

Protocolos de diagnóstico inmunológico en enfermedades autoinmunes

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGÍA

GRUPO ESPAÑOL DE AUTOINMUNIDAD (GEAI)

COORDINADORAS

M. José Amengual Guedán

Lourdes Mozo Avellaned

Carmen Rodríguez Hernández



ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



ELSEVIER

© 2014 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21
08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación y almacenaje de información.

ISBN: 978-84-9022-602-5

Depósito legal: B.27.786 - 2013

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

Queremos agradecer la colaboración en la edición de este libro a las siguientes entidades: Análisis y Genética S.L., Atom/Biosystems, Bio-Rad, Grifols (Movaco), Innogenetics, Izasa, Menarini, Palex y Thermo Fisher Scientific (Phadia Spain S.L.).

COORDINADORES Y AUTORES



GRUPO ESPAÑOL DE AUTOINMUNIDAD (GEAI) DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGÍA

INMACULADA ALARCÓN TORRES

Área de Autoinmunidad, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

DELIA ALMEIDA GONZÁLEZ

Unidad de Inmunología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

MONTSERRAT ALSINA DONADEU

Laboratorio de Análisis Clínicos, Área de Inmunología, CATLAB, Terrassa, Barcelona

RITA ÁLVAREZ DOFORNO

Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

M. JOSÉ AMENGUAL GUEDÁN

Servicio de Laboratorio, Inmunología, UDIAT-CD, Corporació Sanitària i Universitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

BELÉN APARICIO HERNÁNDEZ

Laboratorio de Autoinmunidad, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario, Salamanca

JULIA ASENSIO ANTÓN

Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

YVELISE BARRIOS DEL PINO

Sección de Inmunología, Laboratorio Central, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

ÁNGELA CARRASCO SAYALERO

Servicio de Inmunología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

JUAN FRANCISCO DELGADO DE LA POZA

Servicio de Laboratorio, Inmunología, UDIAT-CD, Corporació Sanitària i Universitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

LUIS FERNÁNDEZ PEREIRA

Laboratorio de Inmunología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

ANTONIO FERNÁNDEZ SUÁREZ

Área de Biotecnología, Hospital Alto Guadalquivir, Andújar, Jaén

M. ÁNGELES FIGUEREDO DELGADO

Servicio de Inmunología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

CARMEN GELPÍ SABATER

Servicio de Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

CONCEPCIÓN GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

Laboratorio de Autoinmunidad, Unidad de Gestión Clínica de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

LAURA JÁIMEZ GÁMIZ

Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de las Nieves, Granada

JUANA JIMÉNEZ JIMÉNEZ

Servicio de Bioquímica, Hospital Severo Ochoa, Madrid

M. ROSA JULIÀ BENIQUE

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

MARCOS LÓPEZ HOYOS

Laboratorio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

EVA MARTÍNEZ CÁCERES

Laboratorio de Inmunobiología para la Investigación y Aplicaciones Diagnósticas, Banco de Sangre y Tejidos (LIRAD-BST), Fundación Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

PEDRO MARTÍNEZ GARCÍA

Servicio de Inmunología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia

MARCO A. MONTES CANO

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

LOURDES MOZO AVELLANED

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

CECILIA MUÑOZ CALLEJA

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

FRANCISCO JAVIER MUÑOZ VICO

Servicio de Inmunología, Hospital Torrecárdenas, Almería

MERCEDES NOCITO COLÓN

Unidad de Inmunología, Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

ESTHER OCAÑA PÉREZ

Área de Inmunología, Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio y Alergia, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén

JESÚS ONTAÑÓN RODRÍGUEZ

Sección de Inmunología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete

M. ARANZAZU PACHO DE LUCAS

Sección de Inmunología, Servicio de Bioquímica, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya

M. PILAR PALOMINO DÍAZ

Servicio de Inmunología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

DORA PASCUAL-SALCEDO

Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

ARESIO PLAZA LÓPEZ

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

ÁLVARO PRADA IÑURRATEGUI

Sección de Inmunología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián

M. JOSÉ RODRIGO ANORO

Servicio de Inmunología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

JUANA RODRÍGUEZ DELGADO

Sección de Inmunología del Centro de Diagnóstico Biomédico, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia

CARMEN RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario
Puerta del Mar, Cádiz

MARGARITA RODRÍGUEZ MAHOU

Servicio de Inmunología, Hospital General
Universitario Gregorio Marañón, Madrid

RICARDO ROJO AMIGO

Unidad de Inmunología, Hospital Universitario
A Coruña, A Coruña

GARBIÑE ROY ARIÑO

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario
Ramón y Cajal, Madrid

ESTÍBALIZ RUIZ ORTIZ DE ARRIZABALETA

Laboratorio de Inmunobiología para la Investigación
y Aplicaciones Diagnósticas, Banco de Sangre
y Tejidos (LIRAD-BST), Fundación Instituto
de Investigación en Ciencias de la Salud Germans
Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

ALFONSO SÁNCHEZ IBARROLA

Servicio de Inmunología, Clínica Universidad
de Navarra, Pamplona

JULIA SEQUÍ NAVARRO

Servicio de Inmunología, Hospital Carlos III,
Madrid

M. LUISA VARGAS PÉREZ

Servicio de Inmunología y Genética, Hospital Infanta
Cristina, Complejo Hospitalario Universitario
de Badajoz, Badajoz

ODETTE VIÑAS I GOMIS

Servei d'Immunologia, Centre de Diagnòstic
Biomèdic, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona

ABREVIATURAS

- 17-OH:** 17-hidroxilasa
21-OH: 21-hidroxilasa
E2-ADC: subunidad E2 del complejo 2-oxoácido deshidrogenasa
AAM: anticuerpos asociados a miositis
Ac: anticuerpo
ACA: anticuerpo anticitoplasma adrenal
AChR: anticuerpos antirreceptor de acetilcolina
aCL: anticuerpos anticardiolipina
AcMo: anticuerpo monoclonal
ACN: anticuerpos antineutrófilo
ACP: anticuerpos antiplaquetarios
ACPA: *citrullinated protein/peptide antibodies* (anticuerpos frente a péptido/proteína citrulinados)
ACR: *American College of Rheumatology*
ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo
AEM: anticuerpos específicos de miositis
aFL: anticuerpos antifosfolípidos
Ag: antígeno
AGA: anticuerpos antigliadina
AIJ: artritis idiopática juvenil
AKA: anticuerpos antiqueratina
AL: anticoagulante lúpico
AMA: anticuerpos antimitocondriales
AMAN: *acute motor axonal neuropathy* (neuropatía axonal aguda motora)
AMSAN: *acute motor-sensitive axonal neuropathy* (neuropatía axonal aguda motora-sensorial)
ANA: anticuerpos antinucleares
ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
APECED: *autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermic dystrophy syndrome*
APF: anticuerpos antifactor perinuclear
aPT/PS: anticuerpos antiprotrombina unida a fosfatidilserina
aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada
AR: artritis reumatoide
ARNP: ARN polimerasa
ARS: aminoacil tRNA sintetasas
ASCA: anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*
ASGPR: anticuerpos antirreceptor de la asialoglucoproteína
ASLO: antiestreptolisina O
ASMA: anticuerpos antimúsculo liso
Auto-Ac: autoanticuerpos
AVINA: ensayo de neutralización antiviral
a β ₂GPI: anticuerpos anti- β ₂ glucoproteína I
BCOADC: cadena ramificada del complejo oxoácido deshidrogenasa
BOC: bandas oligoclonales
BPI: proteína de incremento de la permeabilidad bacteriana
CADM: *clinical amyopathic dermatomyositis*
c-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático
CANOMAD: neuropatía crónica atáxica
CaRS: receptores sensibles al calcio
CASPR2: proteína asociada a contactina-2 (asociada a VGKC)
CBP: cirrosis biliar primaria
CCP: péptidos cíclicos citrulinados
Cent: centrómero
CEP: colangitis esclerosante primaria
ChS: síndrome de Churg-Strauss
CI: colitis indeterminada
CLIFA: inmunofluorescencia indirecta sobre *Crithidia luciliae*
CMV: citomegalovirus
CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas
CU: colitis ulcerosa
DAL: dermatosis lineal IgA
DASP: *Diabetes Autoantibody Standardization Program*
DA: dermatitis herpetiforme
DM: dermatomiositis

- dsDNA:** *double-stranded DNA* (ADN de doble cadena)
- Dsg:** desmogleína
- DsM:** desmosomas
- EAA:** enfermedades ampollosas autoinmunes
- EAT:** enfermedad tiroidea autoinmune
- EBV:** virus de Epstein-Barr
- EC:** enfermedad celíaca
- ECr:** enfermedad de Crohn
- EDTA:** *ethylene diamine tetra-acetic acid* (ácido etilendiaminotetraacético)
- EF:** electroforesis
- EII:** enfermedad inflamatoria intestinal
- ELISA:** enzimoimmunoanálisis
- EM:** esclerosis múltiple
- EMA:** anticuerpos antiendomiso
- EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo
- ENA:** *extractable nuclear antigen* (antígenos nucleares extraíbles)
- ENDIT:** *European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial*
- EpAA:** epidermólisis ampollosa adquirida
- EPI:** enfermedad pulmonar intersticial
- ES:** esclerosis sistémica
- ESD:** esclerosis sistémica con afectación cutánea difusa
- ESL:** esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada
- EULAR:** *European League Against Rheumatism*
- EUVAS:** *European Vasculitis Study Group*
- FEIA:** fluoroenzimoimmunoanálisis
- FI:** factor intrínseco
- FR:** factor reumatoide
- GAD:** *glutamic acid decarboxylase* (descarboxilasa del ácido glutámico)
- GAT:** *granulocyte agglutination test* (test de aglutinación de granulocitos)
- G-CSF:** *granulocyte colony-stimulating factor* (factor estimulador de colonias de granulocitos)
- GIFT:** *granulocyte immunofluorescence test* (test de inmunofluorescencia de granulocitos)
- GNRP:** glomerulonefritis rápidamente progresiva
- GP:** glucoproteína
- gp210:** glucoproteína de 210 kDa
- Gs-ANCA:** anticuerpos específicos contra el núcleo de los neutrófilos
- HAI:** hepatitis autoinmune
- HDM:** hemidesmosomas
- HLA:** *human leukocyte antigen* (antígeno leucocitario humano)
- HNA:** *human neutrophil antigen* (aloantígenos humanos de neutrófilos)
- HPA:** *human platelet antigen* (antígenos plaquetarios humanos)
- HPI:** hipoparatiroidismo idiopático
- IAA:** *insulin autoantibodies* (anticuerpos antiinsulina)
- ICA:** *islet-cell antibodies* (anticuerpos anti-islotos pancreáticos)
- ICS:** *intercellular substance* (sustancia intercelular)
- IF:** inmunofijación
- IFD:** inmunofluorescencia directa
- IFI:** inmunofluorescencia indirecta
- Ig:** inmunoglobulinas
- IGAP:** *immunoglobulin attached to platelet* (inmunoglobulinas fijadas a las plaquetas)
- ILAR:** *International League of Associations for Rheumatology*
- IP:** inmunoprecipitación
- IPEX:** síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X
- ISTH:** Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
- IT:** inmunotransferencia, *dot/line blot*, *immunoblotting*, *western-blot*
- IUSG:** *International Uveitis Study Group*
- IVIG:** inmunoglobulina intravenosa
- JDRF:** *Juvenile Diabetes Research Foundation*
- LADA:** *latent autoimmune diabetes in adults* (diabetes autoinmune latente del adulto)
- LAMP-2:** proteína-2 de la membrana lisosomal
- LBR:** receptor de la laminina B
- LC:** *liver cytosol* (citosol hepático)
- LES:** lupus eritematoso sistémico
- LGI1:** proteína asociada a canales de potasio dependientes de voltaje
- LGL:** linfocitos grandes granulares
- LIE:** linfocitos intraepiteliales
- LKM:** *liver-kidney microsomes* (microsomas de hígado y riñón)
- LLC:** leucemia linfática crónica
- LM:** microsomas de hígado
- LNH:** linfoma no hodgkiniano
- M2:** antígeno mitocondrial 2
- MACE:** enzimoimmunoanálisis modificado con captura de antígenos
- MAG:** glucoproteína asociada a mielina

- MAIGA:** *monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigens* (inmovilización de antígenos específicos de granulocitos con anticuerpos monoclonales)
- MAIPA:** *monoclonal antibody immobilization of platelet antigen* (inmovilización por anticuerpos monoclonales de antígenos plaquetarios)
- MB:** membrana basal
- MBG:** membrana basal glomerular
- MG:** *miastenia gravis*
- MII:** miopatías inflamatorias idiopáticas
- MND:** *multiple nuclear dot* (puntos nucleares múltiples)
- MPO:** mieloperoxidasa
- MSA2:** *midbody*
- MuSK:** *muscle-specific tyrosine kinase* (tirosincinasa muscular específica)
- NA:** neutropenia autoinmune
- NHS:** *National Health Service*
- NICE:** *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- NMDAR:** receptor del glutamato de tipo receptor N-metil-D-aspartato
- NMM:** neuropatía motora multifocal
- NMO:** neuromielitis óptica
- OGDC:** complejo oxoglutarato deshidrogenasa
- P450scc:** enzima de escisión de cadenas laterales
- p62:** nucleoporina
- PA:** penfigoide ampoloso
- PAG:** poliangeítis granulomatosa (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener)
- PAI:** pancreatitis autoinmune
- PAM:** poliangeítis microscópica
- p-ANCA:** anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo de patrón perinuclear
- PCNA:** antígeno nuclear de células en proliferación
- PCR:** proteína C reactiva
- PDC:** complejo piruvato deshidrogenasa
- PDIA:** polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
- PDIC:** polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- PF:** pénfigo foliáceo
- PG:** penfigoide gestationis
- PM:** polimiositis
- PML:** proteína de la leucemia promielocítica
- PMN:** polimorfonucleares
- PMu:** penfigoide de mucosas o cicatricial
- PPN:** pénfigo paraneoplásico
- PR3:** proteinasa-3
- PTA:** púrpuras trombocitopénicas autoinmunes o idiopáticas
- PTIS:** púrpuras trombocitopénicas inmunes secundarias
- PV:** pénfigo vulgar
- RIA:** radioinmunoanálisis
- RNP:** ribonucleoproteína
- RP:** reumatismo palindrómico
- R-TSH:** receptor de la tirotropina
- SAF:** síndrome antifosfolípídico
- SCA:** células productoras esteroideas
- scRNP:** *small cytoplasmic ribonucleoprotein* (ribonucleoproteínas citoplasmáticas pequeñas)
- snRNP:** *small nuclear ribonucleoprotein* (ribonucleoproteínas nucleares de pequeño tamaño)
- SGB:** síndrome de Guillain-Barré
- SGP:** síndrome de Goodpasture
- SGPG:** sulfato-3-glucuronil paraglobósido
- SLA/LP:** antígeno soluble hepático/antígeno de hígado y páncreas
- SMF:** síndrome de Miller-Fisher
- SMLE:** síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton
- SNC:** sistema nervioso central
- SNP:** *single nucleotide polymorphism* (polimorfismo de un solo nucleótido)
- SNPN:** síndromes neurológicos paraneoplásicos
- sp100:** proteína de 100 kDa
- SPA:** síndromes poliglandulares autoinmunes
- SPS:** *Stiff person syndrome*
- SRP:** partículas de reconocimiento de señal
- SS:** síndrome de Sjögren
- ssADN:** ADN de cadena simple
- SSp:** síndrome de Sjögren primario
- T1DA:** diabetes mellitus tipo 1A
- T2D:** diabetes tipo 2
- TBI:** inmunoglobulinas inhibitoras de la unión de TSH
- Tg:** tiroglobulina
- TH:** tirosina hidroxilasa
- TPO:** tiroperoxidasa, peroxidasa tiroidea
- UDE:** unión dermoepidérmica
- UKPDS:** *United Kingdom Prospective Diabetes Study*
- VGCC:** canales de calcio dependientes de voltaje

VGKC: canales de potasio dependientes de voltaje

VHB: virus B de la hepatitis

VHC: virus C de la hepatitis

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

VSG: velocidad de sedimentación globular

VVP: vasculitis de vasos pequeños

PRESENTACIÓN



El presente manual reúne los protocolos que se utilizan en los laboratorios de autoinmunidad del área de Inmunología para el diagnóstico de laboratorio de las enfermedades autoinmunes sistémicas y organoespecíficas, junto con recomendaciones para seleccionar e interpretar las pruebas adecuadas para cada caso.

Los aspectos esenciales abordados en los protocolos incluyen los autoanticuerpos relevantes para el diagnóstico, los métodos recomendables de detección, los valores objetivos de sensibilidad, especificidad, los valores predictivos positivo y negativo, las limitaciones diagnósticas y el valor clínico de los autoanticuerpos para el diagnóstico,

pronóstico y monitorización de las enfermedades autoinmunes. Se presenta asimismo un algoritmo diagnóstico para cada una de las enfermedades autoinmunes.

Los valores en los que está inspirado este manual son la actualización de los conocimientos, el valor del informe clínico, la calidad y la eficiencia.

Es, además, un documento de consenso de los profesionales dedicados al diagnóstico de laboratorio de las enfermedades autoinmunes y recoge los protocolos utilizados por los distintos profesionales del Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI) de la Sociedad Española de Inmunología.

