

FRECUENCIA DE ANAS/DFS70 EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y FAMILIARES COMPARADO CON POBLACIÓN SANA Y SU ASOCIACIÓN CON EL ESTADO DE SALUD.

María Consuelo Romero Sánchez PhD.
Asesora externa
Claudia Andrea Cruz Baquero PhD.
Asesora interna



ALEJANDRA VARGAS MARTÍN
BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
2018-II

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANAS)

Los anticuerpos reconocen y neutralizan microorganismos infecciosos que llegan al cuerpo.

Cuando estos anticuerpos identifican a proteínas de origen propio, se los denomina auto anticuerpos.

Los anticuerpos antinucleares son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares antógenos (nucleares y citoplasmáticos)

De tipo
IgG

Su origen:

Pérdida de
tolerancia
inmunológica

Carga
genética

Cambios
hormonales

La detección de ANAS es actualmente un marcador para diferentes enfermedades reumáticas, tales como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome de Sjögren (SS), Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP), Polimiositis (PM) y Artritis Reumatoide (AR)

En el LES es donde se han evidenciado los títulos mas altos de ANAS.



90 a 100% ANAS

Fernández T, et al. 2016



50 a 75% ANAS

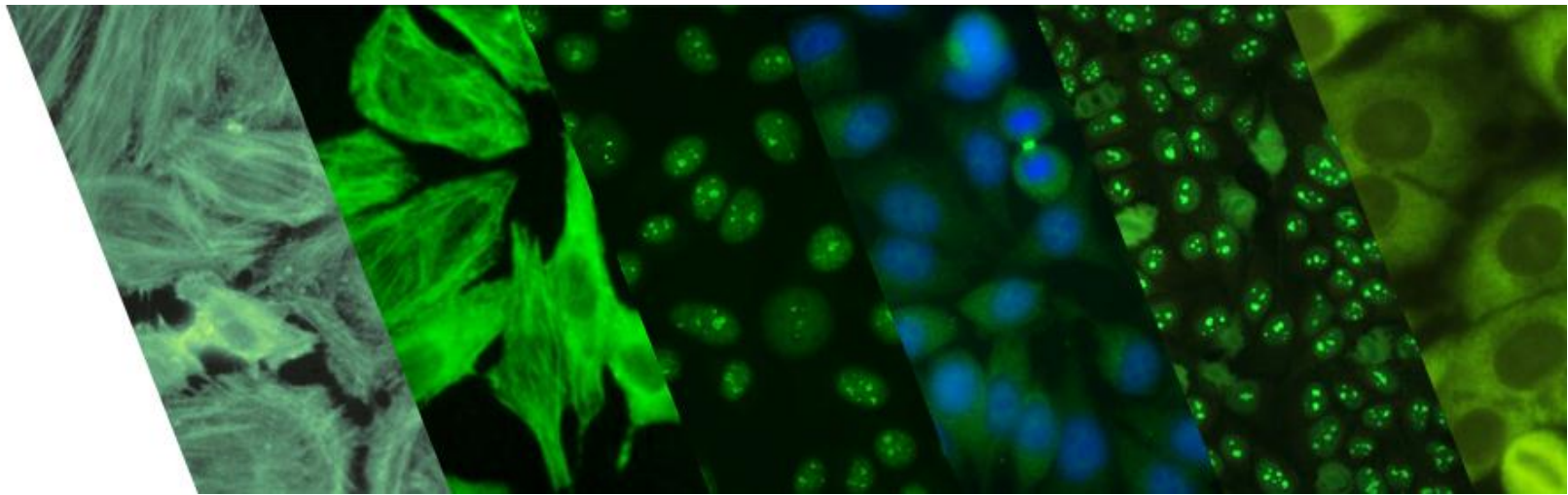


25 a 75% ANAS



95 a 100% ANAS

Chalem M, y col. 1995



Se estableció un consenso internacional de los patrones de ANAS (ICAP), este reúne y clasifica los diferentes patrones que se pueden visualizar en IFI por células Hep-2 con el fin de unificar la nomenclatura de ANAS.

El patronAC-2 corresponde al moteado fino denso dirigido a la proteína DFS70.

<https://www.anapatterns.org/>

ANAS es más frecuente en mujeres y ancianos.

Bengt-Olof Nilsson, et al. 2006

Familiares de individuos con enfermedades autoinmunes pueden tener ANAS positivos a títulos relativamente altos sin presentar manifestaciones de enfermedad autoinmune

Proteína: DFS70/LEDGFp75

Dense
Fine
Speckled
70 kD

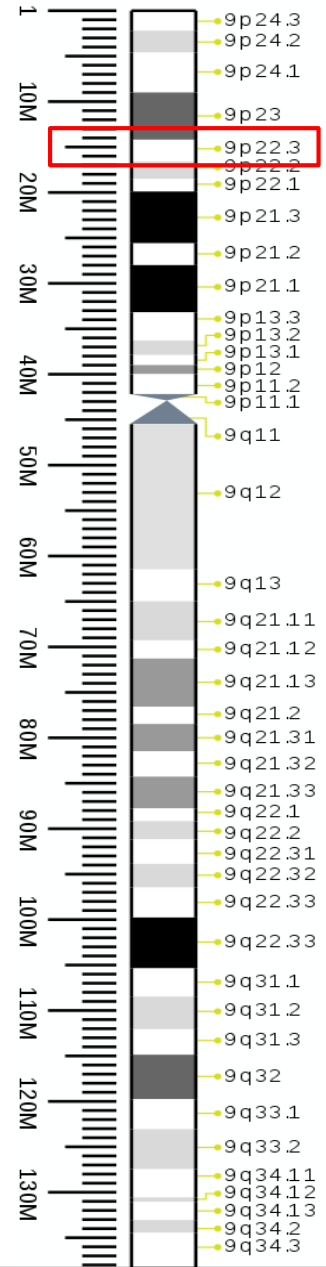
Lens
Epithelium-Derived
Growth
Factor
P75 (Coactivador 75)

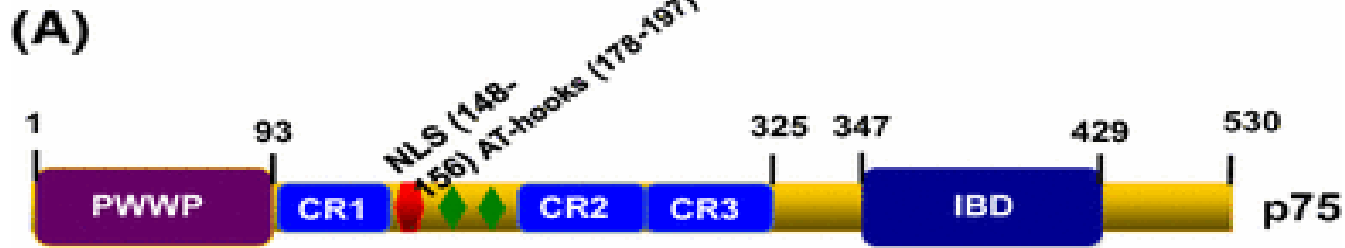
Se identificó que p75 es el coactivador transcripcional de la proteína y como un factor de crecimiento para células epiteliales

Ubicado en el
brazo corto del
cromosoma 9
Locus 9p22.3

Proteína de
70-75kDa
codificada
por el gen
Gen PSIP1

Singh DP, Kimura A, et al. 2002

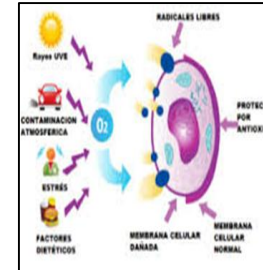
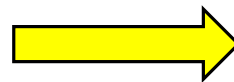




Relacionado a esta proteína y sus funciones, un individuo puede producir auto anticuerpos específicos.

