¿SSA/Ro o TROVE2/Ro60 y TRIM21/Ro52?

Un cambio de nomenclatura con implicancias clínicas y de laboratorio

Liliana D'Agostino

Laboratorio de Análisis Clínicos e Inmunológicos D'Agostino-Bruno, La Plata

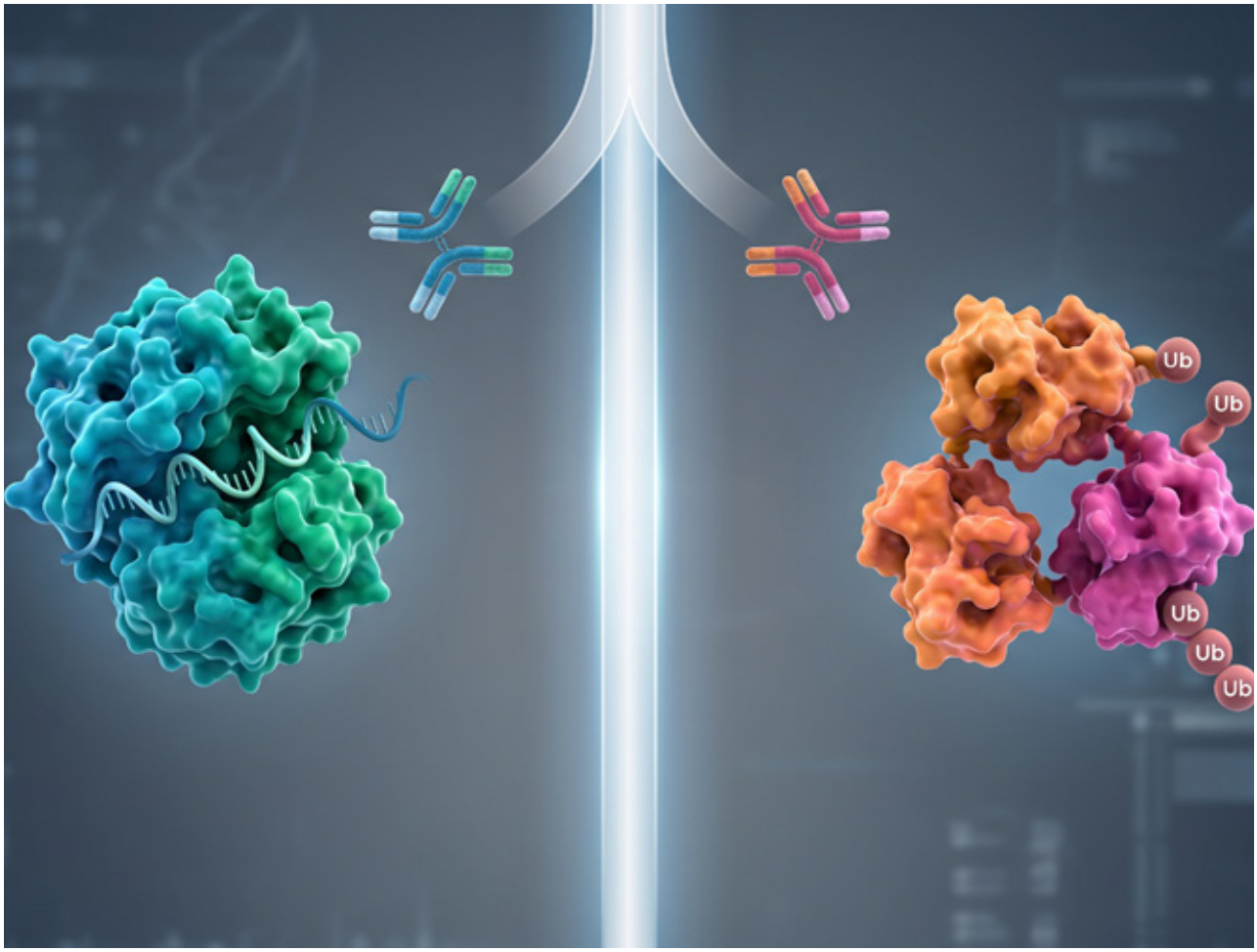
Durante décadas, el sistema SSA/Ro fue tratado como una unidad serológica indivisible. En los laboratorios de inmunología, en los criterios de clasificación y en la práctica reumatológica cotidiana, hablar de "anticuerpos anti-SSA/Ro" evocaba, casi automáticamente, una entidad única con valor diagnóstico bien establecido. Sin embargo, la biología molecular viene advirtiendo desde los años noventa que detrás de esa nomenclatura se esconden dos proteínas completamente distintas, codificadas por genes diferentes, con localizaciones celulares y asociaciones clínicas disímiles. Lo que hasta ahora faltaba era el consenso internacional que lo hiciera explícito y obligatorio. Ese consenso acaba de llegar.