SUMARIO

- 1** LUPUS ERITEMATOSO 1
M. ÁNGELES FIGUEREDO DELGADO ■ JUANA JIMÉNEZ JIMÉNEZ
■ MARGARITA RODRÍGUEZ MAHOU
- 2** SÍNDROME DE SJÖGREN 6
CARMEN GELPÍ SABATER ■ LAURA JÁIMEZ GÁMIZ
- 3** ESCLEROSIS SISTÉMICA Y ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO 11
CECILIA MUÑOZ CALLEJA ■ ARESIO PLAZA LÓPEZ ■
ÁLVARO PRADA IÑURRATEGUI
- 4** POLIMIOSITIS, DERMATOMIOSITIS Y SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO 16
M. JOSÉ RODRIGO ANORO ■ GARBIÑE ROY ARIÑO
- 5** ARTRITIS REUMATOIDE Y ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL..... 22
ODETTE VIÑAS I GOMIS ■ ANTONIO FERNÁNDEZ SUÁREZ
- 6** SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO 28
CONCEPCIÓN GONZÁLEZ RODRÍGUEZ ■ DORA PASCUAL-SALCEDO
- 7** UVEÍTIS 32
MERCEDES NOCITO COLÓN ■ JESÚS ONTAÑÓN RODRÍGUEZ
- 8** VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS Y SÍNDROME DE GOODPASTURE 36
BELÉN APARICIO HERNÁNDEZ ■ MARCO A. MONTES CANO ■
LOURDES MOZO AVELLANED
- 9** CRIOGLOBULINEMIAS 41
FRANCISCO JAVIER MUÑOZ VICO ■ JULIA SEQUÍ NAVARRO
- 10** GASTRITIS CRÓNICA AUTOINMUNE. ANEMIA PERNICIOSA..... 46
DELIA ALMEIDA GONZÁLEZ ■ MONTSERRAT ALSINA
DONADEU
- 11** HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA, HEPATITIS AUTOINMUNE Y COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA 50
JUAN FRANCISCO DELGADO DE LA POZA ■
M. PILAR PALOMINO DÍAZ ■ CARMEN RODRÍGUEZ
HERNÁNDEZ
- 12** PANCREATITIS AUTOINMUNE 56
YVELISE BARRIOS DEL PINO ■ MARCOS LÓPEZ HOYOS
- 13** ENFERMEDAD CELÍACA, DERMATITIS HERPETIFORME Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL..... 59
JULIA ASENSIO ANTÓN ■ ESTHER OCAÑA PÉREZ ■
M. ARANZAZU PACHO DE LUCAS
- 14** ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE 64
JUANA RODRÍGUEZ DELGADO ■ M. LUISA VARGAS PÉREZ
- 15** DIABETES MELLITUS 69
LUIS FERNÁNDEZ PEREIRA ■ EVA MARTÍNEZ CÁCERES
- 16** SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES 74
RITA ÁLVAREZ DOFORNO ■ M. JOSÉ AMENGUAL GUEDÁN
- 17** ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS AUTOINMUNES: SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS, NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS AUTOINMUNES, SÍNDROMES MIASTENIFORMES, ESCLEROSIS MÚLTIPLE 80
ÁNGELA CARRASCO SAYALERO ■ PEDRO MARTÍNEZ GARCÍA ■
RICARDO ROJO AMIGO

18	NEUTROPENIAS Y TROMBOCITOPENIAS AUTOINMUNES	87
	M. ROSA JULIÀ BENIQUE ■ ALFONSO SÁNCHEZ IBARROLA	
19	ENFERMEDADES AMPOLLOSAS AUTOINMUNES	92
	INMACULADA ALARCÓN TORRES ■ ESTÍBALIZ RUIZ ORTIZ DE ARRIZABAETA	

1

LUPUS ERITEMATOSO

M. ÁNGELES FIGUEREDO DELGADO^a ■ JUANA JIMÉNEZ JIMÉNEZ^b ■ MARGARITA RODRÍGUEZ MAHOU^c

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de afectación multisistémica, de curso clínico variable, caracterizado por períodos de remisión y recaídas agudas o crónicas. Los factores genéticos, hormonales y ambientales que intervienen en su aparición y desarrollo contribuyen a las diferencias en su incidencia y expresión clínica. Para el diagnóstico de LES se requiere la presencia de al menos 4 criterios entre los 11 propuestos por el American College of Rheumatology (ACR) en 1997 (tabla 1.1).

Uno de los signos característicos de esta enfermedad es la producción de una amplia variedad de autoanticuerpos (autoAc), fundamentalmente anticuerpos antinucleares (ANA), cuya relevancia clínica es variable. Los ANA, los anticuerpos (Ac) anti-ADN de doble cadena (dsDNA, *double-stranded DNA*), los anti-Sm y los antifosfolípidos son criterios diagnósticos.

ANTICUERPOS RELEVANTES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y MÉTODOS RECOMENDABLES DE DETECCIÓN

Anticuerpos anti-nucleares

En la actualidad, las técnicas más utilizadas para su determinación son la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el enzimoimmunoanálisis (ELISA). El ACR ha concluido recientemente que el «gold standard»

para la determinación de ANA es la IFI sobre células HEp-2.

Inmunofluorescencia indirecta

Utiliza como sustrato células HEp-2 (línea celular epitelial obtenida de un carcinoma de laringe humano), que presenta como ventaja frente a los sustratos utilizados tradicionalmente (hígado o riñón de roedores) un gran núcleo y destacados constituyentes nucleares. Expresa antígenos (Ag) presentes en todas las fases del ciclo celular, aunque la concentración del Ag Ro/SS-A es baja y presenta una gran variabilidad de expresión en los diferentes lotes de células. Esto podría explicar los resultados de «ANA negativos» en algunos pacientes con LES. Las células HEp-2000[®], células HEp-2 transfectadas con el Ag Ro/SS-A de 60 kDa, han aumentado la sensibilidad de la prueba. La mayoría de los ANA con significación clínica son inmunoglobulinas (Ig) de isotipo IgG, por lo que habitualmente se utiliza solo el conjugado anti-IgG.

Se han detectado unos 40 patrones de fluorescencia, de los cuales solo en aproximadamente la mitad se ha encontrado significado clínico. Los más frecuentes son el homogéneo/periférico (ADN, histonas, nucleosoma) y el moteado (Sm, U1RNP, Ro/SS-A, La/SS-B, Ku), seguidos del centromérico, nucleolar, PCNA (Ag nuclear de células en proliferación), múltiples puntos nucleares (*nuclear dots*) y membrana nuclear. Los patrones citoplasmáticos son menos frecuentes en el LES. El más específico es el ribosomal P. A veces pueden aparecer en

^aServicio de Inmunología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^bServicio de Bioquímica, Hospital Severo Ochoa, Madrid, España

^cServicio de Inmunología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

TABLA 1.1**Criterios diagnósticos del American College of Rheumatology para el lupus eritematoso sistémico**

1. Exantema malar
2. Exantema discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales o nasofaríngeas
5. Artritis no erosiva
6. Serositis (pleuritis o pericarditis)
7. Afectación renal (proteinuria > 0,5 g/24 h o cilindros celulares)
8. Afectación neurológica (convulsiones o psicosis)
9. Afectación hematológica (anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia < 4.000/mm³ en 2 o más ocasiones, o linfopenia < 1.500 mm³ en 2 o más ocasiones, o trombocitopenia < 100.000/mm³ en ausencia de medicamento causal)
10. Alteración inmunológica: anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anti-Sm y/o anticuerpo antifosfolípido. Prueba serológica: falso positivo para sífilis confirmado durante al menos 6 meses
11. Anticuerpos antinucleares positivos en ausencia de fármacos que lo induzcan

citoplasma Ac anti-Ro/SS-A y otros con una prevalencia muy baja, como los anti-Golgi y los anti-lisomas.

La concentración de ANA se expresa mediante títulos de dilución del suero del paciente. Aunque cada laboratorio debe establecer su punto de corte, un título igual o mayor a 1:160 se considera positivo. El informe clínico debería incluir la técnica de detección empleada, el patrón de fluorescencia y el título de dilución.

El valor predictivo positivo de los ANA para el LES es muy bajo (11%). Sin embargo, tienen un elevado valor predictivo negativo ya que un ANA negativo ayuda, en la mayoría de los casos, a descartar la enfermedad. El resultado siempre será valorado en el contexto clínico del paciente.

Se han encontrado ANA positivos en un 25-30% de la población general, en un 10-15% a título de 1/80 y en menos del 5% a títulos de 1/160 o superiores. También se pueden encontrar en mayores de 65 años (particularmente mujeres) y en pacientes con infecciones virales y bacterianas, síndromes neurológicos paraneoplásicos, enfermedades hepáticas, síndrome de fatiga crónica o varios tipos de cáncer. Los familiares de pacientes

con una enfermedad del colágeno presentan títulos de ANA \geq 1:40 en el 25-30% de los casos.

Enzimoimmunoanálisis

Esta técnica emplea como fuente antigénica extractos nucleares, Ag purificados, productos recombinantes clonados y producidos en bacterias o una mezcla de los dos últimos. Puede ser una alternativa al test de IFI como técnica de cribado. La ventaja que ofrece este método es el estudio de un gran número de muestras y la posibilidad de utilizar sistemas automáticos. Se recomienda confirmación mediante IFI de las muestras positivas.

Especificidades antigénicas nucleares relevantes en el lupus eritematoso sistémico**Anticuerpos anti-ADN de doble cadena**

La técnica de Farr fue el primer ensayo utilizado, detecta Ac de alta avidéz y es el método de referencia. Se ha ido sustituyendo debido a que requiere utilizar isótopos radiactivos (tabla 1.2).

La técnica de IFI se realiza utilizando como sustrato *Crithidia luciliae* y detecta Ac anti-dsDNA que se unen al cinetoplasto del organismo, rico en dsDNA circular. Detecta Ac de avidéz alta e intermedia.

El método de ELISA junto con el fluoroenzimoimmunoanálisis (FEIA) son los más utilizados en la actualidad para la detección de estos autoAc. El ELISA detecta Ac de avidéz baja-alta, mientras que el FEIA los detecta de avidéz media-alta. Sin embargo, existe una gran variabilidad en los resultados obtenidos entre los distintos laboratorios que depende de su origen (casero o comercial), de la fuente antigénica utilizada

TABLA 1.2**Especificidad y sensibilidad de diferentes métodos de detección de anticuerpos anti-ADN de doble cadena**

Método	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)
ELISA	71-97	44-79
FEIA	84-94	40-73
Farr	95-99	32-85
IFI	99-100	13-47

ELISA: enzimoimmunoanálisis; FEIA: fluoroenzimoimmunoanálisis. Adaptado de Gershwin et al, 2007.

TABLA 1.3

Principales autoanticuerpos en lupus eritematoso sistémico (LES)

Especificidad antigénica	Asociaciones clínicas	Prevalencia en LES (%)
dsDNA	Criterio diagnóstico. Marcador de LES en actividad. Correlaciona con afectación renal	40-60
ADN de cadena simple	Inespecífico. Sin utilidad clínica	70
Sm	Criterio diagnóstico. No relacionado con actividad	5-20
Nucleosoma	LES, ES, EMTC. Correlaciona con actividad y afectación renal	56-71
Histonas	LES inducido por fármacos. Presente en AR, LES y ES	> 95
Ro/SS-A	Lupus subagudo cutáneo	75
	Fotosensibilidad, lupus neonatal y deficiencias de complemento	40
U1RNP	LES asociado a Sm. Criterio diagnóstico de EMTC	30-40
La/SS-B	Baja prevalencia de enfermedad renal	10-15
Ribosomal P	Psicosis y/o depresión. Actividad clínica	10-40
Ku	LES y EMTC	19-39
PCNA	LES	2-10
Fosfolípidos	Criterio diagnóstico. En algunos pacientes asociado a hipercoagulabilidad, trombocitopenia y abortos tardíos	30
Anti-C1q	Nefritis lúpica. Vasculitis urticarial hipocomplementémica	17-58

AR: artritis reumatoide; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ES: esclerosis sistémica/esclerodermia; PCNA: antígeno nuclear de células en proliferación.

(aislado de tejidos animales [timo de ternera], de células eucariotas, bacterias o bacteriófagos [PM2]) y de la desnaturalización del Ag durante la conservación o la manipulación de la técnica. En este último caso, detectaremos Ac anti-ADN de cadena simple que no son específicos de LES.

El título de Ac anti-dsDNA se correlaciona con la actividad clínica y presencia de nefritis, por lo que su determinación es de gran utilidad en el seguimiento de la enfermedad.

La presencia de Ac anti-dsDNA es muy baja ($\leq 5\%$) en enfermedades diferentes al LES y en personas sanas. En estos casos, aparecen a títulos bajos y son de baja avidéz. Por lo tanto, el estudio de Ac anti-dsDNA no es útil para el diagnóstico de otras patologías diferentes al LES y no está indicado en pacientes negativos para ANA.

Anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles

Se unen a proteínas nucleares no histonas extraídas del núcleo con soluciones salinas de baja fuerza iónica (antígenos nucleares extraíbles [ENA, *extractable nuclear antigen*]). Los más relevantes en el LES son los que reaccionan con proteínas unidas a ARN de pequeño tamaño, como Ro/SS-A, La/SS-B, U1RNP y Sm. En los últimos años, se ha extendido la utilización de técnicas

de ELISA para su detección, debido al desarrollo de sistemas automáticos que utilizan Ag purificados naturales o recombinantes y que permiten la identificación individualizada de estos Ac. La prevalencia de los Ac anti-ENA y su asociación clínica están recogidas en la tabla 1.3.

Anticuerpos anti-nucleosoma/cromatina

Están dirigidos contra la estructura cuaternaria de la cromatina, complejo antigénico compuesto de dsDNA e histonas. La dificultad en el aislamiento y purificación del Ag hace que se puedan detectar simultáneamente Ac anti-histonas y anti-dsDNA en el mismo ensayo. Por ello, no se ha extendido su uso en los laboratorios de diagnóstico clínico.

Detección de especificidades antigénicas nucleares por citometría de flujo

La técnica Multiplex se ha incorporado recientemente a la determinación de especificidades antigénicas de los ANA. Se basa en la citometría de flujo y utiliza la combinación de diferentes microesferas fluorescentes que llevan fijados los Ag que hay que determinar, a los que se unirán los autoAc si están presentes en el suero del paciente. De esta manera, se pueden determinar simultáneamente tantos Ac como Ag fijados a las

microesferas (Ro/SS-A, La/SS-B, Sm, U1-RNP, dsDNA, histonas, centrómero, Scl-70, etc.) mediante un conjugado fluorescente. La concordancia entre esta técnica y los ELISA tradicionales para ENA es superior al 85% y del 83% para dsDNA por técnica de Farr (punto de corte, 10 UI/ml). El bajo número de falsos positivos (7%) y de falsos negativos (6%) hace que esta tecnología pueda ser utilizada en la identificación de las diferentes especificidades.

Otros anticuerpos asociados a lupus eritematoso sistémico

Antifosfolípidos

La prevalencia de Ac antifosfolípidos (anticardiolipina y anti- β_2 glucoproteína IgG e IgM) en el LES es del 30%. Son criterio diagnóstico; su presencia indica un aumento del riesgo trombótico, por lo que su determinación es obligada en el contexto de esta enfermedad. El diagnóstico de síndrome antifosfolipídico con el consiguiente tratamiento anticoagulante solo se realizará en presencia de eventos clínicos asociados.

Anti-C1q

Son Ac dirigidos frente al dominio «similar al colágeno» del C1q. Se determinan por ELISA bajo condiciones de elevada fuerza iónica capaces de excluir la unión a inmunocomplejos circulantes. Su determinación se considera útil para el diagnóstico de la nefropatía lúpica y su seguimiento.

VALOR CLÍNICO DE LOS ANTICUERPOS

En resumen, el cribado para el diagnóstico de LES se debe iniciar con un estudio de ANA. Su positividad se considera esencial para el diagnóstico. La realización indiscriminada de ANA (sensibilidad 93% y especificidad 57%) da lugar a resultados falsos positivos por lo que su determinación debe realizarse solo en el contexto de una sospecha clínica fundada. Ante un ANA positivo, el estudio de las especificidades contribuirá a una mayor aproximación diagnóstica de la enfermedad. Los Ac anti-dsDNA, anti-Sm, anti-ribosomal P y PCNA son específicos de LES. Además de ser criterio diagnóstico, los Ac anti-dsDNA son de utilidad en el seguimiento ya que sus títulos correlacionan con la actividad clínica, aunque

deben ser considerados individualmente puesto que hay pacientes que mantienen títulos bajos o moderados en períodos de remisión clínica. La determinación de Ac antifosfolípido también debe ser incluida en el estudio de LES ya que son criterio diagnóstico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO

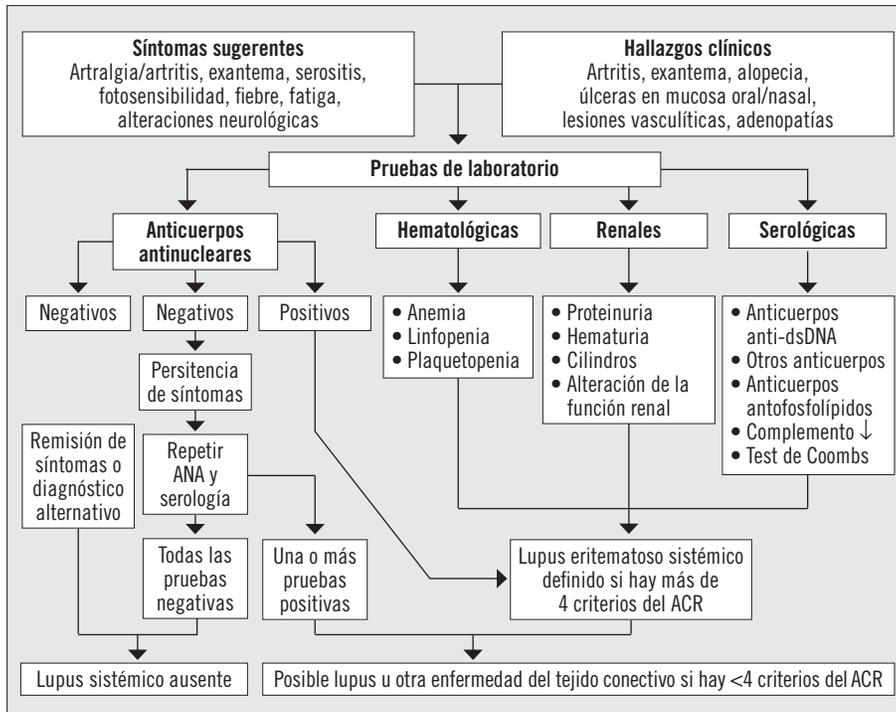
Complemento

Durante décadas se ha considerado que la activación del sistema del complemento por inmunocomplejos es uno de los paradigmas etiopatogénicos de la enfermedad. La disminución de la concentración sérica de los componentes C3 y C4 del sistema, así como la de la actividad de la vía clásica, se ha interpretado como resultante de un consumo anormalmente elevado durante los períodos de actividad. Para una correcta interpretación clínica de C3 y C4 deben tenerse en cuenta otros factores: *a)* los valores normales son muy variables en la población sana; *b)* la respuesta inflamatoria aguda puede estimular la síntesis de C3 y C4, lo que ocultaría un eventual aumento de su consumo, y *c)* las deficiencias genéticas en la síntesis de C4 son frecuentes en la población con LES. Por ello, estos valores deben contemplarse siempre de forma individualizada puesto que su seguimiento es clínicamente útil: descienden en los períodos de actividad y aumentan en los de remisión clínica.

La determinación de la actividad de la vía clásica no añade más información, aunque es útil una primera determinación para descartar deficiencias congénitas de los primeros componentes de la vía clásica, asociados con frecuencia al LES.

Otras pruebas complementarias

- Hemograma (citopenias en ausencia de fármacos que las produzcan).
- Test de Coombs en presencia de anemia (para descartar anemia hemolítica).
- Anticoagulante lúpico como test complementario a los Ac antifosfolípidos.
- Análisis de sedimento urinario (proteinuria, hematuria, cilindros, etc.) para descartar afectación renal.