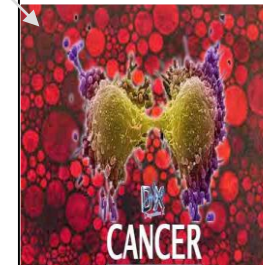
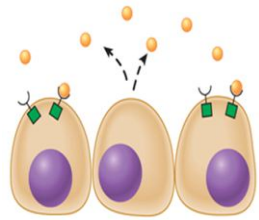


Principales funciones a nivel celular:



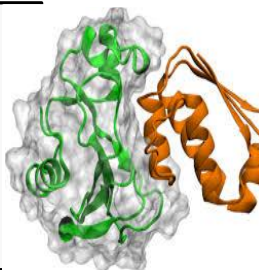
- Supervivencia al estrés celular
- Quimio resistencia
- Reparación de DNA

- Señalización de apoptosis
- Puntos de unión de cromatina
- Transcripción.



- Inflamación
- Leucemogénesis
- Transformación maligna

- Interacciones proteína – proteína
- Integración del HIV

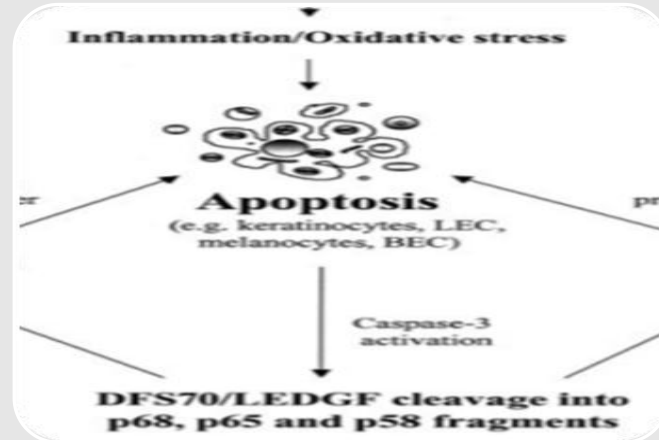


PRODUCCIÓN DE AUTOANTICUERPOS ANTI-DFS70:



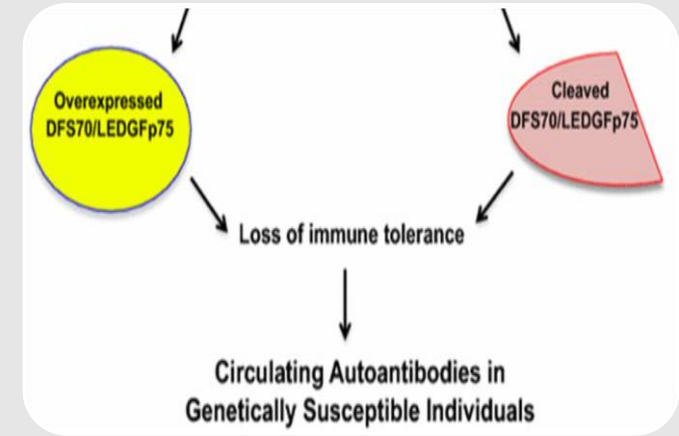
La promiscuidad de DFS70 / LEDGFp75 puede darse por su dominio IBD, convirtiéndolo en un autoepitopo que al interactuar con múltiples proteínas (tanto propias como no propias), pueden influir en su procesamiento proteolítico y presentación al sistema inmune.

Vidya Ganapathy and Carlos A. Casiano. 2004



Escisión de la proteína mediada por caspasas 3 y 7 que se da después de una señal de apoptosis, generando fragmentos de la proteína de aprox. 68kd, 65kd y 58kd. Exponiendo epítomos crípticos y estimulando respuestas de auto anticuerpos.

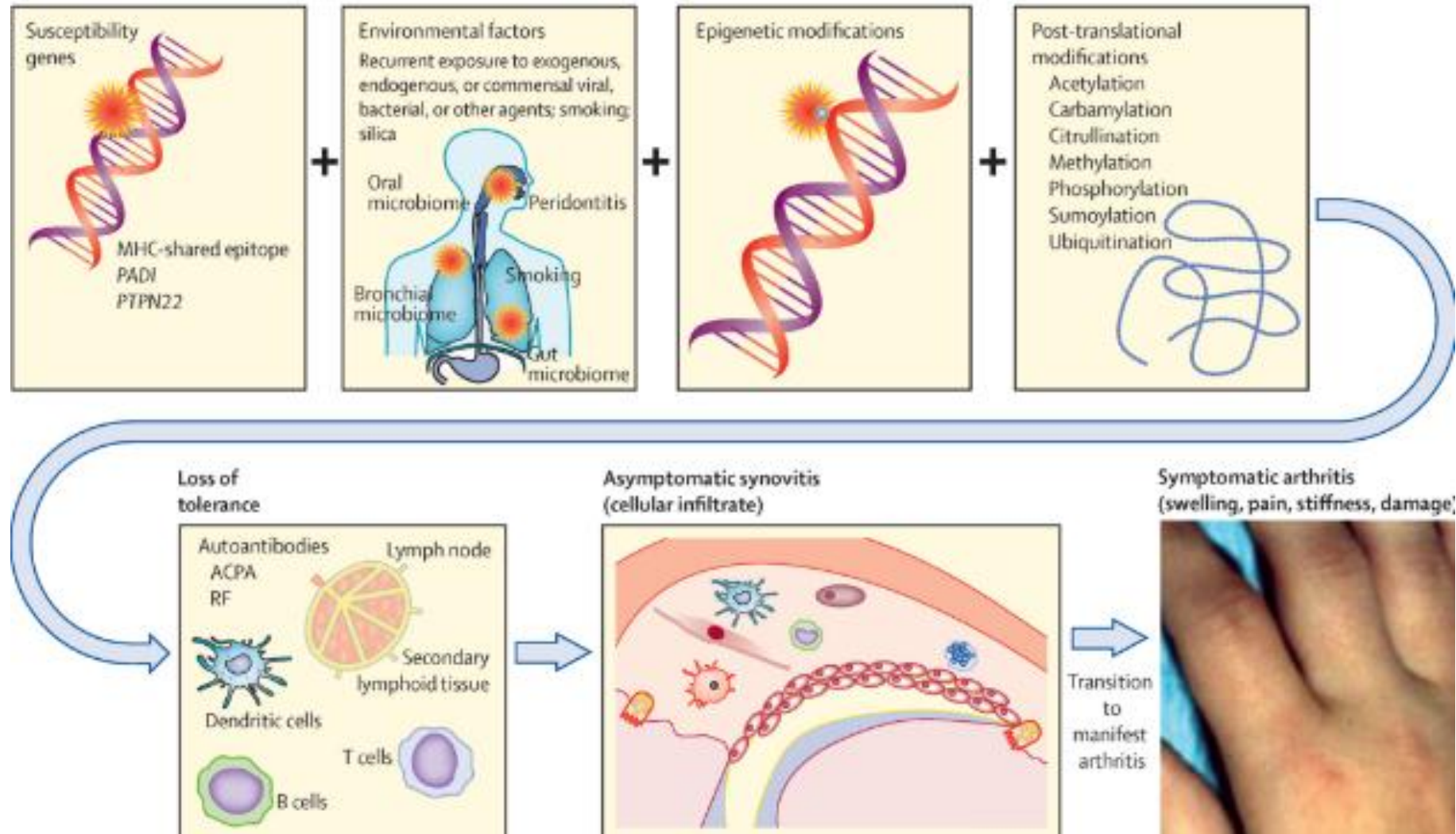
Almaguel F, et al. 2009



En condiciones de alto estrés celular (como cáncer) puede ocurrir una sobreexpresión de la proteína, llevando a que se pierda la tolerancia inmune y desencadenando la producción de auto anticuerpos.

Ochs, RL and Mahler, M., et al.2016

POSSIBLE ETIOPATOGENESIS AR



OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia de y ANAS/DFS70 en familiares en primer grado de pacientes con artritis reumatoide comparado con pacientes con artritis reumatoide temprana y población sana.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Establecer la frecuencia de ANAS/DFS70 en pacientes con artritis reumatoide temprana, familiares en riesgo y población sana.
- Describir las características demográficas, manifestaciones clínicas articulares y de laboratorio de los individuos con ANAS/DFS70 según diagnóstico.
- Determinar los patrones más frecuentes de ANAS en los pacientes con artritis reumatoide temprana, familiares en riesgo y población sana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Metodología

Población

Definición de variables

Muestras

Pruebas de laboratorio

Plan de análisis

Selección de la muestra
(seleccionadas por conveniencia de la seroteca proyecto colciencias convocatoria de salud 2015.)