El origen de una confusión de décadas

La historia comienza en 1969, cuando Clark et al. identificaron en sueros de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) un antígeno citoplasmático que denominaron "Ro", en honor al paciente Robert en cuyo suero fue detectado por primera vez. Unos años después, Alspaugh y Tan describieron independientemente los antígenos SSA y SSB de la entonces denominada enfermedad de Sjögren, y la colaboración posterior demostró que el sistema Ro y el sistema SSA eran el mismo. Hasta allí, todo consistente.

El problema surgió en 1988, cuando Ben-Chetrit et al. describieron una segunda proteína de 52 kDa que coaislaba con la de 60 kDa durante la inmunoprecipitación. Se interpretó entonces que ambas formaban parte del mismo complejo ribonucleoprotéico, y la nueva proteína fue bautizada SSA/Ro52, sumándose al ya establecido SSA/Ro60. Esa interpretación resultó errónea. Estudios moleculares posteriores demostraron que las dos proteínas no forman un complejo estable, provienen de genes distintos y pertenecen a familias proteicas completamente diferentes.

Hoy sabemos que la proteína de 60 kDa contiene un dominio TROVE2 y un dominio von Willebrand factor A en su extremo C-terminal —característica estructural documentada por Boccitto y Wolin (2019) y descrita también en el consenso



de Nikolic et al. (2026)—, y cumple una función de control de calidad del ARN: se une a ARN no codificantes (hYRNAs), ARNs mal plegados y pre-5S rRNA, actuando como un punto de vigilancia en el procesamiento del ARN. La proteína de 52 kDa, en cambio, pertenece a la familia TRIM (Tripartite Motif), es una E3 ubiquitina ligasa inducible por interferones tipo I, y regula la respuesta inmune innata mediante la ubiquitinación de factores reguladores de interferón. Son proteínas que ni se parecen entre sí estructuralmente ni comparten función.

El consenso internacional 2026: una nomenclatura que ya no admite ambigüedad

En abril de 2026, los Annals of the Rheumatic Diseases publicaron las recomendaciones internacionales de Nikolic et al., producto de una revisión sistemática de la literatura y un ejercicio Delphi con 17 expertos de 8 países. Los resultados fueron contundentes: de 891 publicaciones analizadas entre 2000 y 2025, solo el 20,9% reportó los dos autoanticuerpos de forma separada y diferenciada. El 75% de los estudios no los distinguió ni en la metodología ni en los resultados. Una heterogeneidad nomenclatural notable se evidenció en la literatura: se identificaron 16 términos distintos para referirse al autoanticuerpo contra la proteína de 60 kDa, y 11 términos para el de 52 kDa.

Tras dos rondas de votación con escala Likert de 9 puntos, el panel alcanzó consenso unánime (100% en rango 7-9, índice de desacuerdo = 0,00) en dos términos:

- Anti-TROVE2/Ro60: para los autoanticuerpos dirigidos contra la proteína de 60 kDa.
- Anti-TRIM21/Ro52: para los autoanticuerpos dirigidos contra la proteína de 52 kDa.

La lógica es clara: la nomenclatura debe

reflejar la composición y función del antígeno blanco (TROVE2 y TRIM21), sin depender exclusivamente de epónimos históricos, pero manteniendo la referencia al peso molecular (Ro60 y Ro52) para facilitar la transición desde la terminología que los profesionales ya conocemos. El comité reconoce explícitamente que la adopción de esta nomenclatura no será inmediata ni sencilla, dado que los términos "SSA" y "SSB" están incorporados en guías clínicas vigentes de EULAR, ACR, sociedades de obstetricia y ginecología, y criterios de clasificación. Sin embargo, sostiene que la claridad clínica y el avance del conocimiento justifican el esfuerzo de transición.

¿Por qué importa en la práctica? Las diferencias clínicas son reales

Podría pensarse que esto es apenas una discusión semántica, pero la evidencia acumulada muestra que confundir estos dos autoanticuerpos tiene consecuencias diagnósticas y pronósticas concretas.

El anti-TROVE2/Ro60 tiene su asociación más robusta con el LES y la enfermedad de Sjögren primaria (SjD). En pacientes con LES, Menéndez et al. demostraron que este autoanticuerpo se asocia específicamente con hipocomplementemia —en particular con niveles bajos de C4— y de forma negativa con los anticuerpos antifosfolipídicos. Este perfil es coherente con la biología de la proteína TROVE2, que interacciona con ARNs propios y puede formar parte de complejos inmunes que activan la vía clásica del complemento.