Algoritmo diagnóstico para el lupus eritematoso sistémico basado en criterios diagnósticos del American College of Rheumatology (ACR). ANA: anticuerpos antinucleares.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Avaniss-Aghajani E, Berzon S, Sarkissian A. Clinical value of multiplexed bead-based immunoassays for detection of autoantibodies to nuclear antigens. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:505-9.
- Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:217-30.
- Fritzler MJ. The antinuclear antibody test: last o lastins gasp? *Arthritis Rheum.* 2011;63:19-22.
- Gershwin ME, Meroni PL, Schoenfeld Y, editors. *Autoantibodies.* 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.

- Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, Tarricone E, Tozzoli R, Villalta D, et al. Antinucleosome antibodies in SLE: a two year follow-up study of 101 patients. *J Autoimmun.* 2004;22:235-40.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
- Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of ANA test and tests for specific autoantibodies for nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:71-81.
- Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1601-11.

2

SÍNDROME DE SJÖGREN

CARMEN GELPÍ SABATER^a ■ LAURA JÁIMEZ GÁMIZ^b

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) fue descrito por primera vez en 1930 por el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren. Se define como una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que combina signos de enfermedad sistémica y organoespecífica. Afecta predominantemente a las glándulas salivales y lacrimales, siendo la expresión clínica el síndrome seco o *sicca syndrome*. Después de la artritis reumatoide (AR), es la enfermedad autoinmune más frecuente en nuestra población con una prevalencia cercana al 1% aunque esta se eleva hasta en un 4% a partir de los 60 años. Afecta principalmente a mujeres entre 40 y 50 años de edad en una proporción 10:1 respecto a varones. La enfermedad puede presentarse como una sola entidad, SS primario (SSp), síndrome seco que cursa aisladamente, y SS secundario que se asocia a otras enfermedades autoinmunes, principalmente la AR y el lupus eritematoso sistémico (LES). También puede asociarse a esclerosis sistémica (ES), polimiositis, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria (CBP), tiroiditis autoinmune, enfermedad pulmonar difusa, vasculitis y enfermedad linfoproliferativa. De estas, las más frecuentemente asociadas son el linfoma de células B y la enfermedad de Waldenström. Aunque el SS lleva implícita una considerable morbilidad, no reduce la esperanza de vida. El pronóstico está condicionado por la enfermedad asociada y por la posible aparición de un proceso linfoproliferativo.

ANTICUERPOS RELEVANTES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: VALORES OBJETIVOS, VALOR CLÍNICO Y LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS

Anticuerpos antinucleares

Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en más del 80% de los pacientes, pero no son específicos de esta enfermedad.

Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B

Los anticuerpos (Ac) anti-Ro/SS-A (SS proteína A) y anti-La/SS-B (SS proteína B) fueron descritos por Anderson en 1962 y su asociación clínica con el SS fue reportada por primera vez en 1975 por Alspaugh y Tan. Posteriormente, en los años ochenta, Joan Steitz caracterizó estos antígenos (Ag) como sn/RNP (*small nuclear ribonucleoproteins*) y sc/RNP (*small cytoplasmic ribonucleoproteins*). Su presencia constituye uno de los criterios inmunológicos internacionales (Unión Europea/Estados Unidos) de clasificación vigente del SS. Suelen ser inmunoglobulinas (Ig) de la clase IgG1 e IgG3, aunque recientemente se han descrito también de clase IgA e IgM. Pueden producirse localmente en los infiltrados de las glándulas salivales y su presencia se asocia a daño tisular. Los Ac anti-Ro/SS-A se han encontrado en fluidos de riñones de pacientes con LES y se asocian a fotosensibilidad. La presencia de Ac anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B parece predisponer a

^aServicio de Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^bServicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

pacientes con LES a desarrollar un SS. Estos Ac pueden atravesar la placenta y en 1 de 20 casos causar el síndrome de lupus neonatal que se caracteriza por un exantema transitorio y un bloqueo congénito cardíaco, que es el hecho clínico más grave. En las asociaciones clínicas descritas, los títulos de estos Ac no se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

Anti-Ro/SS-A

La prevalencia de estos Ac en el SS varía entre el 60 y el 90% según las series de pacientes estudiados y las técnicas de análisis empleadas. No se consideran totalmente específicos de esta enfermedad ya que están presentes en el 30-60% de pacientes con LES. Al parecer, se asocian preferentemente a formas de SSp con vasculitis y/o leucopenia. También se presentan en un 10-15% de los casos de SS secundario a AR. Estos Ac pueden unir distintos epítomos expresados por 2 proteínas de pesos moleculares de 52 y 60 kDa asociados a ARN.

Anti-Ro/SS-A de 60 kDa. El Ag diana de los Ac anti-Ro/SS-A de 60 kDa se identificó como el complejo de ARN-proteína de localización citoplasmática (scRNP) compuesto por una proteína de 60 kDa y ARN de 83-112 bases de longitud llamados «Y», con una porción de estos complejos unidos a la proteína La/SS-B. Por análisis de cristalografía, se sugiere que Ro/SS-A de 60 kDa se une a ARN mal plegado y le confiere estabilidad de modo similar a chaperoninas para ARN defectuoso.

Valor diagnóstico: descritos en SSp y en asociación con LES.

Valor clínico: asociados a fotosensibilidad. En relación con esta asociación, se ha descrito que los rayos ultravioleta pueden inducir la expresión en membrana de este Ag.

Asociaciones con otras enfermedades: estos Ac se han reportado en aproximadamente el 32% de los pacientes con LES y pueden ser el resultado de fenómenos de *spreading* en la respuesta de Ac dada la reactividad cruzada existente entre los antígenos SmD y Ro/SS-A de 60 kDa.

Anti-Ro/SS-A de 52 kDa. El Ag Ro/SS-A de 52 kDa se ha identificado como una proteína enzimática E ligasa denominada TRIM21 que es un miembro de la familia TRIM con diversos roles en diferenciación y desarrollo de la función inmune innata que regula la proliferación y la muerte celular. Su ubicación en células HeLa es citoplasmática.

Valor clínico y pronóstico: los Ac anti-Ro/SS-A de 52 kDa tienen poco impacto clínico en adultos con enfermedades reumáticas autoinmunes o con arritmias cardíacas, pero el curso clínico en pacientes con enfermedades autoinmunes es peor en presencia de Ac anti-Ro/SS-A de 52 kDa circulantes. También se asocia a enfermedad cutánea ligada a fotosensibilidad.

Marcador de riesgo: bloqueo atrioventricular congénito. El mayor riesgo relativo es para fetos de madres con Ac anti-Ro/SS-A de 52 kDa y anti-La/SS-B, aunque también se ha descrito en madres con Ac anti-Ro/SS-A de 60 kDa. Los Ac contra el péptido 200-239 (p200) del Ag Ro/SS-A de 52 kDa se asocian a mayor riesgo de bloqueo cardíaco del recién nacido por presentar el Ag mimetismo con cardiocitos.

Asociaciones con otras enfermedades: la prevalencia de Ac anti-Ro/SS-A de 52 kDa es superior a la de Ac anti-Ro/SS-A de 60 kDa en miopatías idiopáticas inflamatorias. Es el marcador serológico más común en estas entidades (34%) y se asocia con la presencia de Ac anti-Jo-1 en el 55% de los casos. También se asocia a: CBP, crioglobulinemia mixta, hepatopatías, LES y (en menor grado) a ES.

Anti-La/SS-B

El Ag La/SS-B es una fosfoproteína de 48 kDa implicada en la transcripción de la ARN polimerasa III. Su función es dar la señal de final de transcripción para esta ARN polimerasa. Se localiza en el nucleoplasma de las células y en el nucléolo de algunas de ellas dependiendo del estadio del ciclo celular.

Prevalencia y valor clínico: los Ac anti-La/SS-B se detectan entre el 34-70% de SSp y SS asociado a LES. Coexisten con los anti-Ro/SS-A en la mayoría de los pacientes. Su presencia es altamente sugestiva de SS y puede correlacionarse con afección extraglandular.

Marcador de riesgo: de bloqueo cardíaco congénito en el recién nacido de madre portadora como se ha descrito en el apartado anterior.

Asociaciones con otras enfermedades: LES (6-30%); LES subagudo cutáneo (25-35%), y AR asociada a SS secundario (5-10%).

MÉTODOS RECOMENDABLES DE DETECCIÓN

En la actualidad, no existe un método ideal para la determinación de Ac anti-Ro/SS-A y La/SS-B que reúna criterios de alta sensibilidad y especificidad, precisión,

facilidad de ejecución, rapidez y bajo coste. Por tanto, es recomendable determinar estos Ac por más de un método.

Inmunofluorescencia indirecta

La determinación de ANA se realiza por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2 o tejidos de rata (hígado, riñón, estómago y timo) considerándose como valor de significación clínica títulos $\geq 1/80$. Valores igual a $1/40$ pueden encontrarse en población normal, por lo que, en estos casos, es recomendable repetir el ensayo a los 6 meses.

Sensibilidad y especificidad de la técnica

Este método tiene una alta sensibilidad y mayor especificidad que otros ensayos de valoración global de ANA como los ELISA. Sin embargo, no es un método adecuado para la determinación de Ac anti-Ro ya que, en ocasiones, solo pueden detectarse por IFI empleando como sustrato células transfectadas con las proteínas Ro/SS-A de 52 kDa o Ro/SS-A de 60 kDa recombinantes. Respecto a los Ac anti-La/SS-B, hay que tener en cuenta la correlación que debe existir siempre con su patrón típico de IFI (ver algoritmo diagnóstico).

Inmunoprecipitación en gel/ contrainmunolectroforesis

La técnica de contrainmunolectroforesis es altamente específica (95%) pero de baja sensibilidad (9%). Esta técnica muestra un precipitado con identidad parcial entre los Ac anti-Ro/SSA y los anti-La/SSB frente a un extracto celular soluble, indicando que el Ag Ro/SS-A de 60 kDa forma parte de la molécula antigénica precipitada por los Ac anti-La/SS-B.

Enzimoanálisis

Aunque el grado de especificidad depende del tipo de reactivo comercial que se emplee (pudiendo, en algunos casos, detectarse valores bajos de estos Ac en otras entidades nosológicas o incluso en individuos sanos, el enzimoanálisis (ELISA) es una técnica altamente sensible. Debe tenerse en cuenta que los valores de estos Ac no se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

Tanto si se emplea ELISA con el Ag adsorbido a placa como si se emplean otras técnicas basadas en múltiples ensayos con otros soportes, el resultado dependerá del origen del Ag; de si es recombinante o no y de los

epítomos antigénicos empleados en el ensayo. Se ha intentado definir los epítomos más importantes de estas moléculas antigénicas mediante el uso de péptidos sintéticos y Ag recombinantes. La principal región donde se ubican se encuentra entre los residuos 155 y 326, que representa la región más hidrófila y probablemente más expuesta de la molécula de Ro/SS-A de 60 kDa. En la molécula Ro/SS-A de 52 kDa, los principales epítomos se encuentran entre los residuos 136 y 292. En este Ag, la región 69-216 se ha identificado como específica para uniones de alta afinidad en el SS pero no en LES. Estas diferencias pueden ser debidas a distintos mecanismos que operan al inicio de la enfermedad o estar causadas por las distintas asociaciones de enfermedad con antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*) que presentan preferentemente determinados péptidos.

Inmunotransferencia

Como test confirmatorio detecta bien los Ac anti-Ro/SS-A de 52 kDa aunque no tanto los anti-Ro/SS-A de 60 kDa al ser sus epítomos conformacionales. El Ag Ro/SS-A de 52 kDa no se encuentra en material biológico que no sea de primate, por lo que debe tenerse en cuenta al escoger la naturaleza del Ag utilizado como sustrato. Asimismo, debe tenerse en cuenta la subjetividad de la lectura de los resultados por esta técnica.

Inmunoprecipitación y análisis de ARN

Se detectan los Ac frente a ARN humanos citoplasmáticos (ARN hY), Ro/SS-A y a los ARN de la partícula La/SSB. Es el método de referencia ya que presenta una gran sensibilidad y especificidad. Sin embargo, también presenta limitaciones. Si en el suero a estudiar se encuentran Ac solo contra las partículas Ro/SS-A, se detectarán los ARN hY confirmando la presencia de estos Ac con un grado de especificidad del 100%. Sin embargo, en el caso de Ac anti-La/SS-B, los ARN inmunoprecipitados comprenderán todos los transcritos de la ARN polimerasa III entre los que destacan de forma característica el ARN 4,5S y los ARN hY1-5. La confirmación de Ac contra epítomos de las proteínas Ro/SS-A de 60 kDa o Ro/SS-A de 52 kDa deberá realizarse por otros métodos con proteínas purificadas, recombinantes o péptidos mayoritarios. Otra limitación es el uso de material radioactivo y la necesidad de disponer de una instalación adecuada para el manejo de material isotópico y marcaje metabólico.

Inmunoprecipitación de proteínas

Utiliza extractos celulares procedentes de cultivos en los que las proteínas han sido metabólicamente marcadas con ³⁵S. Permite analizar en un solo ensayo diversos auto-Ac presentes en el suero y es un método altamente específico aunque no aumenta significativamente la sensibilidad obtenida por otros métodos para la determinación de Ac anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B. Las mismas limitaciones descritas para la inmunoprecipitación de ARN las encontramos en este ensayo basado en la precipitación del complejo antigénico completo.

OTROS ANTICUERPOS ASOCIADOS

Factor reumatoide

Se detectan en aproximadamente el 60% de SSp y su frecuencia es superior en varones. Se detecta en SS secundario asociado preferentemente a AR. Para su determinación, se recomiendan métodos nefelométricos y turbidimétricos.

Anti- α -fodrina

La α -fodrina es una proteína de 120 kDa de citoesqueleto ubicua, descrita inicialmente como específica de tejido glandular. Los Ac anti- α -fodrina son de la clase IgG y pueden ser un signo de implicación sistémica. Su presencia recibió atención por preceder a la aparición de los Ac anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B.

Valor clínico

Se propusieron en 2009 como de utilidad diagnóstica en pacientes con Ac anti-Ro/SS-A negativos. Se relacionaron con la inflamación glandular activa, con manifestaciones neurológicas y con una mejor respuesta a la hidroxiquina aunque no es estadísticamente significativo.

Anti-calpastatina

Se asocian a SS secundario a LES. La calpastatina es un inhibidor endógeno de las calpains que son cisteinoproteasas intracelulares activadas por calcio y que se han identificado en enfermedades reumáticas.

Anti-péptido cíclico citrulinado

Son altamente específicos de la AR y se detectan en el 3-7% de los SSp.

Anti-péptidos del receptor muscarínico (tipo M3) de la acetilcolina

Se han descrito como marcador del SSp.

Otros autoanticuerpos

En el SS se pueden detectar Ac antifosfolípidos en el 10-20% de los pacientes; anticitoplasma de neutrófilo en el 10-20%; anti-centrómero en el 5-10%; antimitocondriales en el 7%, y antiperoxidasa tiroidea en el 11% debido a su frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes (como CBP, tiroiditis de Hashimoto, además de LES y AR). Otros Ac menos frecuentes en el SS son: anti-vimentina, anti-histonas, anti-eritrocitos, anti-tiroglobulina, anti-fosfatasa prostática ácida y anti-epitelio ductal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia de glándulas salivales menores

Es el segundo criterio inmunológico según los criterios internacionales (Unión Europea/Estados Unidos) de clasificación de SS. El estudio de estas biopsias por inmunofluorescencia directa permite la evaluación y fenotipificación de los infiltrados inflamatorios y la determinación de posibles linfocitos T intraepiteliales. Los infiltrados son preferentemente de linfocitos Th activados, linfocitos B y un número de células plasmáticas productoras de IgG e IgM. Se observan también células epiteliales HLA-DR positivas y, en algunos casos, fibrosis intersticial. Raras veces se detectan macrófagos. Puede haber un grupo monoclonal de células B en caso de linfoma asociado, por lo que deberá realizarse el estudio de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas de superficie en las células B del infiltrado para el diagnóstico diferencial.

Asociación con antígeno leucocitario humano

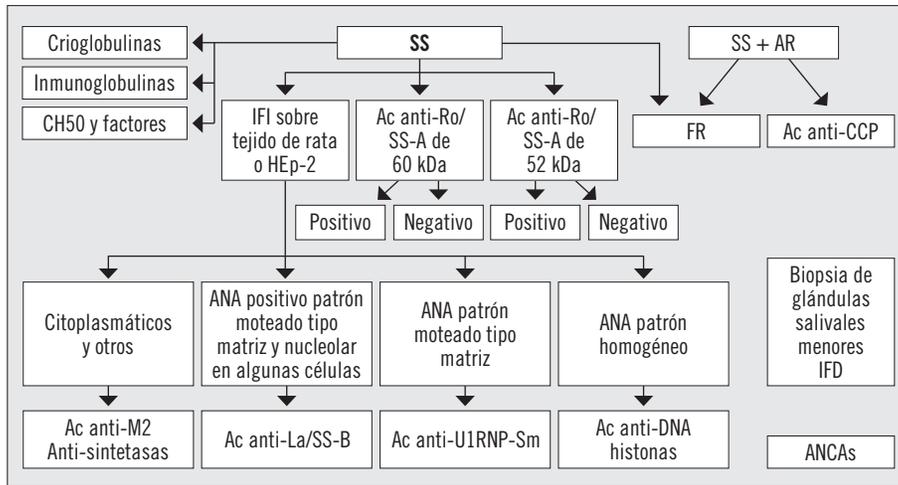
El haplotipo más asociado con SS es el B8, DR3 y Dw52.

Crioglobulinas

Se encuentran presentes en el 10-30% de los casos y se consideran un marcador de peor pronóstico.

Determinación de otros autoanticuerpos

El Ac anti-DNA de doble cadena y anti-Sm para el diagnóstico diferencial con LES, anti-U1-RNP para



Algoritmo diagnóstico del síndrome de Sjögren. Ac: anticuerpos; ANA: anticuerpos antinucleares; AR: artritis reumatoide; dsDNA: *double-stranded DNA* (ADN de doble cadena); FR: factor reumatoide; IFD: inmunofluorescencia directa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; M2: antígeno mitocondrial 2; RNP: ribonucleoproteína; SS: síndrome de Sjögren.

el de enfermedad mixta del tejido conectivo y anti-mitocondriales M2 para diagnóstico diferencial de CBP.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bizzaro N. Autoantibodies as predictors of disease: the clinical and experimental evidence. *Autoimmun Rev.* 2007;6:325-33.
- Espinosa A, Zhou W, Ek M, Hedlund M, Brauner S, Popovic K, et al. The Sjogren's syndrome-associated autoantigen Ro52 is an E3 ligase that regulates proliferation and cell death. *J Immunol.* 2006;176:6277-85.
- Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity.* 2005;38:55-63.
- Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n = 321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome: a comparison of

patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmun Rev.* 2005;4:276-81.

- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1354-67.
- Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev.* 2009;8:632-7.
- Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Basseti D, Manoni F, et al. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic disease. *Am J Clin Pathol.* 2002;117:316-24.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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.

3

ESCLEROSIS SISTÉMICA Y ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

CECILIA MUÑOZ CALLEJA^a ■ ARESIO PLAZA LÓPEZ^b ■ ÁLVARO PRADA IÑURRATEGUI^c

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por fibrosis de la piel, de la microvasculatura y de numerosos órganos internos (incluyendo pulmón, riñón, tracto gastrointestinal y corazón) y alteración del sistema inmune con producción de autoanticuerpos (auto-Ac) específicos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy heterogéneas y dependen de la presencia y del grado de afectación de los órganos internos.

Formas clínicas

Esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada.

La afectación cutánea es distal a los codos y las rodillas, pudiendo comprometer la cara y el cuello. Aquí se incluye el síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) que se caracteriza por la presencia de dichas alteraciones.

Esclerosis sistémica con afectación cutánea difusa. La afectación cutánea afecta al tronco y se extiende proximalmente a codos y rodillas.

Esclerodermia sine esclerodermia. En este tipo de esclerodermia no se aprecia afectación cutánea, aunque presenta afectación de órganos internos.

Pre-esclerodermia o esclerodermia precoz. Están presentes el fenómeno de Raynaud y/o alteraciones microvasculares características en capilaroscopia, aunque sin afectación cutánea o de órganos internos, y anticuerpos antinucleares (ANA) específicos como anti-topoisomerasa-I/Scl-70, anti-centrómero (Cent) o anti-ARN polimerasa (ARNP)-I y/o III.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico

Los auto-Ac están presentes en el 95% de los pacientes y se han descrito más de 60 especificidades asociadas a ES, con distinta relevancia y significado.

Los ANA aparecen en más del 90% de los casos y son 5 los que se suelen asociar con ES «pura»: anti-topoisomerasa-I/Scl70, anti-Cent, anti-ARNP I/III, anti-Th/To y anti-U3RNP/fibrilarina.

Otros ANA se asocian a ES con clínica adicional característica de otras conectivopatías, fundamentalmente miositis, en los denominados síndromes de solapamiento. Entre ellos destacan los anti-PM-Scl, anti-U1RNP, anti-Ku y anti-SS-A/Ro52.

No suelen coexistir 2 o más especificidades en el mismo paciente y la positividad suele mantenerse durante todo el curso de la enfermedad.

La especificidad antigénica de los ANA puede considerarse un biomarcador de los subgrupos de ES. En concreto, los anti-Cent se presentan casi exclusivamente en la esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada (ESL), mientras que los anticuerpos (Ac) anti-topoisomerasa-I/Scl-70, anti-ARNP I/III

^aServicio de Inmunología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^bServicio de Inmunología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^cSección de Inmunología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

y anti-U3RNP/fibrilarina se presentan con mayor frecuencia en la forma difusa.

Métodos recomendables de detección

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2 es la herramienta de cribado habitual. Los patrones de fluorescencia son sugestivos de las distintas especificidades pero no específicos y se debe proseguir el estudio de la especificidad antigénica por técnicas de enzimoanálisis (ELISA) e inmunotransferencia (IT) o más especializadas como la inmunoprecipitación (IP). Varios de los auto-Ac asociados a ES se caracterizan por presentar tinción nucleolar por IFI, entre ellos, los anti-topoisomerasa I/Scl-70, ARNP, Th/To, U3RNP/fibrilarina, PM-Scl y NOR-90.

Valores objetivos y valor clínico de los anticuerpos

En la tabla 3.1 se indica la frecuencia de los principales auto-Ac asociados a ES obtenida en un amplio estudio multicéntrico reciente.

Anticuerpos anti-topoisomerasa-I/Scl-70

Están presentes en el 50-70% de pacientes con esclerosis sistémica con afectación cutánea difusa (ESD) y en aproximadamente el 27% de la ESL. Su positividad es un factor de mal pronóstico ya que se asocian con un curso

clínico más severo con afectación difusa de la piel y multi-sistémica (pulmón, corazón y riñón) y, en particular, con fibrosis pulmonar severa, con cuya patogénesis se les ha correlacionado. Se discute su asociación con el desarrollo de cáncer. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) o síndrome de Sjögren (SS), se han asociado con la evolución hacia un síndrome de solapamiento. En pacientes con fenómeno de Raynaud es un indicador de potencial desarrollo de ES. Pueden presentarse años antes de los síntomas de la esclerodermia. Algunos estudios apuntan a una asociación de los títulos con la severidad de la enfermedad, con negativización en casos de remisión, aunque esta relación no está actualmente claramente establecida.

Anticuerpos anti-centrómero

Presentes en el 50% de ESL, 25% de Raynaud primario y 7% de ESD. CENP-B es el autoantígeno reconocido por el 95% de estos Ac. La mayoría de los pacientes con Ac anti-Cent sufren fenómeno de Raynaud y presentan alto riesgo de calcinosis e isquemia digital. Las manifestaciones orgánicas más importantes son la hipomotilidad esofágica y la hipertensión pulmonar arterial donde se les atribuye un papel patogénico. Se pueden presentar en un 10-30% de los pacientes con cirrosis biliar primaria y un 50% de estos pacientes pueden presentar signos de la forma cutánea limitada. Ocasionalmente se pueden presentar

TABLA 3.1

Prevalencia de anticuerpos en las diferentes formas de la esclerosis sistémica

ANA	Antígeno	ES		ESL		ESD		Solapamiento PM/ES	
		%	%	OR	%	OR	%	OR	
Anti-topoisomerasa I (Scl-70)	Topoisomerasa I del ADN	30	27,5	-	56,6	4,3	10	-	
Anti-centrómero	CENP-A, CENP-B, CENP-C, CENP-D	35	50	5	7	-	14,8	-	
Anti-ARNP I/III	Polimerasas I y III del ARN	5	2,7	-	8,1	3	1,9	-	
Anti-Th/To	RNP de las ARNasas MRP y P	0,2	0,2	-	0	-	0,9	-	
Anti-U3RNP (fibrilarina)	Componente proteico de la snRNP U3	1,5	0,6	-	4,6	8,3	0,9	-	
Anti-PM-Scl	Componentes del exosoma humano	5	3	-	1,2	-	20,4	9,4	
Anti-U1RNP	Componente proteico de la snRNP U1	5	1,4	-	0	-	28,7	30	
Anti-Ku	Dímero de unión a ADN o la DNA-PKsc	1,2	1	-	0,6	-	2,8	-	
Anti-SS-A/Ro52	TRIM21	24	24	1,5	11,6	-	25	-	
Anti-NOR90 (<i>human upstream binding factor</i>)	Factor de transcripción de la polimerasa de ARN	0,7	1	-	0	-	0,9	-	
Anti-nucleofosmina/B23	Nucleofosmina (fosfoproteína nucleolar)	3,2	4,5	4,25	0	-	1,9	-	

ARNP: ARN polimerasa; ES: esclerosis sistémica; ESD: esclerosis sistémica con afectación cutánea difusa; ESL: esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada; OR: *odds ratio*; PM: polimiositis; RNP: ribonucleoproteínas; snRNP: *small nuclear ribonucleoprotein*. Adaptado de Mierau et al, 2011.

en LES, SS, polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), hipertensión pulmonar primaria y hepatitis autoinmune a títulos bajos. La mortalidad en este grupo de pacientes es menor que en los grupos con Ac anti-topoisomerasa-I. Pueden presentarse años antes de los síntomas de ES. La presencia de Ac anti-Cent en pacientes con fenómeno de Raynaud es un indicador de potencial desarrollo de ES. Los títulos suelen ser estables y no parecen estar asociados a la severidad y/o actividad de la enfermedad.

Anticuerpos anti-ARN-polimerasa I, II y III

Los Ac anti-ARNP I y III normalmente coexisten y esta combinación es altamente específica de ES. Los Ac anti-ARNP II son menos frecuentes y no son específicos. La presencia de Ac anti-ARN polimerasa I/III se correlaciona con afectación cutánea difusa y crisis renales mientras que la fibrosis pulmonar es infrecuente. La supervivencia es mayor que en el grupo de pacientes con Ac anti-U3RNP/fibrilarina o anti-topoisomerasa I por la ausencia de fibrosis pulmonar y la buena respuesta al tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Anticuerpos anti-Th/To

Se presentan más frecuentemente en las formas cutáneas limitadas pero con afectación sistémica importante, incluyendo fibrosis pulmonar severa con hipertensión pulmonar arterial secundaria y crisis renales. Se asocian por tanto a peor pronóstico. Se pueden presentar en pacientes con fenómeno de Raynaud aislado. Pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y Ac anti-Th/To pueden desarrollar esclerodermia.

Anticuerpos anti-U3 RNP/fibrilarina

Los pacientes con Ac anti-U3RNP suelen presentar ESD, hipertensión pulmonar, afectación de intestino delgado, afectación muscular severa y un peor pronóstico. En pacientes con fenómeno de Raynaud es un indicador del potencial desarrollo de la esclerosis sistémica.

Anticuerpos anti-PM-Scl

Están presentes en el 5% de pacientes con ES y en el 20% de pacientes con síndrome de solapamiento de PM y ES. Además, estos pacientes pueden presentar artritis, fenómeno de Raynaud, hipomotilidad esofágica y afectación pulmonar intersticial leve. El pronóstico de estos pacientes es relativamente bueno por la afectación leve o moderada de órganos internos y la buena respuesta a

los corticoides. La esclerosis juvenil con Ac anti-PM-Scl es el tipo de esclerodermia más común en la infancia y tiene un curso relativamente benigno. Los antígenos principales son las proteínas PM-Scl-100 (100 kDa) y PM-Scl-75 (75 kDa). PM-Scl-100 es detectado por el 100% de los Ac anti PM-Scl y PM-Scl-75 por el 50-60%.

Anticuerpos anti-Ku

La prevalencia descrita de los Ac anti-Ku varía según las series. Pueden estar presentes entre un 5-25% de pacientes con síndrome de solapamiento PM/ES. También aparecen en pacientes con PM, LES y SS.

Anticuerpos anti-U1RNP

Se detectan en un 5-10% de pacientes con ES, aumentando su frecuencia aproximadamente al 30% en pacientes con solapamiento PM/ES. Son marcadores diagnósticos de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). Se asocian con Raynaud, disfunción esofágica y menor afectación cutánea y renal, aunque con riesgo de hipertensión pulmonar. Se relacionan con una respuesta favorable a los corticoides y una evolución benigna de la enfermedad.

Anticuerpos anti-SS-A/Ro52

En ES pueden aparecer Ac anti-SS-A/Ro52 en ausencia de Ac anti-SS-A/Ro60, aunque no son específicos. Se han asociado con mayor riesgo de enfermedad pulmonar.

Anticuerpos anti-NOR-90 o anti-hUBF (human upstream binding factor)

No son específicos ya que también se encuentran en otras patologías como el fenómeno de Raynaud primario, artritis reumatoide, LES, SS, carcinoma hepatocelular y melanoma. En la ES se asocian a ESL, afectación orgánica leve y pronóstico favorable.

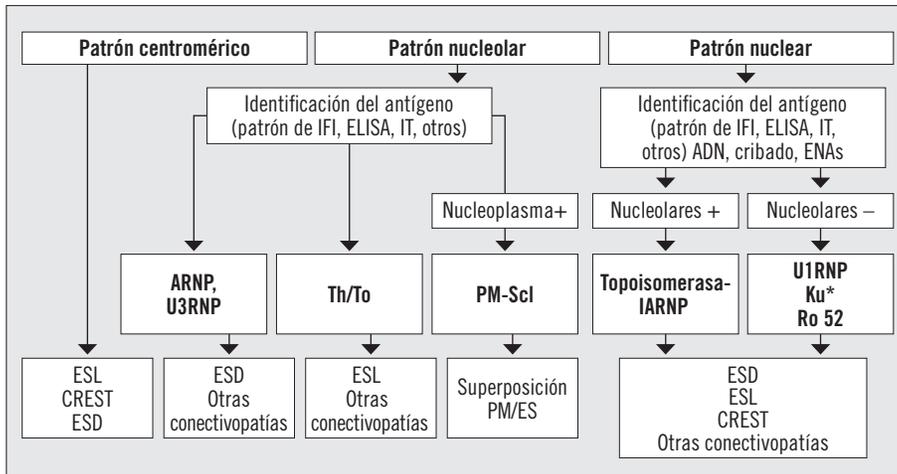
Otros autoanticuerpos en esclerosis sistémica

Otros ANA

En ES pueden aparecer otros ANA como, por ejemplo, anti-nucleofosmina/B23, anti-MMP1, anti-CENP-E, anti-*midbody* (MSA2), anti-centríolo-centrosoma aunque su valor diagnóstico está por esclarecer.

Otros

Destacan los Ac anti-células endoteliales, los antifosfolípidos y los anti-receptor del factor de crecimiento



Algoritmo diagnóstico para la sospecha clínica de esclerosis sistémica (IFI en HEp-2). ARNP: ARN polimerasa; CREST: calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias; ELISA: enzimoimmunoanálisis; ENA: *extractable nuclear antigen* (antígenos nucleares extraíbles); ES: esclerosis; ESD: esclerosis sistémica con afectación sistémica difusa; ESL: esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada; IFI: inmunofluorescencia indirecta; IT: inmunotransferencia; PM: polimiositis; RNP: ribonucleoproteína. *El patrón nuclear del Ku también puede visualizarse asociado a nucleolar positivo.

derivado de plaquetas. Estos últimos han sido de creciente interés porque presentan una alta sensibilidad y especificidad en la ES y se les ha atribuido un papel patogénico, aunque estos resultados no se han podido confirmar en estudios posteriores.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Introducción

La EMTC es una enfermedad sistémica autoinmune que clínicamente presenta un solapamiento de manifestaciones de LES, ES y PM/DM. Inmunológicamente, se caracteriza por la presencia de Ac anti-U1RNP. Las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia sugieren el diagnóstico de EMTC son: el fenómeno de Raynaud, el edema de los dedos y de las manos, la presencia de una artritis más severa que la del LES y la ES, el inicio insidioso de hipertensión pulmonar (sin fibrosis), así como la ausencia de afectación renal grave y del sistema nervioso central.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico

Anticuerpos anti-U1RNP

La positividad de los Ac anti-U1RNP es uno de los criterios diagnósticos de esta enfermedad. U1-RNP es uno de los cinco complejos ribonucleoproteicos, snRNP,

que componen el espliceosoma, la maquinaria nuclear encargada del procesamiento del ARN. U1-RNP se compone de tres proteínas específicas: la proteína 70, proteína A y proteína C, que están unidas no covalentemente a la molécula U1-ARN. Los Ac anti-U1RNP identifican las proteínas A (34 kDa), proteína C (22 kDa) y 70 kDa. Los Ac anti-70 kDa son los más prevalentes.

Anticuerpos anti-ADN de doble cadena, Sm y SS-A/Ro

Pueden aparecer de forma transitoria en los pacientes con EMTC. Sin embargo, si son dominantes o persistentes es más probable que el paciente desarrolle una enfermedad del tejido conectivo distinta a la EMTC.

Métodos recomendables de detección

La IFI sobre células HEp-2 es la herramienta de cribado habitual. Los patrones de fluorescencia son sugestivos de las distintas especificidades pero no son específicos y se debe proseguir el estudio de la especificidad antigénica por técnicas de ELISA o IT.

Valores objetivos y valor clínico de los anticuerpos

La sensibilidad de los Ac anti-U1RNP en la EMTC es del 100% y la especificidad del 80%. Algunos estudios sugieren una correlación entre los títulos y la actividad de la enfermedad. Se pueden encontrar a título

bajo en el LES asociado a vasculitis de mucosas y piel y fenómenos de Raynaud (13-32%) y en la ES (10%) asociado a fibrosis pulmonar y afectación articular.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70:476-81.
- Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol* 2010;37:42-53.
- Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2003;3:80-93.
- Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of mixed connective tissues diseases: a short analytical review. *Clin Immunol*. 2008;128:8-17.
- Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear antibodies: the lessons of the systemic sclerosis antibodies. *Autoimmun Rev*. 2008;7:588-93.
- Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R172.
- Senécal JL, Hénault J, Raymond Y. The pathogenic role of autoantibodies to nuclear autoantigens in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 2005;32:1643-9.
- Walker J, Fritzler MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:580-91.

4

POLIMIOSITIS, DERMATOMIOSITIS Y SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO

M. JOSÉ RODRIGO ANORO^a ■ GARBIÑE ROY ARIÑO^b

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades autoinmunes de naturaleza sistémica que cursan con afectación del músculo esquelético proximal y simétrico. Es frecuente la implicación de otros órganos como la piel, los pulmones, el corazón y las articulaciones. Desde el punto de vista inmunopatogénico, las polimiositis (PM) están mediadas por linfocitos CD8 citotóxicos mientras que las dermatomiositis (DM) se caracterizan por una microangiopatía mediada por complemento. Se caracterizan por la presencia de un infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular. Se pueden individualizar en 3 enfermedades diferentes: DM, PM y miositis por cuerpos de inclusión (MCI). La PM, y especialmente la DM en adultos, pueden tener un comportamiento paraneoplásico.

Se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos (auto-Ac) específicos de miositis (AEM) (tabla 4.1) y de auto-Ac asociados a miositis (AAM) que también pueden estar presentes en síndromes de solapamiento (tabla 4.2). En general, se trata de auto-Ac altamente selectivos, que suelen ser mutuamente excluyentes y que se suelen asociar a fenotipos clínicos particulares dentro del espectro de las miositis. Tienen como dianas antigénicas componentes nucleares o citoplasmáticos relacionados con la transcripción génica (DM), traslocación y degradación de proteínas (PM) y respuestas antivirales, lo que sugiere la presencia de diferentes mecanismos patogénicos. Clásicamente, su

frecuencia de detección es baja aunque en estudios más recientes con técnicas de detección más sensibles se estima que están presentes hasta en el 80% de las MII. Su valoración no está incluida dentro de los criterios diagnósticos para la PM y DM de Dalakas y Hohfeld (2003) ampliamente aceptados en la actualidad. Sin embargo, cada vez hay más evidencias de que su estudio puede ser útil para definir grupos más homogéneos de pacientes con MII.

ANTICUERPOS RELEVANTES EN EL DIAGNÓSTICO Y MÉTODOS RECOMENDABLES DE DETECCIÓN

Metodología de cribado

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2 es el método habitual como primera herramienta de cribado para la detección de AEM y AAM. Los patrones de fluorescencia obtenidos son tan solo sugestivos de los diferentes antígenos (Ag), pero poco sensibles y no específicos. En caso de sospecha clínica de miositis, se debe proseguir el estudio por técnicas de inmunodetección específicas para Ag.