Variables demográficas, clínicas y serológicas para la población de estudio.

Muestras criopreservadas de la seroteca de la cohorte del Hospital Militar Central

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Proteína C reactiva

Anti – CCP

Factor Reumatoide (FR)

ANAS y ANAS/DFS70

Establecimiento de frecuencias absolutas y relativas

Pruebas Chi-cuadrado y/o de Fisher.

Criterios de inclusión y exclusión a los individuos

Grupo FDR
n=77
Grupo ARt
n=41
Con grupo control pareados por edad y sexo

Determinación de ANAS y ANAS/DFS70

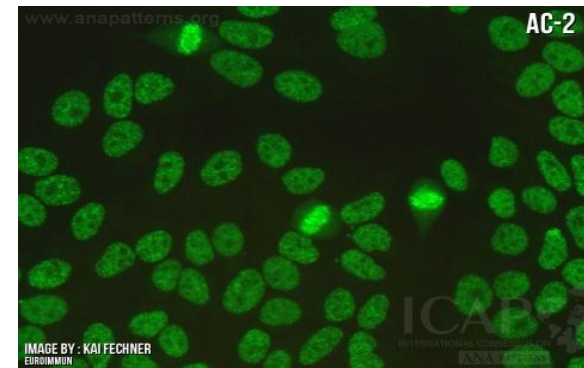
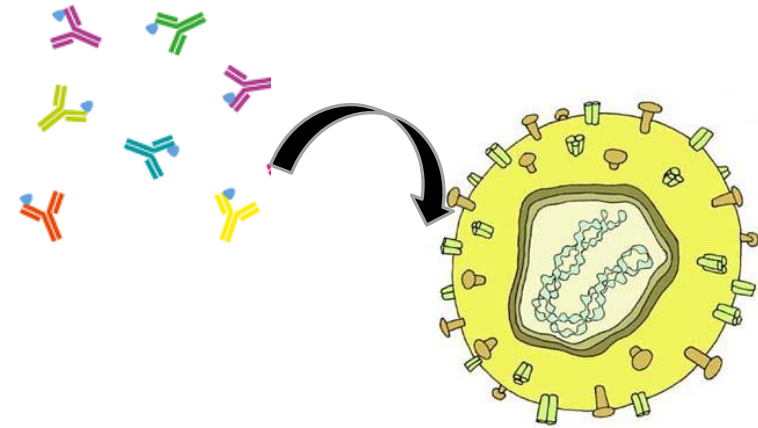
ANASImmunoGlo™HEp-2 / DFS70 Knock-out (Immco diagnostics Ref: 1108)

Técnica: Inmunofluorescencia indirecta

Sustrato HEp-2cells / DFS70. El suero de los pacientes se hace reaccionar sobre las láminas con el sustrato HEp-2, luego se agrega una anti-inmunoglobulina humana marcada, que se une al primer complejo formado.

Se realizan tres diluciones para el tamizaje: 1/80, 1/160 y 1/320 siendo positivas aquellas con fluorescencia a partir de éste título.

Fue positivo la observación de fluorescencia a la dilución establecida. Se identificaron diferentes patrones.



Los patrones mas comunes observables en el sustrato HEp-2:

Homogéneo

Nuclear

Citoplasmático

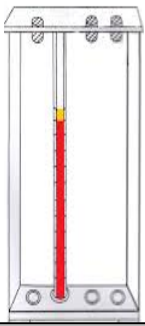
Granular fino

Centrómero

Granular grueso

Granular fino denso

VSG (IRA)



Técnica: Westergreen

Valor de referencia:

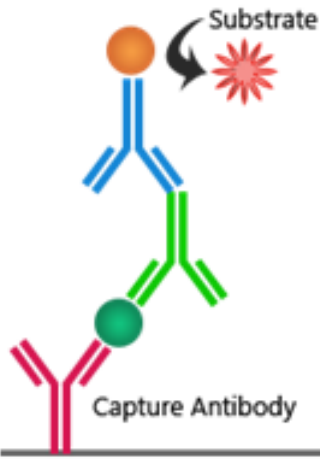
Mujeres: 17-50 años (3-9mm/h), 50-60 años (4-14mm/h), >60 años (5-15mm/h).

Hombres: 17-50 años (1-7mm/h), 50-60 años (3-9mm/h), >60 años (2-10mm/h).

Medición de PCR ultrasensible: (Immulate DPC)

Técnica: Quimioluminiscencia

El resultado final esta expresado en mg/L.
Valor de referencia:
≤3mg/L (negativo).



ELISA SANDWICH

Cuantificación de Anticuerpos Anti Citrulinado (Anti CCP)

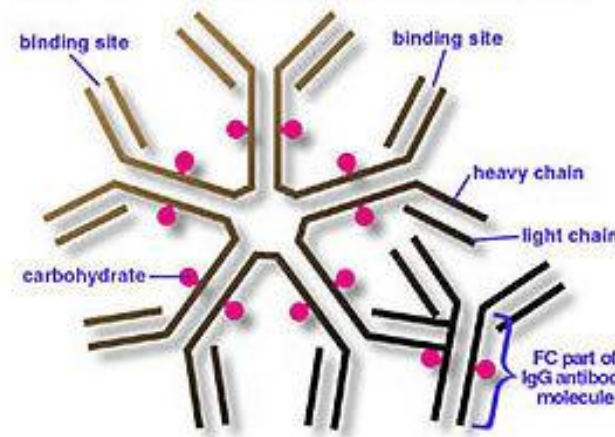
ELISA tipo sándwich (INNOVA)

El resultado final esta expresado en Unidades ELISA/mL. Valor de referencia: <20 EU (negativo).

Medición de Factor Reumatoide IgM (Spinreactref 110705)

Técnica: Turbidimetría

El resultado final esta expresado en Unidades UI/mL y se considera positivos resultados superiores a 20 U



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

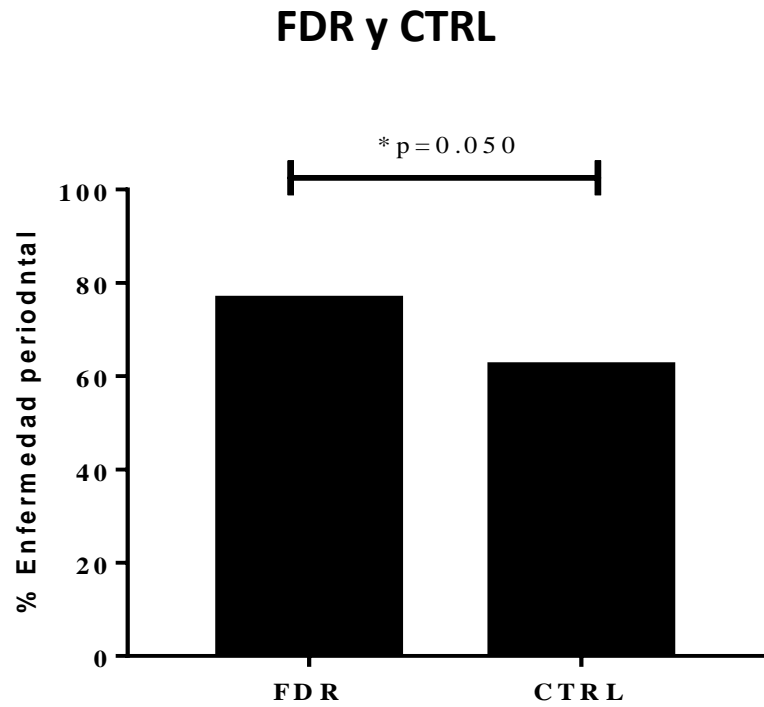
Descriptivo del grupo de familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control-CTRL

		DX				valor p
		CTRL		FDR		
		n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
Diagnóstico Periodontal	No	29	37.7%	18	23.4%	0,050
	Si	48	62.3%	59	76.6%	
Comorbilidad	No	53	68.8%	47	61.0%	0.311
	Si	24	31.2%	30	39.0%	
	Normal	51	66.2%	36	46.8%	
IMC(indice de masa corporal)	Sobrepeso	20	26.0%	28	36.4%	0,039
	Obesidad	6	7.8%	13	16.9%	
Articulaciones Dolorosas	No	66	85.7%	54	70.1%	0,020
	Si	11	14.3%	23	29.9%	
Articulaciones inflamadas	No	74	96.1%	70	90.9%	0,191
	Si	3	3.9%	7	9.1%	

Romero et, al. 2015

Morten Frisch et al.