El anti-TRIM21/Ro52, en cambio, tiene un espectro de enfermedad más amplio. Se detecta en miopatías inflamatorias idiopáticas, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial, colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune. En el síndrome antisintetasa, su presencia junto al anticuerpo anti-Jo-1 (histidil-ARNt sintetasa) se asocia con formas más graves de compromiso pulmonar. En el LES, se vincula con linfopenia y fenómeno de Raynaud, y muestra una relación inversa con los anticuerpos anti-dsDNA, sugiriendo que su patogenia es diferente a la del lupus clásico anti-DNA-positivo.

Ambos autoanticuerpos comparten asociación con fotosensibilidad y síntomas sicca (xeroftalmia/xerostomia), aunque estas correlaciones solo alcanzan significación estadística cuando se los analiza por separado, lo cual ilustra perfectamente el problema de mezclarlos: la señal se pierde en el ruido.

Un escenario clínico de particular trascendencia es el bloqueo cardíaco congénito (BCC) y el lupus neonatal. Aquí la distinción es crítica: el anti-TRIM21/Ro52, especialmente los dirigidos contra el epítopo p200, ha sido identificado como el principal mediador del daño en el sistema de conducción cardíaco fetal. Reportar simplemente "anti-SSA positivo" sin especificar la fracción involucrada puede llevar a subestimar el riesgo en embarazadas y a aplicar protocolos de monitoreo inadecuados.

Implicancias para el laboratorio de inmunología

Desde el laboratorio, este cambio interpela directamente nuestra práctica. Muchas plataformas comerciales de inmunoensayo aún combinan TROVE2/Ro60 y TRIM21/Ro52 en un único canal analítico, reportando un resultado unificado de "anti-SSA". El consenso de Nikolic et al. es explícito al respecto: esta práctica impide la diferenciación clínica y debe ser superada. Ya existen metodologías que permiten la detección por separado —Enzimoinmunoanálisis (ELISA), quimioluminiscencia (CLIA), fluoroenzimoinmunoensayo (FEIA), Inmunoensayo lineal (LIA), arrays de multianalitos— y su disponibilidad comercial es creciente.

Uno de los argumentos más concretos a favor de la detección separada es el llamado efecto de enmascaramiento

(masking effect). Cuando ambos antígenos —TROVE2/Ro60 y TRIM21/Ro52— se combinan en un único pocillo o canal analítico (el denominado blend antigénico), los epítopos de una proteína pueden ser bloqueados por los anticuerpos dirigidos contra la otra, o viceversa, resultando en una subestimación de la reactividad real. En la práctica, esto significa que una muestra positiva para anti-TRIM21/Ro52 pero negativa para anti-TROVE2/Ro60 puede dar un resultado negativo en el ensayo con blend, con la consiguiente pérdida diagnóstica. El fenómeno inverso es igualmente posible. En nuestro laboratorio tuvimos la oportunidad de verificarlo directamente al cambiar la plataforma analítica: al migrar de ELISA con antígeno combinado a inmunoensayo por quimioluminiscencia con detección individual en BIO-FLASH®, observamos que una proporción de muestras previamente negativas por el ensayo en blend resultaban positivas para una u otra fracción cuando se las estudiaba por separado. Estos hallazgos, presentados en el 5th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity (CORA), Florence, Italy, March 14–16, 2019 (D'Agostino et al.), refuerzan la recomendación de que cada autoanticuerpo sea detectado en un ensayo propio y con su antígeno específico.

Cabe señalar también una limitación práctica adicional: el anti-TRIM21/Ro52 es muy poco visible por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células HEp-2, ya que el antígeno Ro52 no se expresa de forma prominente en este sustrato. Esta característica implica que la IFI —herramienta central en el cribado de autoanticuerpos antinucleares— no es suficiente para detectar la positividad anti-TRIM21/Ro52, reforzando la necesidad de métodos de detección específicos en línea o por plataformas multianalito.

La presencia de anti-TRIM21/Ro52 aislado —sin anti-TROVE2/Ro60— orienta hacia diagnósticos que van más allá del LES o el SjD clásicos, incluyendo miopatías inflamatorias y conectivopatías con compromiso pulmonar. En nuestra serie de 109 pacientes con al menos un resultado positivo para alguna de las dos fracciones, los casos con anti-TRIM21/Ro52 aislado (Grupo 3) mostraron una mayor frecuencia de patrones de IFI citoplasmáticos, puntos nucleares múltiples y centrómero, un perfil consistente con enfermedades como la esclerosis sistémica y las miopatías. Un paciente de este grupo presentó anti-Scl-70 fuertemente positivo, y otro fue positivo para anti-Jo-1 con diagnóstico de polimiositis —hallazgos que no hubieran sido distinguibles de haber informado solo un resultado combinado de anti-SSA.