Autoanticuerpos anti-aminoacil tRNA sintetasas (anti-ARS)

Presentan un patrón moteado fino citoplasmático. La negatividad en dicho sustrato no descarta la presencia de un auto-Ac anti-sintetasa.

^aServicio de Inmunología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bServicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

TABLA 4.1

Autoanticuerpos específicos de las miositis inflamatorias idiopáticas

Autoanticuerpos específicos	Antígeno	Frecuencia (%)	Función de los antígenos	Fenotipo clínico
Anti-sintetasas				
Anti-Jo-1	Histidil-tRNA sintetasa	10-40	Enzimas citoplasmáticas: catalizan la unión covalente de los aminoácidos con su tRNA	Síndrome anti-sintetasa: miositis, artritis, afección pulmonar intersticial, fiebre, manos de mecánico y fenómeno de Raynaud
Anti-PL-7	Treonil-tRNA sintetasa	5-10		
Anti-PL-12	Alanil-tRNA sintetasa	< 5		
Anti-OJ	Isoleucil-tRNA sintetasa	< 5		
Anti-EJ	Glicil-tRNA sintetasa	5-10		
Anti-KS	Asparaginil-tRNA sintetasa	< 5		
Anti-Zo	Fenilalanil-tRNA sintetasa	< 1		
Anti-Ha	Tirosil-tRNA sintetasa	< 1		
Anti-SRP	Partícula de reconocimiento de señal	4-5	Complejo citoplasmático que media la traslocación de polipéptidos a través del retículo endoplasmático	Comienzo muy agudo y grave, afección muscular (miopatía necrosante), cardíaca y disfagia; escasa afección pulmonar
Anti-Mi-2	Helicasa nuclear	5-14	Helicasa nuclear con función reguladora de la transcripción. Forma parte del complejo NuRD	Comienzo agudo y leve; lesiones cutáneas (DM); poca afección pulmonar
Anti-p155	Factor de transcripción 1 γ de la diferenciación celular	20 en DM	Transcripción nuclear +	DM asociado a cáncer Formas juveniles de DM
Anti-CADM-140	Proteína 140 kDa	50 en DMA	Desconocida	Específico de DMA
Anti-PMS1	Enzima reparadora ADN	< 5		

DM: dermatomiositis; DMA: dermatomiositis amiopática.

TABLA 4.2

Autoanticuerpos asociados en las miositis inflamatorias idiopáticas (MII)

Autoanticuerpo asociado a miositis	Antígeno	Frecuencia (%)	Fenotipo clínico
Anti-U1RNP	U1RNP nuclear (proteínas A 34 kDa, C 22 kDa y 70 kDa)	10	Síndrome de solapamiento: miositis-EMTC
Anti-PM/Scl	Complejo nucleolar (11-16 proteínas) con función exorribonucleasa durante procesamiento del ARN	5-10	Síndrome de solapamiento: miositis-esclerodermia
Anti-SSA (Ro60/Ro52)		10-25	SS (80-95%), LES (25-60%)
Anti-Ro52	Ubiquitinación	58-70	Miositis asociada a anti-sintetasas y, en menor porcentaje, a anti-SRP
Anti-Ku	Subunidad reguladora	10-25	Síndrome de solapamiento: miositis/ADN-PK (70/80 kDa) y esclerodermia, 1-7% en MII

EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; LES: lupus eritematoso sistémico; SS: síndrome de Sjögren.

Autoanticuerpos anti-partículas de reconocimiento de señal (anti-SRP)

El patrón de fluorescencia es granular difuso citoplasmático.

Autoanticuerpos anti-Mi-2

Se corresponden con un patrón punteado fino nuclear, que no tiñe nucléolos ni placas de cromatina.

Autoanticuerpos en dermatomiositis clínicamente amiópática (anti-CADM) y autoanticuerpos anti-p-155

Dan lugar a un patrón citoplasmático. Hasta la fecha, no se han desarrollado ensayos comerciales específicos para su detección.

Autoanticuerpos anti-PM-Scl

El patrón de IFI correspondiente es nuclear típico (pero no específico), con tinción homogénea intensa de nucléolos y homogéneo fino débil de nucleoplasma.

Autoanticuerpos anti-Ku

Se corresponden con un patrón nuclear moteado fino con tinción de nucléolos.

Autoanticuerpos anti-U1 RNP

Presentan un patrón moteado grueso en núcleos en interfase sin tinción nucleolar y tinción granular intensa en el mixoplasma (zona próxima al núcleo) en células en metafase (tinción típica del *spliceosome*).

Autoanticuerpos anti-proteasoma

El patrón de fluorescencia en HEp-2 es inespecífico. La tipificación de la especificidad se realiza por inmunodetección con complejos proteasoma 20S purificado nativo o recombinante. En la mayoría de los laboratorios de autoinmunidad no se determinan de rutina.

Autoanticuerpos anti-Ro/SS-A

Presentan un patrón granular fino en el nucleoplasma con o sin tinción nucleolar y, con frecuencia, tinción fina granular en el citoplasma, aunque en ocasiones la fluorescencia es negativa, por lo que, en estos casos, sería recomendada el uso de células trasfectadas y/o ensayos específicos.

Tipificación de la especificidad

Métodos de rutina clínica diagnóstica

Utilizan como sustrato Ag nativos purificados o recombinantes. Los métodos más empleados son el ELISA y los ensayos de inmunotransferencia (IT) como, por ejemplo, el Dot Blot.

Métodos especializados

Incluyen la electroforesis de proteínas más IT y la radioinmunoprecipitación. Esta técnica se basa en la inmunoprecipitación de ARN y proteínas presentes en extractos celulares y marcados, respectivamente, con ^{32}P y ^{35}S . Es un método sensible y específico usado principalmente en investigación y que, en la práctica clínica, solo está disponible en laboratorios altamente especializados.

VALORES OBJETIVOS Y VALOR CLÍNICO DE LOS ANTICUERPOS

La frecuencia y las asociaciones clínicas de los auto-Ac específicos y asociados a miositis se indican respectivamente en las tablas 4.1 y 4.2.

Anticuerpos anti-aminoacil tRNA sintetasas (anti-ARS)

Su frecuencia en las MII es variable según las series y va en aumento con la mejora de la sensibilidad de los métodos de detección. Se estima que se presentan en el 20-30% del total de las MII, aumentando hasta un 60-80% en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Los pacientes con auto-Ac anti-ARS tienen una mayor frecuencia de EPI (95%) respecto a los pacientes negativos (40%). En estos cuadros de afectación pulmonar, estos auto-Ac predicen una mejor respuesta inicial al tratamiento con esteroides, aunque se asocian con una mayor tasa de recidivas. Pueden incluso anteceder a la aparición de miopatía. La presencia de auto-Ac anti-ARS define un grupo de pacientes con características clínicas comunes (miositis, EPI, manos de mecánico, artritis no erosiva, fenómeno de Raynaud y fiebre) que conforman un síndrome denominado anti-sintetasa.

Autoanticuerpos anti-Jo1 (histidil-tRNA sintetasa)

Valor diagnóstico: marcador de PM (35%), DM (13%) y miositis en el síndrome de solapamiento miositis-esclerodermia (40%). En las MII, presentan una especificidad del 100% y una sensibilidad del 25-30%.

La incidencia de los auto-Ac anti-Jo-1 en pacientes con EPI llega a ser de un 60%. En el 60% de los pacientes con anti-Jo1, también está presente el auto-Ac anti-Ro/SS-A de 52 kDa. El tratamiento con D-penicilamina puede inducir PM anti-Jo1 positivas.

Valor pronóstico: se asocian a un curso clínico severo y peor pronóstico. La asociación con anti-Ro/SS-A de 52 kDa predispone a una EPI más severa con peor respuesta al tratamiento. El título de auto-Ac fluctúa con la actividad de la enfermedad y puede desaparecer con el tratamiento.

Autoanticuerpos anti-PL-7 (treonil tRNA sintetasa)

Valor diagnóstico: marcador de MII, PM/DM y síndrome anti-sintetasa. La sensibilidad es muy baja, pues aparece en un 2-3% de las MII.

Autoanticuerpos anti-PL-12 (alanil tRNA sintetasa)

Valor diagnóstico: marcador de MII, PM/DM y síndrome anti-sintetasa. La sensibilidad es también muy baja (2-3% de las MII).

Autoanticuerpos anti-EJ (glicil tRNA sintetasa) y anti-OJ (isoleucil tRNA sintetasa)

Valor diagnóstico: marcadores de MII, PM/DM y síndrome anti-sintetasa. Muy baja sensibilidad (aparece en menos del 3% de las MII).

Autoanticuerpos anti-SRP

Valor diagnóstico: marcador de PM. Baja sensibilidad (5-10%) y especificidad del 100%. Es un marcador diagnóstico diferencial pues su presencia define un grupo clínico homogéneo de pacientes denominado síndrome anti-SRP. Este síndrome se caracteriza por miositis severa de instauración aguda y discapacitante, con escasa afectación de pulmón, piel y articulaciones. Histológicamente se trata de una miopatía necrosante. Estos enfermos son resistentes al tratamiento con esteroides.

Autoanticuerpos anti-Mi-2

Valor diagnóstico: marcador de MII con sensibilidad del 4-18%. Aparecen fundamentalmente en pacientes con DM (15-20%), incluyendo formas juveniles. Muy específico (95%). No se ha encontrado asociado a otros auto-Ac. Raramente detectado en PM (<1%).

Valor pronóstico: son marcadores de buen pronóstico y se asocian a escasa afectación pulmonar.

Autoanticuerpos anti-CADM

Valor diagnóstico: los autoAc anti-CADM parecen ser útiles como un nuevo marcador serológico para un subtipo de miositis y formas agudas de alveolitis intersticial idiopática. Presentan una sensibilidad del 69% y especificidad del 99,6%. En las formas rápidamente progresivas, la sensibilidad y especificidad son del 82 y el 97%, respectivamente.

Autoanticuerpos anti-p155

Valor diagnóstico: son el mejor marcador serológico de DM asociada a cáncer. Su valor predictivo positivo es del 66% y el negativo del 92%, por lo que su ausencia prácticamente excluye la presencia de una neoplasia asociada. También aparecen en formas juveniles de DM.

Autoanticuerpos anti-PM/Scl

Valor diagnóstico: es un marcador de enfermedad del tejido conectivo con miositis y síntomas de esclerodermia (ES). Son detectados en un 24% de pacientes con síndrome de solapamiento miositis/esclerodermia, en un 8-12% con PM, en un 13% con DM y en un 1-16% de ES. Puede aparecer en combinación con otros marcadores de MII o ES.

Valor pronóstico: son marcadores de buen pronóstico. La artritis y el fenómeno de Raynaud son las manifestaciones más frecuentes, con escasa afectación cardíaca y renal.

Autoanticuerpos anti-Ku

Relevancia clínica: se detectan en el 5-25% de los pacientes con síndrome de solapamiento miositis/esclerodermia y en el 1-7% de los pacientes con MII. También se detectan en lupus eritematoso sistémico (LES) (5-10%), hipertensión pulmonar primaria (23%), síndrome de Sjögren (SS) (20%) y, con menor frecuencia, en otras conectivopatías.

Autoanticuerpos anti-U1RNP

Relevancia clínica: estos auto-Ac se consideran criterio diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). Sin embargo, también están presentes en un 4-30% de pacientes con síndrome de solapamiento miositis/esclerodermia, en un 10% de pacientes con ES y afección pulmonar y articular y en un 10-30% de pacientes con LES.

Autoanticuerpos anti-proteasoma

Relevancia clínica: inespecífico. Es el auto-Ac más frecuente detectado en las miositis autoinmunes (60%). No se ha definido su utilidad en el diagnóstico diferencial de las miositis.

Autoanticuerpos anti-Ro/SS-A

Relevancia clínica: es un marcador diagnóstico y se considera criterio de clasificación para el SS (80-96%). También está presente en pacientes con LES (25-60%), lupus neonatal (90%), artritis reumatoide (AR) (5-8%) y ES (9%). Los auto-Ac anti-Ro/SS-A de 52 kDa se detectan en MII asociados a auto-Ac anti-ARS (70%) y anti-SRP (43%). La reactividad anti-Ro/SS-A de 52 kDa aislada no es específica de enfermedad, pero puede ser de importancia en pacientes con MII por su asociación con una respuesta favorable a los esteroides.

Autoanticuerpos anti-PMS1

Relevancia clínica: alta especificidad para miositis, pero se detecta con baja frecuencia (7-8%). No se han desarrollado ensayos comerciales específicos de diagnóstico.

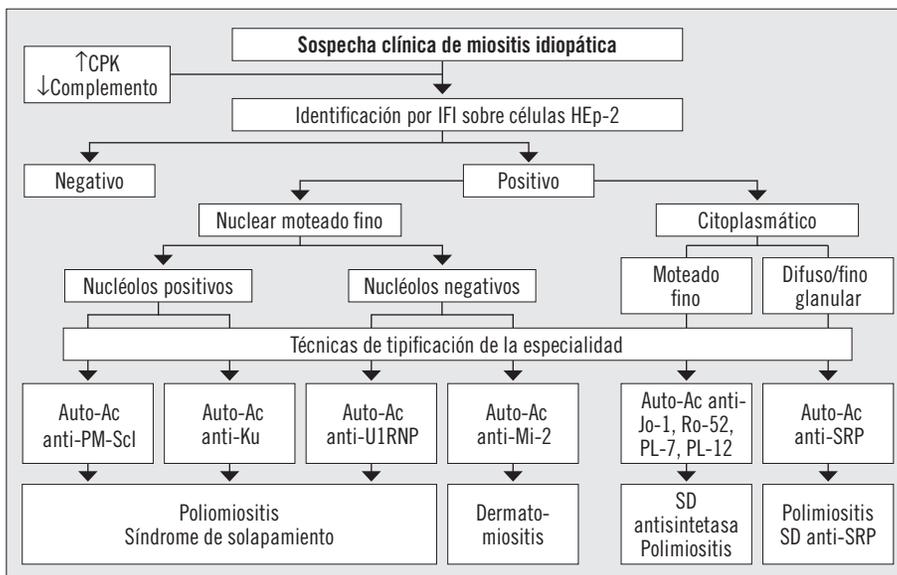
LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS

No hay consenso respecto a los criterios diagnósticos de MII. El diagnóstico se realiza por exclusión tras descartar otro tipo de miopatías infecciosas, metabólicas o distróficas. Clásicamente se incluyen hallazgos clínicos y de laboratorio (especialmente valores elevados de creatinfosfocinasa), electromiográficos/resonancia magnética e histopatológicos. En 1997, Targoff et al. propusieron la presencia de AEM como un criterio adicional, aunque con la limitación de la baja sensibilidad, puesto que los resultados negativos no excluyen el diagnóstico. Se desconoce la evolución natural de estos auto-Ac en los cuadros clínicos.

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

Síndromes de solapamiento

Las MII se pueden asociar a otras enfermedades del tejido conectivo, especialmente LES, ES, AR y EMTC. Dalakas define «solapamiento» como la presencia de signos en común con otras enfermedades, mientras que «asociación» denota coexistencia de enfermedades



Algoritmo diagnóstico para el estudio de autoanticuerpos (auto-Ac) en las miositis autoinmunes. CPK: creatinfosfocinasa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; SD: síndrome.

diferentes; DM se asocia o solapa con ES y EMTC, y PM —aunque se puede asociar con todas las enfermedades del tejido conectivo— no se solapa con ninguna enfermedad.

Neoplasias

Las DM se asocian fundamentalmente a cáncer en aproximadamente un 25% de los pacientes. Este comportamiento paraneoplásico es menos evidente en las PM. En general, la presencia de AEM y AAM y de EPI se asocia a una menor incidencia de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Conrad K, Schöbler W, Hiepe F, Fritzler M. Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases. 2nd ed. Lengerich: PABST Science Publishers; 2007.
- Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362:971-82.
- Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:607-12.
- Mimori T, Imura Y, Nnakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:523-9.
- Rönnelid J, Barbasso Helmers S, Storfors H, Grip K, Rönnblom L, Franck-Larsson K, et al. Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev*. 2009;9:58-61.
- Schulte-Pelkum J, Fritzler MJ, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev*. 2009;8:632-7.
- Targoff IN, Miller FN, Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9:527-35.
- Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, Martínez MA, Martínez-Gómez X, Palou E, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibodies in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:47-52.

5

ARTRITIS REUMATOIDE Y ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

ODETTE VIÑAS I GOMIS^a ■ ANTONIO FERNÁNDEZ SUÁREZ^b

ARTRITIS REUMATOIDE

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 0,5-2% de la población mundial, preferentemente a mujeres en una proporción de 3 a 1. De etiología desconocida, ataca la membrana sinovial de las articulaciones, causando destrucción articular progresiva, incapacidad funcional significativa y alteración de la calidad de vida a largo plazo. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, desde formas leves hasta formas altamente agresivas, pudiendo desarrollarse en intervalos de tiempo muy diversos. En la actualidad no tiene curación, por lo que el objetivo del tratamiento es conseguir la remisión clínica mediante la supresión del proceso inflamatorio. La instauración precoz de un tratamiento adecuado mejora el desenlace de la enfermedad, lo cual hace imprescindible asegurar su diagnóstico temprano. La falta de sensibilidad de los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1987 para detectar la enfermedad en estadios tempranos impulsó una iniciativa de colaboración ACR-EULAR (European League Against Rheumatism) con la finalidad de establecer nuevos criterios que permitieran identificar, entre pacientes con sinovitis inflamatoria indiferenciada, los que tienen alto riesgo de enfermedad persistente y/o erosiva. En los nuevos criterios propuestos en 2010, la

clasificación de AR definitiva se basa en la presencia confirmada de sinovitis en al menos una articulación; ausencia de un diagnóstico alternativo que explique mejor la sinovitis, y consecución de una puntuación igual o mayor de 6 (de un máximo de 10) en 4 apartados: *a*) número y sitio de las articulaciones implicadas (0-5); *b*) anomalía serológica que, a diferencia de los criterios del 1987, incluye los anticuerpos anti-péptido/proteína citrulinados (ACPA, *anti-citrullinated protein/peptide antibody*) además del factor reumatoide (FR) (0-3); *c*) respuesta de fase aguda elevada (0-1), y *d*) duración de los síntomas (0-1).