Schneider M, Kruger K. 2013



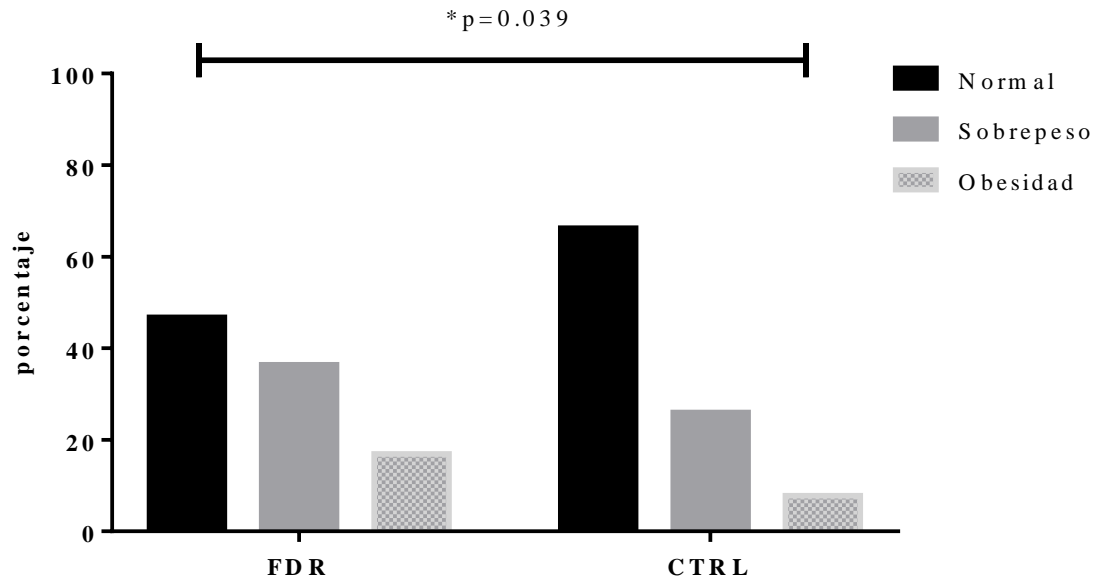
Comparación entre la presencia de enfermedad periodontal entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control.
* $p < 0.05$ significativo por prueba de χ^2

Table 4. RA-related measures based on the presence of periodontitis*

	All RA (n = 287)	RA with periodontitis (n = 100)	RA without periodontitis (n = 187)	P
Disease duration, years	12.6 ± 9.9	12.0 ± 10.0	12.9 ± 9.9	0.380
Swollen joint count (range 0–28)	3.6 ± 4.3	4.5 ± 4.5	3.1 ± 4.1	0.004
Tender joint count (range 0–28)	3.2 ± 4.6	3.8 ± 4.9	2.8 ± 4.4	0.069
High-sensitivity CRP, mg/liter	8.3 ± 21.1	10.6 ± 30.8	7.1 ± 13.1	0.420
Patient's global assessment score (range 0–10)	4.2 ± 2.7	4.3 ± 2.7	4.2 ± 2.6	0.610
DAS28-CRP score†	3.2 ± 1.3	3.5 ± 1.4	3.1 ± 1.2	0.045
Total Sharp score	19.5 ± 23.1	24.5 ± 27.7	16.9 ± 19.8	0.015
Joint space narrowing	15.1 ± 17.1	18.6 ± 19.6	13.3 ± 15.3	0.011
Erosions	4.4 ± 8.2	5.8 ± 10.6	3.6 ± 6.4	0.289
Anti-CCP-2				
% of patients positive	85	90	82	0.066
Concentration, units/ml	145 ± 128	170 ± 128	131 ± 126	0.011
RF				
% of patients positive	77	86	72	0.006
Concentration, IU/ml	256 ± 491	390 ± 633	185 ± 379	<0.001
Medication, %				
Methotrexate	62	61	62	0.864
Prednisone	30	33	28	0.359
Biologic drug	31	37	27	0.089

* Except where indicated otherwise, values are the mean ± SD. RA = rheumatoid arthritis; anti-CCP-2 = anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody; RF = rheumatoid factor.
† P values for the 28-joint Disease Activity Score using C-reactive protein level (DAS28-CRP) were generated by comparing log-transformed values and using a 2-sample *t*-test. Actual calculated values are shown for each group.

FDR y CTRL



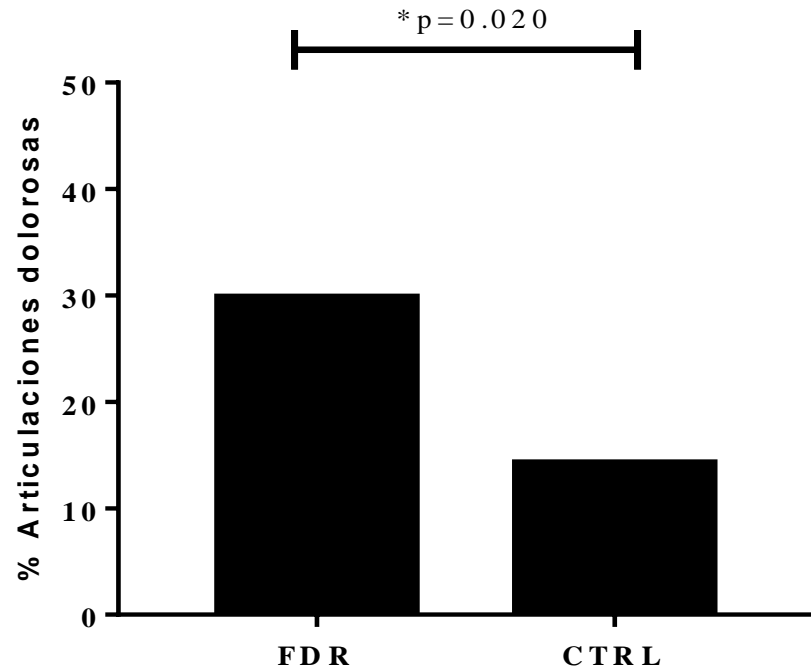
Comparación de escalas de índice de masa corporal (IMC) entre Grupo familiares en primer grado de consanguinidad-FDR y su grupo control. * $p < 0.05$ significativo por prueba de χ^2

Table 3 Frequency table for arthritis development in subgroups of smoking and body mass index (BMI)

