáticas⁴. Se ha reportado una mayor frecuencia de AGAs en EAI como SS, LES, AR, algunos casos aislados en miopatías inflamatorias, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, y en otras entidades clínicas como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estadios terminales de la insuficiencia renal, trastornos tiroideos y carcinoma de tiroides, síndrome de fatiga crónica e infecciones virales³. Diversos autores han enfatizado la relación de estos anticuerpos con trastornos hepáticos, cirrosis y hepatitis crónica por VHB^{4,6,15}. De hecho, la observación de que los pacientes con AGAs positivos tienden a desarrollar diversos grados de disfunción hepática ha llevado a teorizar sobre su posible rol fisiopatogénico en la producción del compromiso hepático^{3,6}. Todavía no está claro si los virus hepatotropos remediarían una respuesta autoinmune con producción de AGAs, o si los mismos producirían un daño metabólico directo sobre los hepatocitos⁴. El grupo de Mohan y col. describió 4 casos de pacientes con AGAs y ninguno asociado a EAI, pero 2 presentaban algún grado de hepatopatía¹⁶.

Recientemente, Vermeersch y col., en un estudio retrospectivo de 7661 pacientes ANA positivos con un seguimiento de 10 años, hallaron 20 (0,26%) positivos para AGAs; y aunque aseveran que los mismos no estaban asociados a EAI ya que solo hallaron un paciente con SS y dos con AR, se hallan varios pacientes con trastornos inmunológicos como enfermedad de Crohn, sarcoidosis y esclerosis múltiple³. En este estudio, además, los pacientes sin EAI solo fueron seguidos un tiempo promedio de 9 meses, por lo que podrían haber desarrollado una EAI con posterioridad a la aparición de los AGAs.

La variabilidad de asociaciones clínicas de los AGAs parecería estar relacionada con su capacidad para reconocer

numerosos epítopes conformacionales y/o secuenciales de distintos conjuntos de autoantígenos hallados en el aparato de Golgi¹⁷.

Presentamos tres pacientes de sexo femenino, dos con diagnóstico de SS y una de LES con positividad para AGAs. Una de las pacientes con SS presentó una infección simultánea por VEB asintomática, que fue detectada como hallazgo dentro del screening de la serología viral solicitada en el contexto de parotiditis recurrente. En dicha paciente, la serología para VEB evolucionó de acuerdo a lo esperado, negativizando los antígenos precoces una vez cursada la infección. Los AGAs persistieron positivos y en altos títulos de 1/1280 a los 6 y 12 meses del diagnóstico de SS. Es de notar que ninguna de nuestras pacientes presentó afección sistémica severa o de órganos mayores y todas respondieron bien al tratamiento con antimaláricos a dosis habituales.

Debido a la baja frecuencia de los AGAs y los escasos reportes en nuestro medio, no es posible estimar la frecuencia de presentación ni sacar conclusiones al respecto ya que los 3 pacientes pertenecen a diferentes centros del país.

Para concluir, la baja prevalencia de AGAs puede deberse en parte a la falta de conocimiento sobre su existencia y posiblemente a la falta de entrenamiento necesario para su correcta detección. A pesar de su controvertida asociación a EAI, creemos necesaria la comunicación del hallazgo de los AGAs para estimar su verdadera prevalencia, mientras que más investigaciones son necesarias para aclarar su rol fisiopatológico en las ETC.

Bibliografía

1. Renier G, et al. Golgi autoantibodies and autoantigens. *J Autoimmun* 1994; 7:133-43.
2. Rodriguez JL, et al. Anti-golgi complex autoantibodies in a patient with Sjögren syndrome and lymphoma. *Clin Exp Immunol* 1982; 49:579-86.
3. Vermeersch P, Van den Bergh K, et al. Anti-Golgi autoantibodies are not clinically associated with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:234-5.
4. Hong HS, et al. Clinical Association of Anti-Golgi Autoantibodies and their Autoantigens. *Scand Journal Immunol* 2004; 59:79-87.
5. Nozawa K, Fritzler M, et al. Giantin is the major Golgi autoantigen in human anti-Golgi complex sera. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:95-102.
6. Yang Y, et al. Clinical features of several connective tissue diseases with anti-Golgi antibody. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:986-7.
7. Hattori H, Nagata E, Ishihara T, et al. Inflammatory Myopathy with Anti-Golgi Antibody and Anti-SS-A/Ro Antibody. *Intern Med* 2007; 46:1927-30.
8. Bizarro N, Pasini P, Ghirardello A, Finco B. High anti-golgi autoantibody levels: an early sign of autoimmune diseases? *Clinical Rheumatol* 1999; 18:346-8.
9. Seelig HP, et al. Macroglolin -a new 376 kD Golgi complex outer membrane protein as target of antibodies in patients with rheumatic diseases and HIV infections. *J Autoimmun* 1994; 7:67-91.
10. Funaki T, et al. Identification and characterization of 230-kDa Golgi-associated protein recognized by autoantibodies from a patient with HBV hepatitis. *Cell Struct Funct* 1996; 21:63-72.
11. Huidbuchel E, et al. Anti-organelle and anti-cytoskeletal autoantibodies in the serum of Epstein-Barr virus-infected patients. *Ann Med Intern* 1991; 142:343.
12. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, 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.
13. Fritzler MJ, Etherington J, Sokoluk C, et al. Antibodies from patients with autoimmune diseases react with a cytoplasmic antigen in the Golgi apparatus. *J Immunol* 1984; 132:2904-8.
14. Blaschek MA, Pennec YL, Simitzis AM, et al. Anti-Golgi complex autoantibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1988; 17:291-6.
15. Mozo L, et al. Autoantibodies to Golgi proteins in hepatocellular carcinoma: case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:771-4.
16. Mohan TC, et al. Four patients in Singapore with anti-golgi antibodies. *Singapore Med J* 1991; 32:332-4.
17. Kooy JC, et al. Heterogeneity of human anti-Golgi autoantibodies: Reactivity with components from 35 to 260 kDa. *Immunol Cell Boil* 1994; 72:123-7.