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial y métodos recomendables de detección

Factor reumatoide

El diagnóstico de la AR ha estado ligado clásicamente a la determinación del FR, anticuerpo (Ac) dirigido contra el fragmento Fc de la región constante de la cadena pesada de la inmunoglobulina (Ig) tipo IgG. Con una prevalencia en AR del 70 al 90%, es el marcador más ampliamente utilizado a pesar de su falta de especificidad (otras enfermedades autoinmunes, infecciones bacterianas, virales, parasitosis, cirrosis). Se observa alta prevalencia en el síndrome de Sjögren (SS) (60-80%) y en las crioglobulinemias mixtas tipo II y III, con frecuencia asociadas a infección por el

^aServei d'Immunologia, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España

^bÀrea de Biotecnologia, Hospital Alto Guadalquivir, Andújar, Jaén, España

virus de la hepatitis C (VHC). Los pacientes con AR y la mayoría de pacientes con SS presentan elevaciones sostenidas de FR policlona, mientras que los pacientes con enfermedad linfoproliferativa y crioglobulinemia mixta de tipo II, así como un pequeño porcentaje de pacientes con SS pueden tener FR monoclonal circulante en sangre. Por último, un 10% de individuos sanos presenta FR positivo, prevalencia que aumenta con la edad.

Tradicionalmente, el FR se ha determinado mediante técnicas semicuantitativas de aglutinación que detectan el isotipo IgM (aunque con baja sensibilidad). Actualmente estas técnicas se están sustituyendo por la nefelometría y la turbidimetría, debido a su mayor sensibilidad y a la posibilidad de detección, cuantificación y estandarización. El FR más utilizado con finalidad clínica es el del isotipo IgM, pero diversos estudios han sugerido que un incremento combinado de FR IgM e IgA se encuentra casi exclusivamente en la AR.

Anticuerpo anti-proteína/péptido citrulinados

Los Ac con mayor especificidad para la AR son los que reconocen epítomos que contienen citrulina, y que se denominan en conjunto ACPA. Existe un alto grado de reacción cruzada entre los ACPA anti-proteína y los ACPA anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), pero el grado de reacción cruzada es variable y no es absoluto.

Anticuerpo anti-factor perinuclear. Fueron descritos por primera vez en 1964. Los Ac anti-factor perinuclear (APF) aparecían hasta en el 90% de los pacientes con AR establecida mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células de la mucosa oral, mostrando una especificidad global que oscilaba del 73 al 99%.

Anticuerpo antiqueratina. Posteriormente (1979) se describieron los Ac antiqueratina (AKA) —altamente específicos de AR (88-99%) y con una sensibilidad por IFI sobre esófago de rata como sustrato del 36 al 59%— observándose un patrón característico de líneas paralelas en la capa córnea. A pesar de su elevada especificidad, estos Ac y los APF nunca fueron ampliamente utilizados debido a la dificultad de estandarización de los sustratos y a la posible

variabilidad en la interpretación y valoración de los patrones de IFI.

Anticuerpo antifilagrina. En 1993 se identificó que el antígeno (Ag) diana de los AKA era la filagrina modificada postraducción mediante la citrulinización de residuos de arginina. Estudios posteriores demostraron que los APF, los AKA y la antifilagrina tenían prácticamente la misma especificidad antigénica, ya que el Ag diana de los APF es la profilagrina: la molécula precursora de la filagrina.

Anticuerpo anticitrulina y anti-péptido citrulinado cíclico. En 1999 se descubrió que las anteriores especificidades de Ac reconocen secuencias peptídicas que contienen residuos citrulinados. De hecho, parte de los residuos de arginina de estas proteínas diana pasan a ser citrulina mediante la acción del enzima peptidilarginina deiminasa. Más recientemente, a raíz de estudios con péptidos sintéticos que incluían una o varias moléculas de citrulina, se identificó un péptido cíclico citrulinado con el que se confeccionó el primer ensayo de ELISA «CCP de primera generación» que cambió el panorama del diagnóstico de la AR debido a la buena sensibilidad y a la excelente especificidad de los resultados. Posteriormente han ido desarrollándose nuevas generaciones de ensayos CCP —la segunda, la más ampliamente utilizada, y la tercera— así como otros Ag diana útiles para determinar Ac anticitrulina específicos de AR (p. ej., vimentina citrulinada o Ag Sa). La especificidad de los test CCP de segunda generación en el diagnóstico de la AR es aproximadamente del 95%.

Valor clínico de los anticuerpos

Valor diagnóstico y valores objetivos

Los únicos autoanticuerpos (auto-Ac) considerados en el apartado de anormalidades serológicas de los criterios de 2010 son el FR y los ACPA. La puntuación en este apartado requiere la presencia de al menos uno de los 2 Ac y su valor depende de los detectados respecto al valor límite alto de normalidad (VLAN) establecido para cada laboratorio y ensayo. Así, los valores positivos por debajo de 3 veces el VLAN puntúan como 2, mientras que los altos positivos (> 3 veces el VLAN) puntúan como 3; la máxima puntuación en este apartado. Cuando la información

del FR solo está disponible de manera cualitativa, los pacientes con FR positivo deben ser cuantificados como bajos positivos.

La sensibilidad de las pruebas de enzimoimmunoanálisis (ELISA) para ACPA es similar a la del FR IgM (55-80%) pero su especificidad es más alta (rango de 90-96%), lo que contribuye a que los ACPA sean muy útiles en el diagnóstico diferencial de la fase inicial de AR: sobre todo en la capacidad para distinguir entre AR, SS primario o lupus eritematoso sistémico (LES).

Los ACPA también se detectan en una proporción significativa de pacientes con diagnóstico de reumatismo palindrómico (RP). El RP es un síndrome clínico que se caracteriza por ataques agudos de artritis autolimitados y de corta duración, que afecta habitualmente a una sola articulación, sin otros cambios clínicos ni radiográficos. Algunos de estos pacientes acaban desarrollando alguna enfermedad autoinmune sistémica, principalmente AR.

La mayoría de los resultados falsos positivos detectados con los test ACPA se observan en pacientes con infecciones virales pero, a diferencia del FR, rara vez muestran falsos positivos en pacientes con infecciones por VHC.

Valor pronóstico

Tanto la presencia de FR como la de los ACPA es predictiva de un curso clínico más agresivo y destructivo. Sin embargo, los ACPA pueden predecir más eficazmente la enfermedad erosiva que el FR. La presencia de ACPA en sujetos sanos y en pacientes con poliartritis indiferenciada de inicio predice con alta probabilidad el futuro desarrollo de AR (riesgo relativo de 25 y 28 respectivamente).

Pruebas complementarias útiles para el diagnóstico

Otros autoanticuerpos

En general, la utilidad diagnóstica y pronóstica del resto de auto-Ac en la AR es escasa. Los pacientes con AR pueden presentar muchos otros auto-Ac que

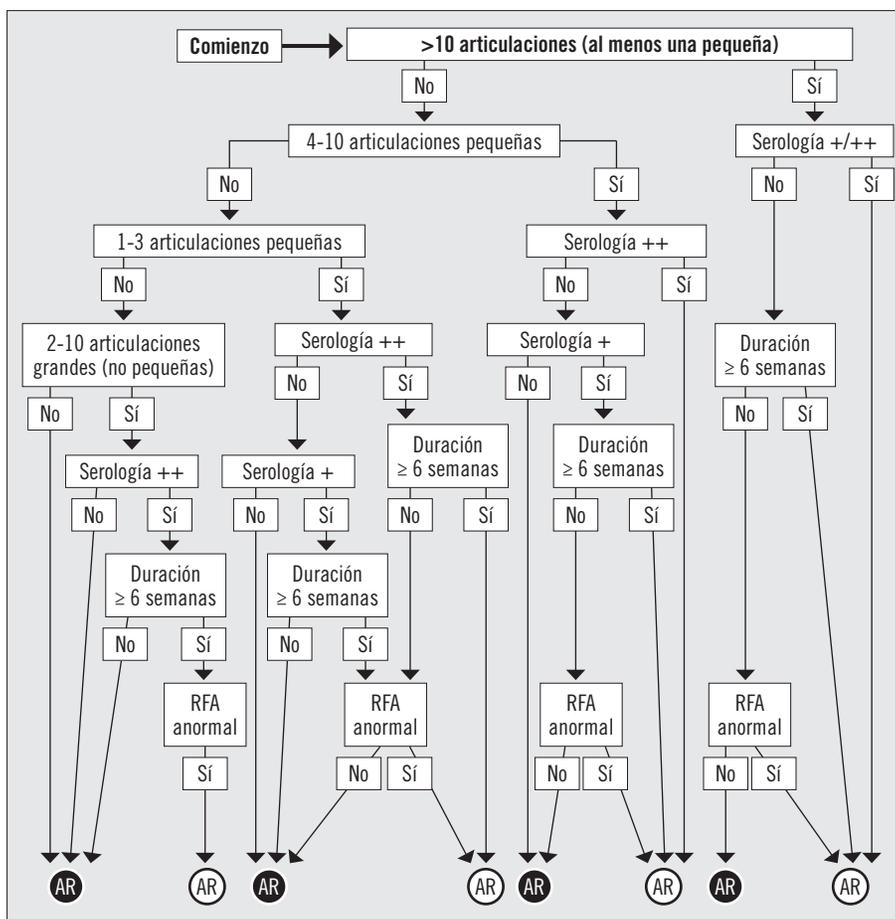
no son específicos de la enfermedad, como los anticuerpos antinucleares (ANA), anticartilago (p. ej., los anticólageno tipo II), anticardiolipina (aCL), anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), anti-glucosa-6-fosfato isomerasa y anti-calpastatina. Cabe mencionar la especificidad A2/RA-33, proteína A2, componente del complejo de ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares, implicado en el procesamiento y transporte del ARN mensajero. En AR, estos auto-Ac se detectan en un 30-40% de los pacientes pero también en un 20-30% de los pacientes con LES y en un 40% de pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo. Es importante destacar también la posible inducción de anticuerpos anti-ADN de doble cadena, infrecuentes en la AR, pero que pueden aparecer tras el tratamiento con fármacos anti-factor de necrosis tumoral.

Factores genéticos

Aunque no se usen en la práctica clínica diaria, determinados factores genéticos se asocian al riesgo de padecer AR. Uno de ellos es el epítipo compartido de la cadena β de la molécula HLA-DR y, en particular, algunos subtipos de HLA-DRB1*01, *04 y *10. La presencia conjunta de ACPA y el epítipo compartido eleva significativamente el riesgo de desarrollar la enfermedad (riesgo relativo de 67). Estudios recientes describen una alta especificidad encontrada antes del inicio de la enfermedad para el epítipo compartido, el FR, los ACPA y diversos polimorfismos en la enzima PTPN22. La determinación de los ACPA en el inicio de la enfermedad asociada a estos factores genéticos y a determinados hábitos de vida (entre los que destaca el tabaquismo) puede utilizarse como una medida compleja de la evolución y pronóstico de la AR.

Reactantes de fase aguda

La cuantificación de la proteína C reactiva y/o de la velocidad de sedimentación globular (VSG) están incluidas dentro del apartado de respuesta de fase aguda elevada en los criterios de 2010 establecidos para la AR.



Algoritmo diagnóstico de artritis reumatoide (AR). Algoritmo según los nuevos criterios de 2010 para la clasificación de AR definitiva (círculos blancos) o para excluir su presencia (círculos negros). Respuesta de fase aguda (RFA); serología +: positivo bajo para factor reumatoide (FR) o para anticuerpos anti-proteína/péptido citrulinado (ACPA); serología ++: positivo alto para FR o ACPA; serología +/++: serología tanto + como ++. (Adaptado de Aletaha et al., 2010.)

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Introducción

El término artritis idiopática juvenil (AIJ) incluye todas las formas de artropatía de causa desconocida que comienzan antes de los 16 años y persisten durante más de 6 semanas. Su prevalencia en menores de 16 años es de 1-4/1.000. El grado de morbilidad asociado a

la AIJ puede ser significativo. Estudios de seguimiento muestran que la actividad inflamatoria y las complicaciones pueden persistir a largo plazo, con lo que la capacidad funcional, el crecimiento y la calidad de vida de los pacientes pueden quedar afectados. Si no se aplica el tratamiento adecuado, el 50% de los pacientes siguen con artritis activa a los 10 años de evolución por lo que un diagnóstico rápido y temprano es de gran

importancia. Bajo la denominación fenotípica de AIJ se agrupan un heterogéneo conjunto de 7 subtipos definidos por la International League of Associations for Rheumatology:

- Artritis sistémica (10%).
- Oligoartritis (50%, en Europa y Estados Unidos).
- Poliartritis con FR negativo (15-20%).
- Poliartritis con FR positivo (< 5%).
- Artritis psoriásica (5%).
- Artritis con entesitis (10%).
- Artritis indiferenciada (pacientes que no cumplen los criterios de un grupo anterior o cumplen criterios de más de una categoría).

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial

La heterogeneidad de este grupo de enfermedades, así como las dudas que todavía supone la clasificación actualmente establecida, complica de forma notable el diagnóstico diferencial. Además, no hay una prueba diagnóstica (ni de laboratorio ni radiológica) patognomónica de la AIJ. El diagnóstico se realiza por exclusión y diagnóstico diferencial con otras enfermedades. No obstante, la presencia o ausencia de FR o de ANA define los siguientes 3 subtipos de los 7 establecidos:

- Oligoartritis: en la que los ANA son usualmente positivos.
- Poliartritis con FR negativo: grupo heterogéneo en el que se pueden distinguir 3 entidades clínicas:
 - Poliartritis con ANA positivos.
 - Sinovitis simétrica prolífica con VSG alta y ANA usualmente negativos.
 - Sinovitis seca con VSG normal y ANA negativos.
- Poliartritis con FR IgM positivo: clínicamente similar a la AR de adultos con FR positivo.

Métodos recomendables de detección

Para la detección de los ANA, el método de elección es la IFI puesto que —a pesar de las ventajas de las técnicas de ELISA (alta reproducibilidad, bajo coste y menor esfuerzo en su determinación)— se ha descrito

que presentan baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la AIJ.

Valor pronóstico

Un resultado positivo para ANA constituye un factor de riesgo de desarrollar uveítis en los pacientes con los subtipos oligoartritis (70-80% positivos en pacientes con uveítis), poliartritis con FR negativo y artritis psoriásica. Cualquier paciente con oligoartritis o artritis de inicio reciente, con FR negativo y ANA positivo debería acudir al oftalmólogo cada 3 meses.

Pruebas complementarias útiles para el diagnóstico

Otros autoanticuerpos

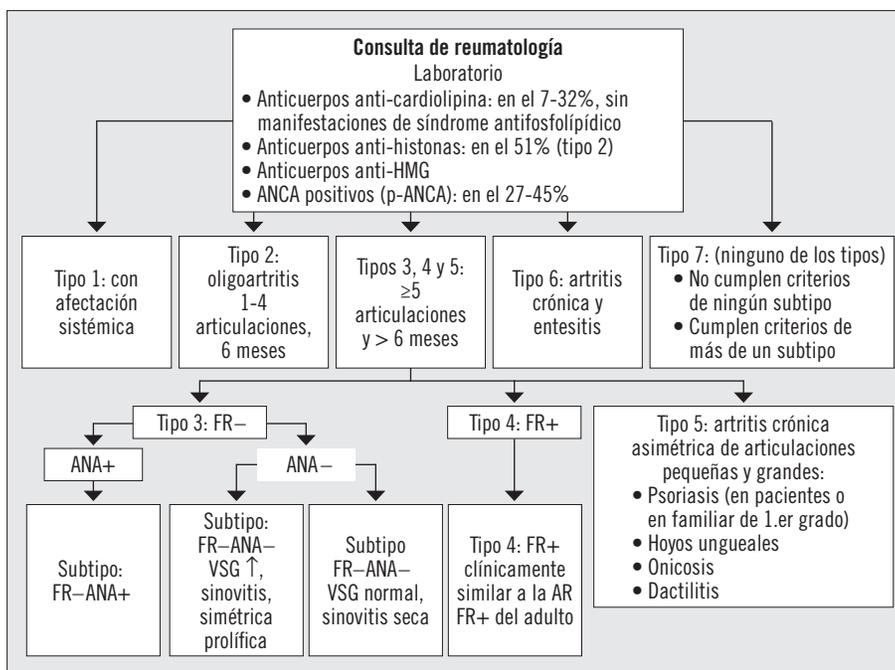
En el subtipo de oligoartritis con ANA positivos, hasta el 51% de los pacientes presentan Ac anti-histonas. Dentro de los pacientes con AIJ, se ha descrito que la presencia de ANA está asociada con la especificidad nuclear anti-HMG o proteínas del grupo de alta movilidad.

Los ACPA son negativos en la mayoría de los casos teniendo una sensibilidad total en la AIJ del 2-5%. Sin embargo, en el subtipo de poliartritis con FR positivo, la sensibilidad de los ACPA es más alta que en los otros grupos (10-20%) y su presencia se correlaciona con la de erosiones articulares.

Los aCL se detectan en la AIJ con una sensibilidad variable (7-32%), normalmente a títulos bajos y sin asociación con las manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolipídico. Por otra parte, los ANCA se presentan con una sensibilidad del 27-45%, generalmente como p-ANCA (ANCA con patrón perinuclear).

Factores genéticos

Distintos alelos y haplotipos de HLA están asociados con la susceptibilidad para presentar los diferentes subtipos de AIJ. Hay una alta prevalencia del alelo HLA DRB1*0801 en los pacientes que presentan poliartritis con FR negativo. El haplotipo DRB1*13, DQB1*0301 está fuertemente asociado con uveítis. La artritis con entesitis se asocia a HLA-B27 o a historia familiar en primer grado con afectación asociada a HLA-B27.



Algoritmo diagnóstico de artritis idiopática juvenil. El presente algoritmo representa en formato gráfico la información contenida en el texto. Los números que encabezan cada tipo se refieren a los apartados que figuran en este texto, pero no hacen referencia a una clasificación oficial. La descripción y clasificación de los tipos de AIJ no está en la actualidad ni bien definida ni acordada en foros internacionales de expertos. Este algoritmo representa una aproximación didáctica de la clasificación de la AIJ, teniendo en cuenta el grado de conocimiento actual y las dificultades en clasificar y agrupar entidades que en un futuro pudieran ser consideradas con diferente origen. ANA: anticuerpos antinucleares; AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; HMG: *high mobility group* (proteínas del grupo de alta movilidad); VSG: velocidad de sedimentación globular.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-8.
- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:845-51.
- Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R, Villalta D. Analytical and diagnostic characteristics of the 2nd- and 3rd-generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins. *Clin Chem.* 2007;53:1527-33.
- Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:246-53.
- Falcini F, Cimaz R. Juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:415-9.
- Munro J, Brun S, Rawlin M, Webster P, Grimmer-Sommers K, Jasper A, et al. Clinical guideline for the diagnosis and management

- of juvenile idiopathic arthritis. South Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners; 2009.
- Rantapää-Dahlqvist S. What happens before the onset of rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:272-8.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW 2nd, Frew AJ, Weyand CM, editors. *Clinical Immunology. Principles and Practice.* 3rd ed Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 789-99.
- Salvador G, Gomez A, Viñas O, Ercilla G, Canete JD, Muñoz-Gomez J, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatic arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:972-5.
- Suwannalai P, Trouw LA, Toes REM, Huizinga TW. Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in early rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012;22:15-20.