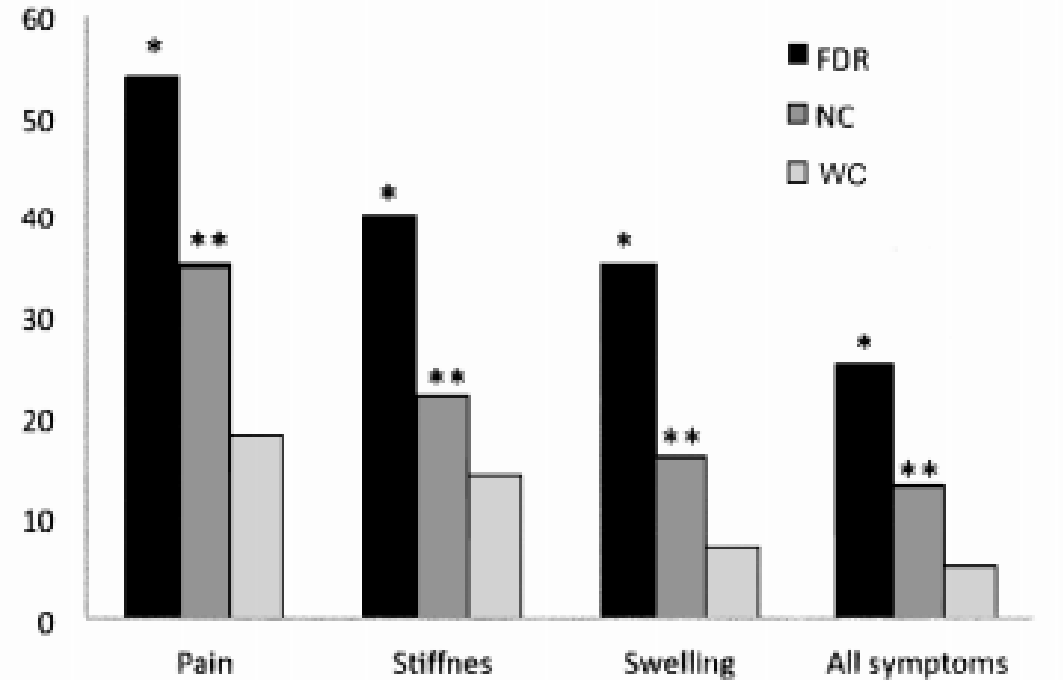
	Never smoker		Ever smoker	
	BMI < 25 kg/m ² (N=10)	BMI ≥ 25 kg/m ² (N=10)	BMI < 25 kg/m ² (N=14)	BMI ≥ 25 kg/m ² (N=21)
Follow-up time, months, median (IQR)	40 (24–71)	28 (17–51)	23 (17–41)	26 (9–42)
Arthritis developed, n (%)	0 (0)	1 (10)	2 (14)	12 (57)

Hair MJH, Landewé RBM, van de Sande MGH, et al. 2013

FDR y CTRL



Comparación la presencia de articulaciones dolorosas entre FDR y su grupo control. * $p < 0.05$ significativo por prueba de χ^2



*Figure 1. Prevalence of pain, swelling, stiffness, and all 3 symptoms, in the hand joints of study subjects in each group. First-degree relatives of patients with RA had significantly more symptoms than either North American native or white controls. P values are corrected by the Bonferroni method for comparing 3 groups and 4 variables. * $p < 0.001$ FDR versus NC versus WC. ** $p < 0.01$ NC versus WC. FDR: first-degree relatives; NC: North American Native controls; WC: white controls.*

Smolik et, al. 2013

Se menciona que el riesgo genético es muy alto (50%-60%) y de allí puede partir el desarrollo de la enfermedad

Descriptivo del grupo de ART y su grupo control-CTRL

		DX				valor p
		CTRL		ART		
		n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	
Grupo Etario	Menor a 30 años	2	4.9%	2	4.9%	1,000
	30-40 años	13	31.7%	13	31.7%	
	40-50 años	12	29.3%	12	29.3%	
	Mayor a 50 años	14	34.1%	14	34.1%	
Sexo	Masculino	8	19.5%	8	19.5%	0.775
	Femenino	33	80.5%	33	80.5%	
Fuma	No	36	87.8%	37	90.2%	0,724
	Si	5	12.2%	4	9.8%	
Fumo	No	32	78.0%	29	70.7%	0.448
	Si	9	22.0%	12	29.3%	
Fumador pasivo	No	35	85.4%	37	90.2%	0,500
	Si	6	14.6%	4	9.8%	
Actividad económica	Hogar	6	14.6%	15	36.6%	0.009
	Independiente	1	2.4%	1	2.4%	
	Empleado	32	78.0%	22	53.7%	
	Pensionado	0	0.0%	3	7.3%	
	Estudiante	2	4.9%	0	0.0%	
Tipo de Vivienda	Propia	25	61.0%	27	65.9%	0,853
	Arrendada	13	31.7%	12	29.3%	
	Común	3	7.3%	2	4.9%	
Estado civil	Casado	20	48.8%	29	70.7%	0.032
	Soltero	11	26.8%	7	17.1%	
	Viudo	1	2.4%	1	2.4%	
	Unión libre	9	22.0%	2	4.9%	
	Separado	0	0.0%	2	4.9%	

La diferencia de la mayoría de las variables clínicas y de laboratorio fue significativa, lo que era de esperarse ya que un grupo de individuos estaban diagnosticados con ART y los demás eran pacientes sanos.



Títulos elevados de FR,
VSG y Anti - CCP

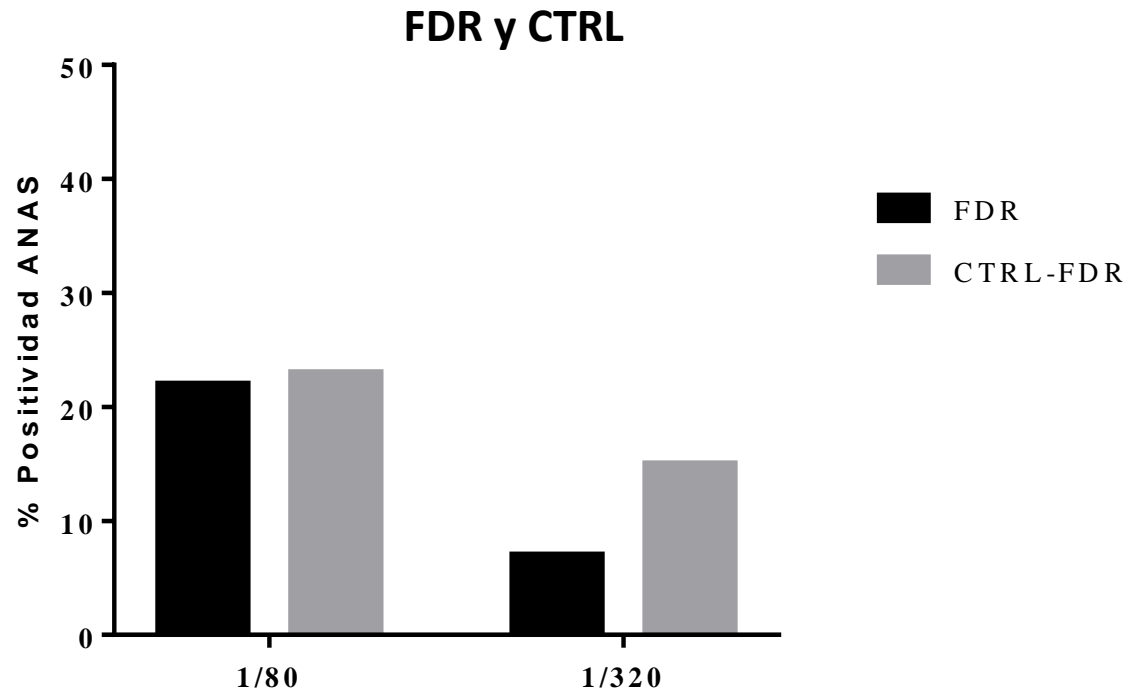
Mayor numero de
articulaciones
dolorosas y
presencia de rigidez