El consenso también señala una brecha metodológica importante: en el 45,2% de los estudios revisados, la plataforma de detección no fue especificada. Distintos métodos tienen distinta reactividad cruzada entre las dos proteínas, y sin esa información no es posible interpretar comparativamente los resultados. Como profesionales del laboratorio, tenemos la responsabilidad de reportar no solo el resultado, sino también la metodología y el antígeno específico detectado.

Un cambio que ya empezó

La transición hacia la nueva nomenclatura no será instantánea. Las guías clínicas vigentes —EULAR 2020 para SjD, EULAR/ACR 2016 para los criterios de clasificación de SjD, las recomendaciones de EULAR 2017 y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal sobre LES y embarazo— aún emplean los términos SSA/Ro y Ro/SSA. Los fabricantes de reactivos diagnósticos deberán actualizar los insertos de sus kits, y los organismos regulatorios (FDA, CE) tendrán que acompañar ese proceso. Es un camino que llevará tiempo.

Pero la dirección es inequívoca. El Comité de Nomenclatura de Genes del HUGO ya designó oficialmente los genes correspondientes como TRIM21 y RO60 — este último es el símbolo génico oficial,

distinto del nombre de la proteína que codifica, TROVE2/Ro60—. Los autores del consenso se comprometen a adoptar esta nomenclatura en sus propias publicaciones y presentaciones, e invitan a las editoriales científicas y a los comités de revisión a exigirla como estándar. La plataforma ANApatterns.org y las redes de control de calidad externo son aliados naturales en esta transición.

Para quienes trabajamos en inmunología diagnóstica en Argentina y Latinoamérica, este es el momento de incorporar la distinción en nuestra práctica cotidiana: en los informes, en los pedidos de interconsulta, en las presentaciones de casos, en las comunicaciones con los clínicos. No se trata solo de usar un nombre diferente. Se trata de transmitir información biológica y clínica más precisa, que puede cambiar un diagnóstico, un pronóstico o una decisión terapéutica.

Reflexión final

Los que llevamos años trabajando en autoanticuerpos sabemos que la serología no es solo tecnología: es lenguaje. Y como todo lenguaje científico, necesita ser preciso para ser útil. Durante demasiado tiempo, el término “anti-SSA/Ro” funcionó como un paraguas que cobijaba dos realidades biológicas distintas. El consenso de 2026 nos da las herramientas para salir de esa ambigüedad.

Anti-TROVE2/Ro60 y anti-TRIM21/Ro52. Dos anticuerpos, dos antígenos, dos historias clínicas posibles. Ya era hora de nombrarlos como lo que son.

Referencias

- 1. Nikolic RPA, Ben-Chetrit E, Fritzler MJ, et al. International expert consensus recommendations on standardised nomenclature of SSA/Ro (TROVE2/Ro60 and TRIM21/Ro52) autoantibodies in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2026. https://doi.org/10.1016/j.ard.2026.04.007
- 2. Menéndez A, Gómez J, Caminal-Montero L, et al. Common and Specific Associations of Anti-SSA/Ro60 and Anti-Ro52/TRIM21 Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. Sci World J. 2013;2013:832789.
- 3. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. Autoimmun Rev. 2009;8(7):632-637.
- 4. Decker P, Moulinet T, Pontille F, et al. An updated review of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies impact in connective tissue diseases clinical management. Autoimmun Rev. 2022;21:103013.
- 5. Boccitto M, Wolin SL. Ro60 and Y RNAs: structure, functions, and roles in autoimmunity. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2019;54:133-152.
- 6. Infantino M, et al. Highlights on Novel Technologies for the Detection of Antibodies to Ro60, Ro52, and SS-B. Clin Dev Immunol. 2013;2013:978202.
- 7. D’Agostino L, de la Colina A, Martínez Methol M, et al. Clinical and Immunological Associations with Anti-SSA/Ro60 and Anti-Ro52/TRIM21 in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. Poster 0056. 5th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity (CORA). Florence, Italy, March 14–16, 2019.
- 8. Menor Almagro R, Jiménez Arjona J, Marín Dueñas D, et al. Utilidad clínica de los anticuerpos anti-SSA y/o anti-SSB en el Hospital de Jerez. Estudio de los últimos 10 años. Rev Clin Esp. 2013;213(Espec Congr):935.