6

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

CONCEPCIÓN GONZÁLEZ RODRÍGUEZ^a ■
DORA PASCUAL-SALCEDO^b

INTRODUCCIÓN

En 1983, Hughes introdujo el término síndrome antifosfolipídico (SAF) para caracterizar a un grupo de pacientes con trombosis y/o complicaciones repetidas de los embarazos que además tenían anticuerpos antifosfolípidos (aFL) circulantes. Desde entonces, la presencia de aFL en plasma se considera un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, aunque su presencia no es suficiente para clasificar a un paciente de SAF. Los criterios de clasificación del síndrome fueron establecidos en Sapporo (1999), actualizados en Sydney (2004) y publicados en 2006. Estos criterios incluyen: trombosis arteriales o venosas, morbilidad en el embarazo y presencia de aFL. Las manifestaciones clínicas son relativamente comunes a varias patologías, por lo que la presencia de aFL en suero/plasma es básica para definir el síndrome en un paciente determinado.

ANTICUERPOS RELEVANTES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los aFL más relevantes para el diagnóstico diferencial del SAF son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y los anticuerpos anti- β_2 glucoproteína I (a β_2 GPI).

Indicaciones clínicas para la determinación de anticuerpos antifosfolípidos

Debe limitarse a aquellos pacientes que tengan una probabilidad significativa de padecer un SAF. La necesidad

de la investigación del perfil de aFL puede graduarse en función de las características clínicas del paciente en:

- Probabilidad elevada:
 - Tromboembolismo venoso profundo no provocado y trombosis arteriales (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, etc.) inexplicadas en pacientes jóvenes (< 50 años de edad).
 - Trombosis de localización inusual.
 - Pérdidas tardías de embarazo (\geq 10 semanas de gestación).
 - Cualquier trombosis y/o morbilidad en el embarazo en pacientes con enfermedades autoinmunes.
 - Pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES) (35%), aún en ausencia de manifestaciones clínicas sugestivas de SAF.
- Probabilidad moderada:
 - Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) alargado en individuos asintomáticos.
 - Pérdidas de embarazo espontáneas, tempranas y recurrentes (< 10 semanas de gestación), uno o más nacimientos prematuros de un feto morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación por eclampsia, preeclampsia severa o insuficiencia placentaria y en la eclampsia o preeclampsia severa especialmente cuando comienza temprano y se acompaña de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (síndrome de HELLP).
 - Tromboembolismo venoso provocado en pacientes jóvenes.

^aLaboratorio de Autoinmunidad, Unidad de Gestión Clínica de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^bUnidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

- Probabilidad baja:
 - Tromboembolismo venoso o arterial en pacientes mayores de 50 años en los que no se detecten otros factores desencadenantes.

También sería conveniente investigar la presencia de SAF, mediante el análisis de aFL, en pacientes con las siguientes manifestaciones clínicas, no definitorias de clasificación de SAF (especialmente si se asocian a manifestaciones autoinmunes):

- *Livedo reticularis*/Raynaud.
- Trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune.
- Necrosis epidérmicas cutáneas no explicables por otras causas.
- Cuadro de esclerosis múltiple atípica (seudoesclerosis del SAF).
- Necrosis ósea avascular de causa no filiada.
- Nefropatía.
- Vegetaciones valvulares cardíacas.
- Hemorragia alveolar difusa.

Determinación de anticuerpos antifosfolípidos

- Presencia de AL en plasma.
- Presencia de aCL-dependientes de β_2 GPI en suero o plasma de inmunoglobulinas (Ig) — isotipo IgG y/o IgM— valorables a título medio/alto: > 40 GPL aCL IgG; > 40 MPL aCL IgM o > percentil 99 para ambos isotipos.
- Concentraciones de $a\beta_2$ GPI en suero o plasma de isotipo IgG y/o IgM. Valorables a título medio/alto: > percentil 99.

Un resultado positivo debe ser confirmado a las 12 semanas. Se debe evitar la clasificación del síndrome cuando el intervalo es menor de 12 semanas (ausencia de confirmación) o cuando transcurren más de 5 años entre la presencia de aFL y las manifestaciones clínicas.

En un paciente con sospecha clínica de SAF es aconsejable llevar a cabo un estudio de AL, aCL y $a\beta_2$ GPI. Los pacientes pueden ser positivos en uno o varios de ellos. A las 12 semanas, una vez que los anticuerpos están identificados y confirmados, no es necesario repetir todos los ensayos en cada visita (p. ej., si el suero de un paciente reacciona en el ensayo de aCL y de $a\beta_2$ GPI no es necesario realizar las 2 determinaciones en las visitas sucesivas).

En determinadas circunstancias (sospecha elevada de SAF con AL, aCL y/o $a\beta_2$ GPI negativos o dudosos) se puede investigar la presencia de anticuerpos antiprotrombina

unida a fosfatidilserina (aPT/PS) u otros aFL asociados al SAF. Aunque no están incluidos en los criterios diagnósticos de SAF, los aPT/PS se asocian estrechamente a trombosis y su presencia se correlaciona con el AL. Se podría considerar un probable SAF cuando se demostrara en los pacientes la presencia de uno de estos anticuerpos a concentraciones moderadas/altas y mantenidas tras 12 semanas o más.

MÉTODOS RECOMENDABLES DE DETECCIÓN

- Presencia de AL: incluyendo el tiempo parcial de tromboplastina activado y el test de veneno de la víbora de Russell según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
- Concentraciones de aCL: enzimoimmunoanálisis (ELISA) estandarizado, dependiente de $a\beta_2$ GPI.
- Valores de $a\beta_2$ GPI: ELISA estandarizado.
- Concentraciones de aPT/PS: ELISA.

VALORES OBJETIVOS

Sensibilidad: AL 45-75%, aCL 85-90% y $a\beta_2$ GPI 60-75%

Especificidad: variable, dependiendo de los diferentes estudios y grupos control estudiados. En general, la especificidad del AL y de los $a\beta_2$ GPI se sitúa alrededor del 80% y es superior a la de los aCL (alrededor del 60%).

VALOR CLÍNICO DE LOS ANTICUERPOS

Valor diagnóstico

La presencia de AL y/o aCL (> 40 GPL/MPL) y/o $a\beta_2$ GPI (IgG/IgM medio-alto) puede indicar presencia de SAF cuando se asocia a uno de los siguientes criterios clínicos:

- Trombosis vasculares: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso.
- Morbilidad en el embarazo.
- Una o más muertes fetales inexplicadas (feto normal \geq 10 semanas de gestación).
- Uno o más nacimientos prematuros de un feto morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación por:
 - Eclampsia o preeclampsia severa.
 - Insuficiencia placentaria.
- Tres o más abortos inexplicables, espontáneos y consecutivos antes de la semana 10 de gestación.

En la interpretación de los resultados analíticos para el diagnóstico de SAF hay que considerar las siguientes situaciones:

- Un resultado positivo de AL obtenido en la proximidad de un evento tromboembólico debe ser interpretado con precaución, ya que los pacientes pueden estar tratados con dosis terapéuticas de heparina no fraccionada y/o antagonistas de la vitamina K.
- Cuando un resultado de uno o más aFL es positivo:
 - Confirmar que permanece positivo en una segunda muestra (obtenida al menos 12 semanas después).
 - La presencia de AL y/o aCL y/o a β_2 GPI persistentes y a concentraciones moderadas/altas, asociada a los criterios clínicos, permite el diagnóstico de SAF.
 - Las concentraciones bajas de aCL y/o a β_2 GPI poseen un significado clínico dudoso:
 - Valores ligeramente superiores al umbral de positividad de cada ELISA y AL negativo: diagnóstico de SAF inconcluyente.
 - Positividad baja y transitoria: significado clínico cuestionable (puede deberse a inflamación, infecciones, tumores, fármacos).
- Cuando un resultado de aCL y/o a- β_2 GPI es positivo y el otro negativo:
 - Se recomienda la realización de AL si no se había realizado simultáneamente.
 - La combinación aCL positivos y a- β_2 GPI negativos puede asociarse a SAF, puesto que en el ensayo de aCL hay β_2 GPI.
 - La combinación aCL negativos y a- β_2 GPI positivos también tiene valor diagnóstico de SAF, si bien esta combinación no es frecuente.

Modificación en respuesta al tratamiento

La modificación de los valores de anticuerpos en respuesta al tratamiento es escasa ya que los títulos de aFL oscilan poco:

- Los aCL y los a β_2 GPI suelen permanecer a lo largo del tiempo.
- El AL y los aPT/PS pueden desaparecer en ciertos pacientes después de tratamiento prolongado.

Predicción de enfermedad en sujetos asintomáticos

La presencia de aFL se asocia con un riesgo trombótico aumentado, incluso en individuos con clínica no definitiva de SAF (SAF silente).

LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS

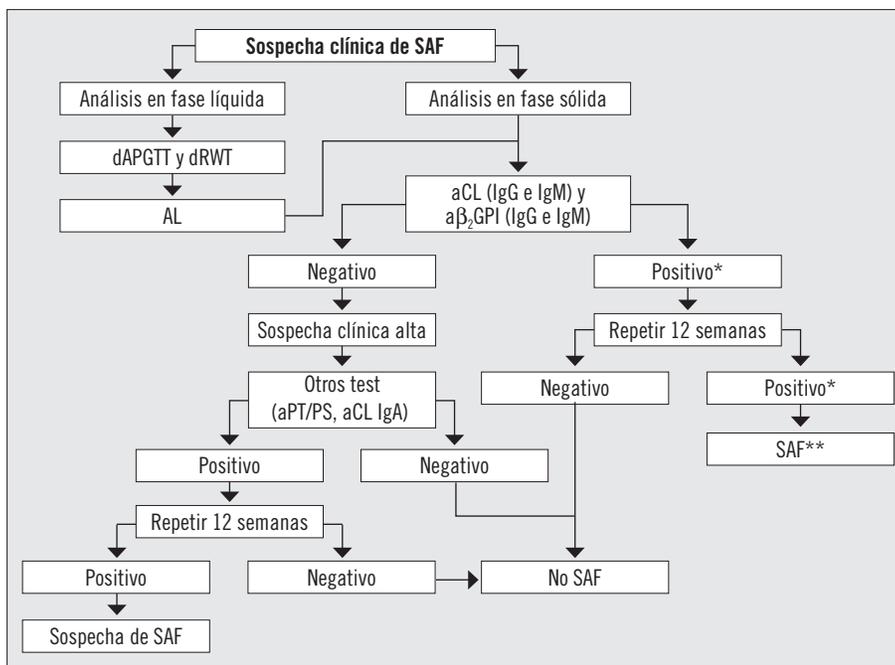
La presencia de aCL como único aFL puede ser debida a infecciones, tumores, inflamación o fármacos. En estos casos, los anticuerpos son transitorios. Además, dependiendo de los ensayos (manual o comercial) y de las casas comerciales que manufacturan los *kits*, se produce una gran variabilidad de resultados:

- En AL no hay calibradores ni controles con unidades internacionales: variabilidad en los ensayos de cribado y confirmación que cada laboratorio utiliza.
- El aCL es el ensayo peor estandarizado ya que existen variables no controladas como el tipo de plástico, la cantidad de β_2 GPI que recubre la CL, las unidades de los calibradores y el cálculo del punto de corte.
- El a β_2 GPI es el más reproducible pero todavía no se dispone de unidades definidas internacionalmente.

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

Los aFL pueden aparecer, además de en pacientes con SAF, en otras patologías y diferentes situaciones como:

- Otras enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico (35%), en su mayoría SAF secundario, y artritis reumatoide (16%).
- Infecciones:
 - Virales: incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (49%), el virus de la hepatitis C (20%) y el virus de la hepatitis B (24%). Se detectan fundamentalmente aCL y rara vez a β_2 GPI. No se correlacionan con las manifestaciones trombóticas del SAF.
 - Bacterianas: como la lepra —en la que son frecuentes los aCL (42,7%) asociados con frecuencia a a β_2 GPI (44,8%)— y la sífilis (8-67%), aunque sin correlación con episodios trombóticos.
 - Micóticas.
- Neoplasias: generalmente pueden detectarse a concentraciones bajas hasta en el 24% de los pacientes.
- Exposición a fármacos: clopromacina, fenotiacinas, procainamida y antibióticos (pueden detectarse hasta en el 50% de los pacientes a concentraciones bajas y especialmente de isotipo IgM).
- Individuos aparentemente sanos (5%).



Algoritmo diagnóstico de síndrome antifosfolipídico. aβ₂GPI: anti-β₂ glucoproteína I; aCL: anticardiolipina; AL: anticoagulante lúpico; aPT/PS: antiprotrombina unida a fosfatidilserina; dAPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; dRWT: tiempo de veneno de víbora Russel; Ig: inmunoglobulinas; SAF: síndrome antifosfolipídico. *De acuerdo a los criterios SAF 2006; **Investigar factores de riesgo de trombosis. Solicitar anticuerpos antinucleares-SAF secundario

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Tsutsumi A, Matsuura E, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1982-93.
- Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995;74:1185-90.
- Erkan D, Lockshin MD. Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010;19:424-7.
- Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287:1088-89.

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branco DW, Brey L, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
- Pierangeli S, Harris N. A quarter of a century in anticardiolipin antibody testing and attempted standardization has led us to here, which is? *Semin Thromb Haemos.* 2008;34:313-28.
- Reber G, Tincani A, Sanmarco M, De Moerloosse P, Boffa MC, European Forum on Antiphospholipid Antibodies Standardization Group. Variability of anti-beta2 glycoprotein I antibodies measurement by commercial assays. *Thromb Haemost.* 2005;94:665-72.
- Tincani A, Allegrì F, Balestrieri G, Reber G, Sanmarco M, Meroni P, et al. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Res.* 2004;114:553-8.

7

UVEÍTIS

MERCEDES NOCITO COLÓN^a ■ JESÚS ONTAÑÓN RODRÍGUEZ^b

INTRODUCCIÓN

El término uveítis hace referencia a la inflamación intraocular, fundamentalmente de la úvea —aunque también pueden afectarse estructuras adyacentes como la retina, el cuerpo vítreo y el nervio óptico— y engloba una larga lista de afecciones de muy diversa etiología. Según la American Academy of Ophthalmology o el International Uveitis Study Group (IUSG), el éxito en su filiación y tratamiento dependerá de la realización de una aproximación diagnóstica sistematizada apoyada fundamentalmente en la clínica y donde la solicitud de pruebas de laboratorio debe alejarse del barrido completo y ceñirse a aquellas que permitirían discriminar entre diagnósticos probables.

Los mecanismos patogénicos de la uveítis no son bien conocidos. No obstante, el sistema inmune parece desempeñar un papel importante, ya sea a través de una respuesta fisiológica frente a infecciones u otro tipo de daño o mediante una respuesta de naturaleza autoinmune.

La incidencia de uveítis es variable aunque se estima en torno a 17-25 afectados por 100.000 habitantes/año, con un pico de edad entre los 25 y los 50 años.

CLASIFICACIÓN DE LAS UVEÍTIS

Debido a la gran heterogeneidad de la uveítis, se han propuesto múltiples clasificaciones que atienden a criterios de localización anatómica del daño, etiología, anatomía patológica, curso evolutivo, lateralidad, actividad,

factores asociados, etc. Todas ellas son de utilidad para el clínico y, aunque ninguna de ellas puede considerarse definitiva, generalmente su combinación permite un correcto enfoque diagnóstico.

Los criterios de clasificación más comúnmente utilizados son la localización anatómica y la etiología.

Localización anatómica

En relación con la porción anatómica del ojo que resulte afectada se pueden diferenciar en:

- Uveítis anteriores: incluyen las iritis y la iridociclitis y son las más frecuentes en el mundo occidental (60%).
- Uveítis intermedia (15%): incluye *pars planitis* y vitritis.
- Uveítis posteriores (15%): cuando se afectan principalmente la retina o la coroides (retinitis, coroiditis, coriorretinitis y vasculitis retiniana).
- Panuveítis (20%): si están inflamados tanto el segmento anterior como el posterior/intermedio.

Etiología

En 2008, el IUSG diferenció 3 grandes grupos: infecciosas (bacterianas, virales o fúngicas), no infecciosas y de enmascaramiento.

Infecciosas

Las infecciones son causa frecuente de uveítis y pueden producirse tanto por virus, bacterias u hongos como por parásitos:

^aUnidad de Inmunología, Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^bSección de Inmunología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

- Virales: virus de la inmunodeficiencia humana, herpes simple, herpes zóster y citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos.
- Bacterianas: tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*), lepra (*Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis*), sífilis (*Treponema pallidum*), enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdoferi*), enfermedad de Whipple (*Thropheryma whipplei*), brucelosis (*Brucella* sp.) y enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella* sp.), entre otros.
- Fúngicas: candidiasis, histoplasmosis y aspergilosis.
- Parasitarias: toxoplasmosis, toxocariasis y *Pneumocystis carinii*.

No infecciosas

Dentro de este grupo se incluyen las idiopáticas, los síndromes oculares primarios y las uveítis asociadas a enfermedades sistémicas de etiología autoinmune.

Entre las enfermedades sistémicas de etiología autoinmune asociadas a uveítis cabe citar:

- Espondiloartropatías como la espondilitis anquilosante y el síndrome de Reiter: son las patologías de naturaleza autoinmune más frecuentemente asociadas a uveítis. Entre el 20 y el 40% de los pacientes con alguna de estas enfermedades desarrollan uveítis (generalmente anterior). Es frecuente que la uveítis sea la primera manifestación de la enfermedad sistémica así como la presencia de una espondiloartropatía subclínica en pacientes con uveítis anterior recurrente. Esta asociación es más frecuente en varones.
- Sarcoidosis: aproximadamente un 20% de pacientes desarrolla enfermedad ocular como presentación de la enfermedad.
- Enfermedad de Behçet: hasta el 80% desarrolla uveítis, generalmente bilateral y recidivante.
- Artritis psoriásica (7%) y enfermedad inflamatoria intestinal (3%) (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa): en estos casos la uveítis suele ser bilateral, de inicio insidioso, crónica y más frecuente en mujeres.
- Artritis idiopática juvenil: la afección es bilateral, anterior, de inicio insidioso y crónica.

- Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada o síndrome uveomeningítico cuya manifestación característica es la uveítis bilateral posterior severa.
- Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis.
- Otras enfermedades con asociación menos frecuente: enfermedad de Kawasaki, policondritis recidivante, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y vitíligo.

Síndromes de enmascaramiento

Pueden ser de causa neoplásica o no:

- Neoplasias: linfoma, leucemia, retinoblastoma, melanoma ocular, metástasis.
- Vasculopatías: enfermedad venooclusiva.
- Otras: retinitis pigmentaria, malformaciones.