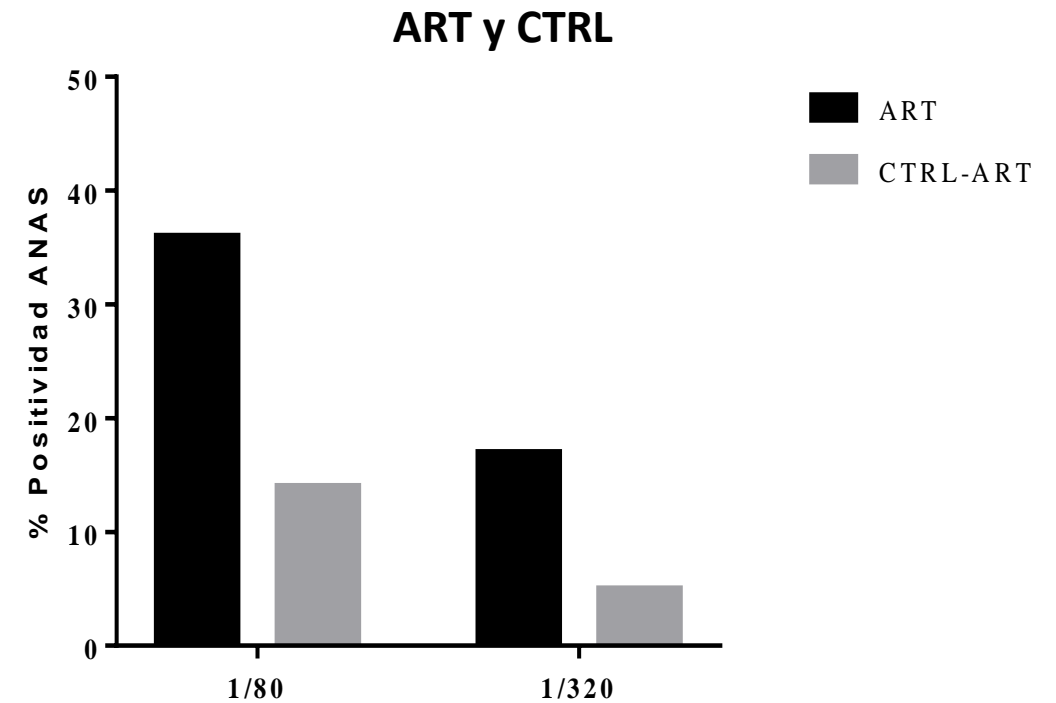
ART

OBJETIVO ESPECIFICO 1

Establecer la frecuencia de ANAS/DFS70 en pacientes con artritis reumatoide temprana, familiares en riesgo y población sana.



Frecuencia de títulos positivos de ANAS FDR y Controles



Frecuencia de títulos positivos de ANAS ART y Controles.

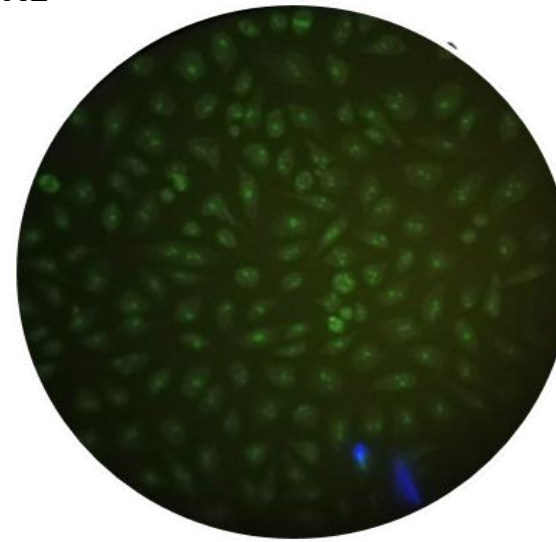
Romero V et, al. 2015

- MB Leroux y MJ Svetaz. 2016
- Conrad K, Röber N, Andrade LE, Mahler M. 2017

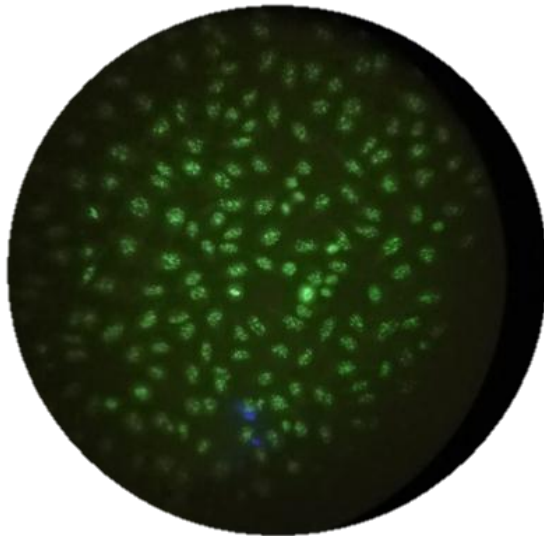
FDR y CTRL



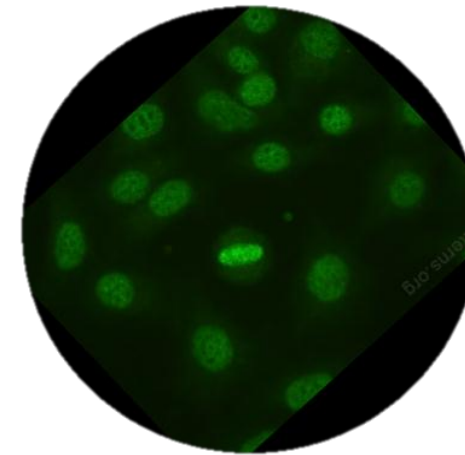
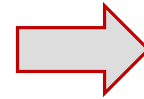
Patrón homogéneo
1/80 ANAS IFI en 40X,
resultado de la muestra de
un individuo estudiado del
grupo control de FDR.



Patrón nucleolar 1/320
ANAS IFI en 40X, resultado
de la muestra de un
individuo estudiado del
grupo FDR.



Patrón centrómero dilución
1/80 ANAS IFI en 40X ,
resultado de la muestra de
un individuo del grupo FDR.



Patrón moteado fino
denso (DFS70) 1/80
ANAS IFI en 40X,
resultado de la muestra
de un individuo del
grupo FDR.

Tomadas por Alejandra Vargas Martin en 40X

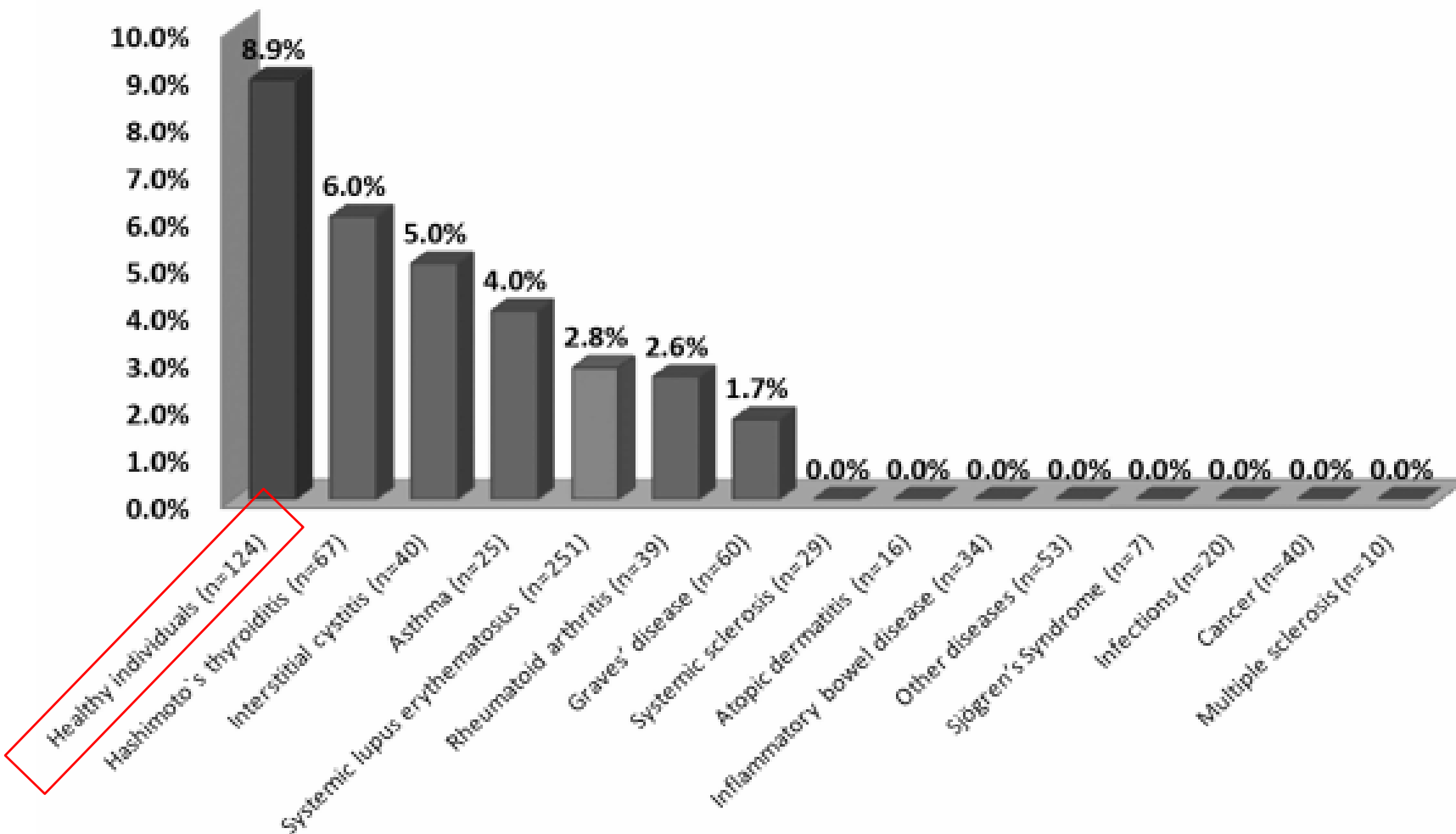
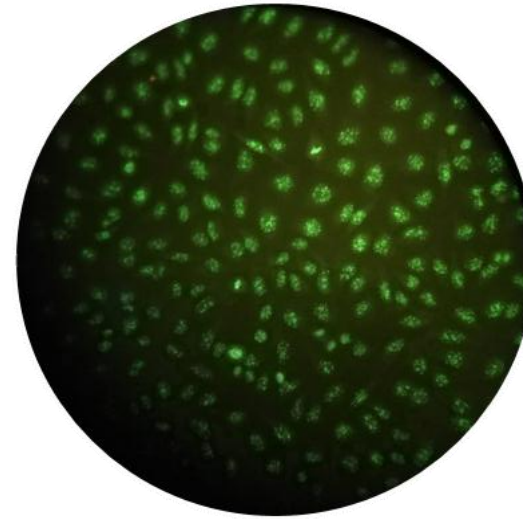


Figure 2. Prevalence of anti-dense fine speckled (DFS)70 antibodies in different cohorts determined by chemiluminescence immunoassay. The prevalence of anti-DFS70 antibodies found in apparently healthy individuals and in different pathologies is given in percentages. The prevalence in apparently healthy individuals was significantly higher than in all other diseases including systemic lupus erythematosus.

ART y CTRL



Patrón moteado fino denso (DFS70) 1/80 ANAS IFI en 40X, resultado de la muestra de un individuo del grupo control de ART.



Patrón nucleolar 1/80 ANAS IFI, resultado de la muestra de un individuo estudiado del grupo control de ART.



Patrón homogéneo dilución 1/80 ANAS IFI, resultado de un individuo del grupo ART.

Table 2. Distribution of 118 ANA-positive healthy individuals and 138 ANA-positive patients with ARDs according to the pattern on the ANA-HEp-2 test*

Pattern on ANA-HEp-2 test	ANA-positive healthy individuals†	ANA-positive patients with ARDs†	P‡
Nuclear fine speckled	54 (45.8)	58 (42.0)	0.636
Nuclear dense fine speckled	39 (33.1)	0 (0)	<0.001
Nuclear coarse speckled	0 (0)	36 (26.1)	<0.001
Nuclear homogeneous	0 (0)	10 (7.2)	0.008
Nuclear centromeric	0 (0)	11 (8.0)	0.005
Nuclear quasihomogeneous speckled	5 (4.2)	19 (13.8)	0.017
Nucleolar	8 (6.8)	18 (13.0)	0.148
Cytoplasmic	12 (10.2)§	5 (3.6)¶	0.065
Other	8 (6.8)	7 (5.1)	0.604

* Values are the number (%) of subjects. See Table 1 for definitions.

† Total percentage in each column is >100% because some samples had >1 pattern.

‡ By chi-square test.

§ Exclusively cytoplasmic staining.

¶ One patient with exclusively cytoplasmic staining and 4 patients with additional patterns (2 with nucleolar pattern, 1 with nuclear fine speckled pattern, and 1 with nuclear coarse speckled pattern).

- Wijeyesinghe U, Russell AS. 2018
- Mariz et al. 2011

Cuatro años después invitaron a varios de los individuos a una reevaluación. Se encontró que en general los patrones y títulos de ANAS aumentan con la edad, además a esto, 4 años después, de los individuos que registraron ANAS/DFS70 ninguno desarrollo enfermedad reumática.

OBJETIVO ESPECIFICO 2: Describir las características demográficas, manifestaciones clínicas, articulares y de laboratorio de los individuos con ANAS/DFS70 según diagnóstico.

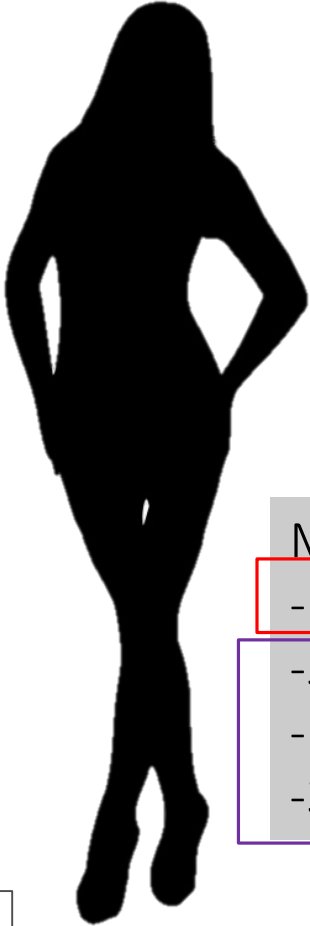
Un solo sujeto con consanguinidad y 3 del grupo control sano

Un individuo registró antecedente de cigarrillo y enfermedad periodontal en conjunto.

(es muy importante hacer seguimiento a estos individuos)

En total $\frac{3}{4}$ tenían diagnóstico de enfermedad periodontal.

Todas contaron con valores normales y negativos de VSG, PCR, FR y Anti-CCP.



Ningún sujeto presentó compromiso articular evaluado por presencia de articulaciones dolorosas o inflamadas

Mujeres:	IMC:	ANAS DFS70:	
- 32	- 25.39	-1/80	FDR
-54	- 23.83	-1/320	GRUPO CONTROL
- 53	- 25.97	-1/320	
-32	- 23.73	-1/80	

Romero-Álvarez V, y col, Congreso Panamericano de Reumatología en Argentina 2018.

Bengt-Olof Nilsson, et al. 2006

OBJETIVO 3: Determinar los patrones más frecuentes de ANAS en los pacientes con artritis reumatoide temprana, familiares en riesgo y población sana según edad y sexo.

Tabla 11. Comparación patrones más frecuentes de ANAS según edad y sexo en el grupo de familiares en primer grado de consanguinidad-FDR.

FDR n=77		GRUPOS ETARIOS				Total n
		<30 años n=5(%)	30-40 años n=5(%)	40-50 años n=2(%)	>50 años n=5(%)	
ANAS (IFI)	Mujer	3(60%)	4(80%)	2(100%)	5(100%)	14
	Hombre	2(40%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	3
ANAS TITULO 1/80 (IFI)	Mujer	3(60%)	4(80%)	2(100%)	5(100%)	14
	Hombre	2(40%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	3
ANAS TITULO 1/320 (IFI)	Mujer	1(50%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	4
	Hombre	1(50%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	2
GRANULAR FINO	Mujer	0(0%)	1(100%)	0(0%)	3(100%)	4
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
GRANULAR GRUESO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1
HOMOGENEO	Mujer	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	2
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
NUCLEOLAR	Mujer	2(100%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	3
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
CITOPLASMATICO	Mujer	0(0%)	2(66%)	1(100%)	1(100%)	4
	Hombre	0(0%)	1(33%)	0(0%)	0(0%)	1
CENTROMERO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1
DFS70	Mujer	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0

Tabla 12. Comparación patrones más frecuentes de ANAS según edad y sexo en el grupo de individuos ART.

ART n=41		GRUPOS ETAREOS				Total n
		<30 años n=1(%)	30-40 años n=2(%)	40-50 años n=0(%)	>50 años n=3(%)	
ANAS(IFI)	Mujer	0(0%)	1(50%)	0(0%)	3(100%)	4
	Hombre	1(100%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	2
ANAS TÍTULO 1/80 (IFI)	Mujer	0(0%)	1(50%)	0(0%)	3(100%)	4
	Hombre	1(100%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	2
ANAS TITULO 1/320 (IFI)	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)	2
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
GRANULAR FINO	Mujer	0(0%)	1(50%)	0(0%)	2(66.6%)	3
	Hombre	1(100%)	1(50%)	0(0%)	1(33%)	3
GRANULAR GRUESO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
HOMOGENEO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
NUCLEOLAR	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
CITOPLASMATICO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
CENTROMERO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
DFS70(IFI)	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0

CTRL n=118		GRUPOS ETAREOS				Total n
		<30 años n=8(%)	30-40 años n=7(%)	40-50 años n=4(%)	>50 años n=5(%)	
ANAS(IFI)	Mujer	4(50%)	3(43%)	3(75%)	5(100%)	15
	Hombre	4(50%)	4(57%)	1(25%)	0(0%)	9
ANAS TITULO 1/80 (IFI)	Mujer	4(50%)	3(43%)	3(75%)	5(100%)	15
	Hombre	4(50%)	4(57%)	1(25%)	0(0%)	9
ANAS TITULO 1/320 (IFI)	Mujer	3(50%)	2(40%)	0(0%)	3(100%)	8
	Hombre	3(50%)	3(60%)	0(0%)	0(0%)	6
GRANULAR FINO	Mujer	1(50%)	1(20%)	0(0%)	2(100%)	4
	Hombre	1(50%)	4(80%)	0(0%)	0(0%)	5
GRANULAR GRUESO	Mujer	1(50%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	2
	Hombre	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1
HOMOGENEO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
NUCLEOLAR	Mujer	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1
	Hombre	1(50%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	2
CITOPLASMATICO	Mujer	1(50%)	1(100%)	2(100%)	1(100%)	5
	Hombre	1(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1
CENTROMERO	Mujer	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0
DFS70 (IFI)	Mujer	0(0%)	1(100%)	0(0%)	2(100%)	3
	Hombre	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0

Tabla 13. Comparación patrones más frecuentes de ANAS según edad y sexo en el grupo de individuos control-CTRL.

- Robbins WC, Holman HR, Deicher H, Kunkel HG. 2018

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Los resultados de ANAS/DFS70 fueron los esperados, ya que ningún individuo diagnosticado con ARt registró títulos de anticuerpos ANAS/DFS70. El total de los individuos que fueron positivos para este patrón a pesar de que necesitan seguimiento son sujetos saludables y compartían características de sexo y clínicas similares, permite sugerir la exclusión de enfermedad autoinmune.
- Ante estos resultados, se concluye que al igual que en lo descrito previamente en Colombia, la frecuencia del patrón ANAS/DFS70 no es alta, pero si puede ser eficaz para apoyar la exclusión de un individuo de alguna enfermedad reumática autoinmune.
- Frente a los diferentes patrones de ANAS observados en la población, prevalecieron los patrones más comunes descritos a nivel mundial, predominando en mujeres mayores a 50 años lo cual concuerda con la literatura resultados que necesitan un seguimiento clínica para determinar su relevancia.

PERSPECTIVAS

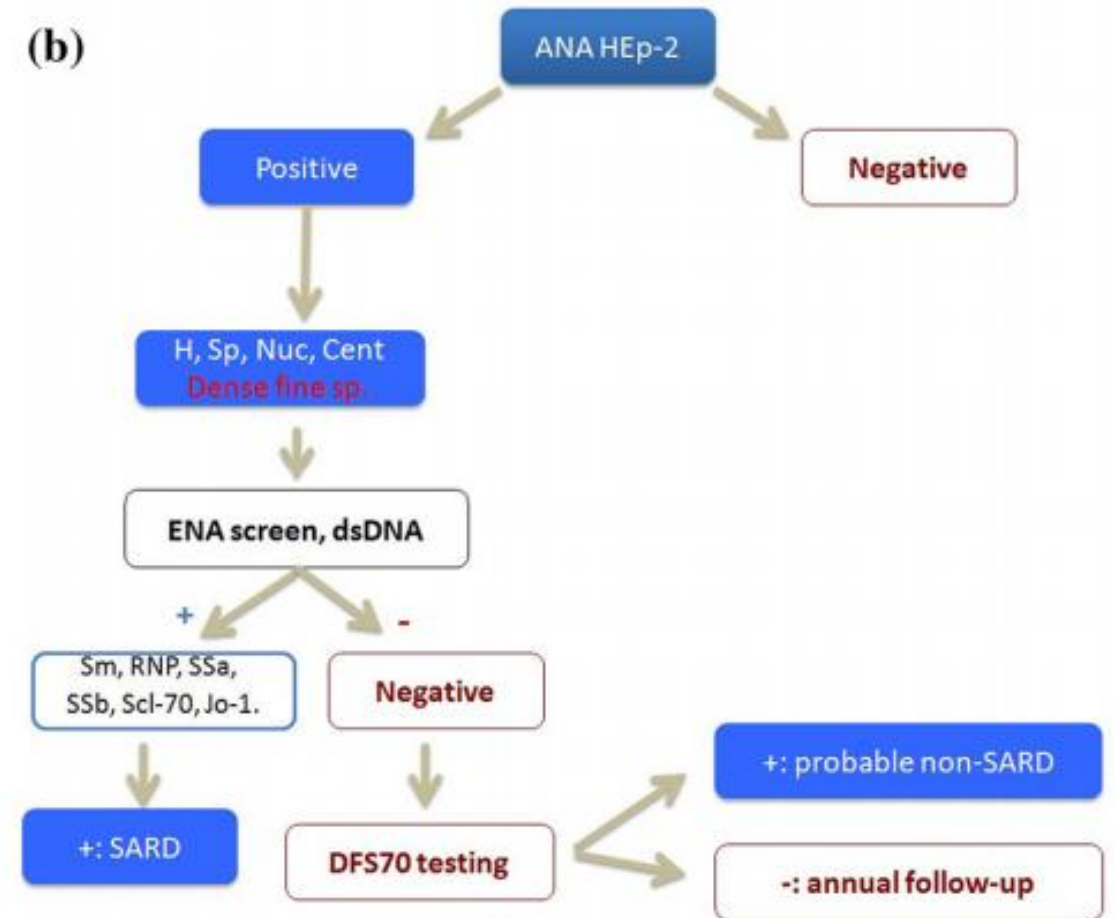
Se requieren nuevos estudios que incluyan realizar la determinación de ANAS DFS70 en poblaciones con enfermedad del tejido conectivo no diferenciada.



ADAM.

Tomada de:
<https://healthunlocked.com/elalmadelamariposa/posts/130159722/fen%C3%B3meno-de-raynaud>

(b)



Mahler et, al. 2016

Logros:

- Aporte a la comunidad científica frente a la determinación de ANAS/DFS70 en población sana de Colombia
- Se complementaron los resultados de ANAS/DFS70 del estudio de Romero-Álvarez V, y col
- Formación de estudiante de bacteriología y laboratorio clínico.

Limitaciones:

- Tamaño de la muestra para pacientes con ART . En nuestro sistema de salud es difícil captarlos en estados tempranos
- Tiempo para realizar mas determinaciones.

Agradecimientos

Dra. María Consuelo Romero

Hospital Militar

Laboratorio de Inmunología

Universidad El Bosque- Sección de Inmunogenética

Dra. Claudia Cruz

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

A mi familia, amigos y allegados que hicieron algún aporte para el desarrollo del proyecto.

GRACIAS.