DETERMINACIONES INMUNOLÓGICAS RELEVANTES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y VALOR CLÍNICO

La solicitud de pruebas específicas debe ir encaminada a establecer un diagnóstico correcto donde es primordial diferenciar los casos de etiología infecciosa o tumoral (en los que la inmunomodulación está contraindicada) del resto que, en general, puede beneficiarse de un tratamiento antiinflamatorio. En cuanto a las pruebas de laboratorio que se deben solicitar —además de las pruebas analíticas bioquímicas, hematológicas y microbiológicas pertinentes— se recomienda incluir un perfil de determinaciones inmunológicas de acuerdo a la sospecha diagnóstica (tabla 7.1).

Lo más importante es la exploración médica y la historia clínica, para lo cual se le hace una encuesta al paciente que nos va a orientar sobre su posible etiología.

Los resultados de la encuesta y de la exploración determinan el protocolo diagnóstico a seguir.

Agradecimientos

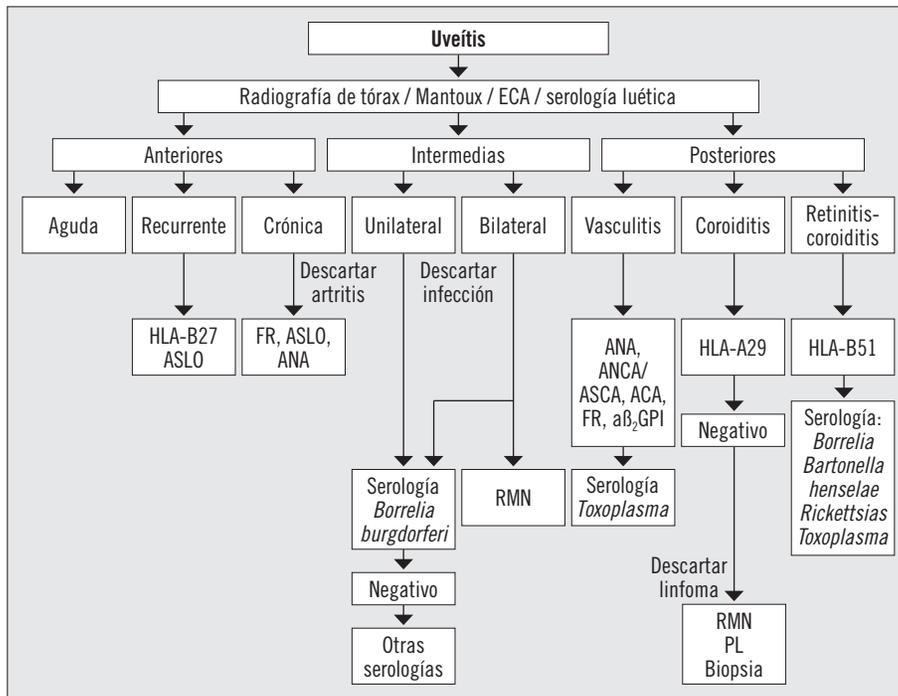
A José M. Herreras, del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

TABLA 7.1

Determinaciones inmunológicas recomendadas para el diagnóstico diferencial de las uveítis

Determinaciones inmunológicas recomendadas	Valor clínico/diagnóstico diferencial
Inmunoglobulinas, C3, C4	Enfermedad autoinmune subyacente, neoplasia hematológica
ANA, ENA (si procede)	Conectivopatía
ANCA, Ac anti-PR3, Ac anti-MPO	Vasculitis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal
Factor reumatoide	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil
Crioglobulinas	Crioglobulinemia, mieloma, enfermedad de Waldenström, conectivopatía (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico), infección (hepatitis, infección por CMV, endocarditis, mononucleosis, lepra, etc.)
Ac antifosfolípido (anticoagulante lúpico, Ac anti-cardiolipina y anti- β_2 glucoproteína I, IgG e IgM)	Síndrome antifosfolípido, conectivopatía, trombosis
HLA-B27	Uveítis anterior con o sin espondiloartropatía asociada a HLA-B27
HLA-A29	Coriorretinopatía en perdigonada (Birdshot)
HLA-B51	Enfermedad de Behçet

Ac: anticuerpos; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos; CMV: citomegalovirus; ENA: *extractable nuclear antigen* (antígenos nucleares extraíbles); HLA: *human leukocyte antigen* (antígeno leucocitario humano); Ig: inmunoglobulina; MPO: mieloperoxidasa; PR3: proteinasa 3.



Algoritmo diagnóstico de uveítis. ACA: anticuerpos anticardiolipina; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; ASCA: anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*; ASLO: antiestreptolisina O; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; FR: factor reumatoide; HLA: *human leukocyte antigen* (antígeno leucocitario humano); RM: resonancia magnética; β_2 GPI: $\alpha\beta_2$ glucoproteína I; PL: punción lumbar.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carbone J, Sarmiento E, Micheloud D, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina J, Cobo R, Fernández-Cruz E. Enfermedad autoinmune sistémica en pacientes con uveítis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:193-8.
- Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB; International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:1-2.
- Farooqui SZ, Foster CS, Sheppard JD. Uveitis classification [consultado 20/11/2008]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1208936-overview>.
- Muñoz Fernández S, Martín Mola E. Protocolo diagnóstico del paciente con uveítis. *Medicine*. 2005;9:2069-72.
- Nussenblatt RB, Whitcup SM, editors. *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice*. 4th ed. Edinburgh: Mosby/Elsevier; 2010.
- Rosenbaum JT. Uveitis: etiology, clinical manifestations, and diagnosis. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/uveitis-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>.

8

VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS Y SÍNDROME DE GOODPASTURE

BELÉN APARICIO HERNÁNDEZ^a ■ MARCO A. MONTES CANO^b ■
LOURDES MOZO AVELLANED^c

VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS

Introducción

Las vasculitis relacionadas con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) pertenecen al grupo de las vasculitis de vasos pequeños (VVP). Incluyen principalmente a la poliangeítis granulomatosa (PAG) (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener), la poliangeítis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg-Strauss (ChS), así como a formas localizadas como la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) paucimune y la capilaritis pulmonar.

Indicaciones clínicas para la solicitud de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

La solicitud de los ANCA está indicada en pacientes con afectación: *a*) renal, objetivada por proteinuria y que cursen con o sin insuficiencia renal; *b*) pulmonar, asociada a hemoptisis y/o nódulos pulmonares, que presenten o no insuficiencia renal concomitante; *c*) pulmonar inflamatoria granulomatosa asociada a asma y eosinofilia; *d*) de vías respiratorias altas (sinusitis, otitis) que no responden a tratamiento convencional con antibióticos y que presentan afectación general; *e*) neurológica en forma de neuropatía periférica: mononeuritis, polineuropatía distal y neuropatía craneal en ChS, PAM y PAG respectivamente, y *f*) dermatológica en pacientes con púrpura palpable y/o urticaria sugestiva de vasculitis.

Finalmente, se debería incluir entre las solicitudes de estudio de ANCA a aquellos pacientes con afectación del estado general y fiebre de origen desconocido.

Epidemiología

Aunque estas vasculitis pueden debutar en todas las edades (rango 3-90 años), hay un pico de incidencia en la sexta década y no parece haber un claro predominio de sexo. La incidencia de las vasculitis asociadas a ANCA es de 10-20 casos/millón de habitantes/año y similar en diferentes regiones de Europa, Asia Oriental y Nueva Zelanda. Parece haber cierta influencia geográfica en la distribución de los distintos subtipos ya que la prevalencia de PAM es más elevada en el sur de Europa que en el norte y mucho mayor en Japón y China.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial. Métodos recomendables de detección

La metodología tradicionalmente empleada en la determinación de ANCA es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre neutrófilos fijados en etanol y confirmados en este mismo sustrato fijado en formalina.

Mediante IFI se identifican fundamentalmente 2 patrones —citoplasmático (c-ANCA) y perinuclear (p-ANCA)— que generalmente se corresponden con los antígenos lisosómicos proteinasa-3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO) respectivamente. Es importante resaltar la posible interferencia en el patrón p-ANCA de los anticuerpos antinucleares (ANA) o de anticuerpos (Ac) específicos contra el núcleo de los neutrófilos (Gs-ANCA).

^aLaboratorio de Autoinmunidad, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario, Salamanca, España

^bServicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^cServicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

En la actualidad se utilizan técnicas cuantitativas como el enzimoimmunoanálisis (ELISA) convencional o directo y el ELISA de captura (vía Ac monoclonal o proteína espaciadora) que aumentan la sensibilidad de la técnica. Estas técnicas están estandarizadas y presentan gran concordancia con la IFI.

En modelos animales se han descrito otras dianas antigénicas como LAMP-2 (proteína-2 de la membrana lisosomal) relacionada con el desarrollo de glomerulonefritis necrosante pauciinmune y, aunque los resultados son prometedores, se necesitan estudios adicionales para comprobar la relevancia clínica de estos auto-Ac en este tipo de pacientes que se determinan mediante técnicas de ELISA.

En general, y ante la sospecha clínica de una vasculitis sistémica, debería realizarse el estudio por medio de ambas técnicas; es decir, un primer análisis por IFI sobre neutrófilos fijados y — en aquellos casos que presenten los patrones c-ANCA y/o p-ANCA y se descarte la presencia de un ANA— continuar con un ensayo específico para PR3 y MPO. Ante un patrón p-ANCA siempre hay que descartar la presencia de ANA, por lo que en casos con ANA positivos también debe realizarse el ensayo específico. Sin embargo, ante una elevada sospecha clínica se recomienda realizar ELISA aunque la IFI para ANCA haya sido negativa. Cuando los pacientes son susceptibles de seguimiento, el método recomendado para la cuantificación es la realización de ELISA específico para antígenos (PR3 o MPO).

Valores objetivos

La recomendación más aceptada y recogida por el European Vasculitis Study en el estudio de las VVP es la combinación de ambas técnicas, IFI y ELISA. Siempre se debe tener en cuenta que el valor diagnóstico de los ANCA es proporcional a la probabilidad previa de la enfermedad. En la tabla 8.1 se resumen los datos de asociación con las diferentes especificidades.

Los valores predictivos de los ANCA dependen fundamentalmente de la sospecha y la indicación clínica y están en torno al 88-99%. Así, en sujetos con proteinuria que van a someterse a biopsia y con valores de creatinina superiores a 3 mg/dl, el valor predictivo positivo (VPP) es del 92%; mientras que en pacientes con valores inferiores a 3mg/dl, el VPP disminuye hasta el 50%. Sin embargo, y aunque la sensibilidad disminuye considerablemente, la determinación de ANCA por ambos métodos es altamente útil para excluir glomerulonefritis extracapilar y necrosante pauciinmune con valor predictivo negativo del 99% y de igual forma, con alta sospecha clínica, la determinación de ANCA permite apoyar el diagnóstico con VPP del 95%.

TABLA 8.1

Asociación de las especificidades de ANCA con las vasculitis de vaso pequeño

Patología	Sensibilidad a ANCA	Especificidad
PAG sistémica	90%	PR3 65-90% / MPO 10%
PAG localizada	60%	PR3 65-90% / MPO 10%
PAM	70%	MPO 70% / PR3 10%
Vasculitis renal	70%	MPO 70-90% / PR3 10-30%
Churg-Strauss	40%	MPO 50%

MPO: mieloperoxidasa; PAG: poliangeítis granulomatosa (anteriormente granulomatosis de Wegener); PAM: poliangeítis microscópica; PR3: proteinasa-3.

Valor clínico de los anticuerpos

En ausencia de biopsia confirmatoria, la European League Against Rheumatism admite establecer el diagnóstico ante la positividad c-ANCA/PR3 y p-ANCA/MPO en el contexto de un cuadro clínico compatible. A pesar de la demostración de la patogenicidad de los ANCA, no hay evidencia suficiente acerca de la utilidad de su cuantificación en la monitorización de la enfermedad o para predecir recidivas (aunque en muchos casos resulte conveniente), puesto que la evolución de los títulos a menudo es paralela a la respuesta al tratamiento. Por ello, se considera recomendable controlar estrechamente a los pacientes en los que se observa un rápido incremento de ANCA o su reaparición tras un período de negatividad para detectar y tratar rápidamente los posibles brotes.

Limitaciones diagnósticas

Se ha sugerido la implicación de infecciones en el desarrollo de estas vasculitis. La infección crónica por *Staphylococcus aureus* junto con la persistencia de positividad de los ANCA se asocia con riesgo elevado de brote en la forma localizada de la PAG. Por otra parte, se han detectado ANCA (que generalmente no corresponden a anti-MPO ni a anti-PR3) en distintas infecciones. Son de especial importancia las infecciones con ANCA, «falsos positivos» que presentan manifestaciones clínicas y/o hallazgos histológicos similares a las vasculitis (como la endocarditis bacteriana subaguda y la tuberculosis) ya que un diagnóstico basado en los ANCA y la consecuente administración de terapia inmunosupresora puede exacerbar la infección. Además, la exposición a sílice aumenta el riesgo relativo (1,1-14) de desarrollar vasculitis asociadas a ANCA. En pacientes cocainómanos es frecuente la presencia de p-ANCA (generalmente dirigidos contra elastasa) aunque, en

aproximadamente el 50% de los pacientes, también se detecta reactividad frente a PR3.

Asociación con otras enfermedades

En general, la presencia de Ac anti-PR3 se asocia con un patrón c-ANCA y la de Ac anti-MPO con uno p-ANCA. Sin embargo, esto no siempre es así ya que a veces los Ac anti-MPO pueden dar un patrón c-ANCA.

Hay una amplia variedad de ANCA (dirigidos contra antígenos distintos de MPO y PR3) como catepsina G, lactoferrina, proteína de incremento de la permeabilidad bacteriana (BPI), elastasa, lisozima, catalasa y β -glucuronidasa que se asocian con diferentes patologías, dando lugar a un patrón denominado ANCA atípico o x-ANCA. Estos p-ANCA atípicos se distinguen de los debidos a Ac anti-MPO porque son negativos en los portos de granulocitos fijados con formalina. Las principales patologías asociadas a los p-ANCA atípicos o x-ANCA son:

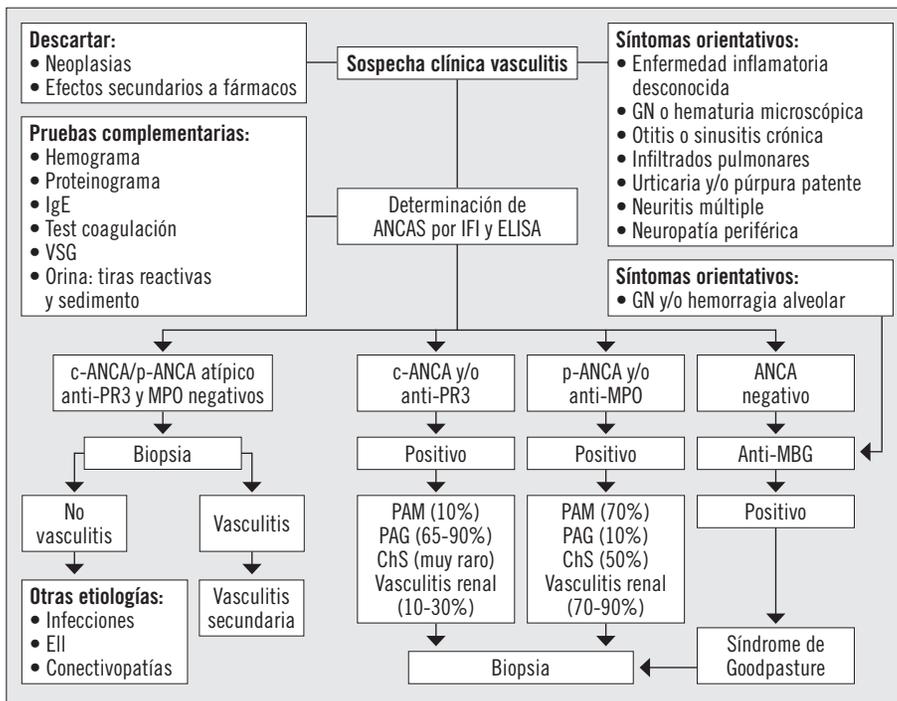
- Conectivopatías como el lupus eritematoso sistémico (20%), la esclerodermia (20%) y en el 30% de los pacientes con artritis reumatoide y vasculitis (mayoritariamente anti-lactoferrina positivos).

- En patologías digestivas: preferentemente colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune tipo I y colangitis esclerosante.
- En vasculitis secundarias a fármacos. En general, en estos casos, la afectación es principalmente cutánea mientras que la implicación renal y pulmonar es rara y, tras interrumpir el tratamiento, desaparecen tanto los ANCA como las manifestaciones clínicas.

Por otro lado, en el 40-70% de los niños con fibrosis quística se observa un patrón c-ANCA homogéneo o atípico con especificidad anti-BPI cuya presencia se correlaciona con infecciones bacterianas crónicas típicas de esta enfermedad.

Pruebas complementarias útiles para el diagnóstico

Los análisis de laboratorio también deben incluir: hemograma, reactantes de fase aguda, proteinograma, estudio de la orina (sistemático y sedimento), función renal (creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre), ANA, factor reumatoide, crioglobulinas y complemento (C3, C4), así como serología para los virus de la hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana.



Algoritmo diagnóstico de vasculitis. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; ChS: síndrome de Churg-Strauss; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ELISA: enzimoimmunoanálisis; GN: glomerulonefritis; IFI: inmunofluorescencia indirecta; Ig: inmunoglobulina; MBG: membrana basal glomerular; MPO: mieloperoxidasa; PAG: poliangeítis granulomatosa (anteriormente granulomatosis de Wegener); PAM: poliangeítis microscópica; PR3: proteinasa-3; VSG: velocidad de sedimentación globular.

SÍNDROME DE GOODPASTURE

Introducción

El síndrome de Goodpasture (SGP) es una enfermedad grave y poco frecuente (1 caso/millón habitantes/año) que se manifiesta clínicamente como un síndrome riñón pulmón caracterizado por GNRP y hemorragia alveolar. Se asocia a la presencia de Ac de clase IgG dirigidos contra el dominio NC1 de la cadena α -3 del colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular (MBG), por lo que también se denomina enfermedad por Ac anti-MBG. Resulta de interés el hecho de que hasta un 20% de las GNRP presentan estos Ac y, asimismo, que un 30% de los pacientes con Ac anti-MBG solo muestran manifestaciones de tipo renal.

Las indicaciones clínicas para la solicitud de los Ac anti-MBG son: pacientes con insuficiencia renal, hemoptisis, dificultad respiratoria, cuadro seudogripal acompañado con fiebre, fatiga y náuseas.

El SGP presenta una distribución bimodal con picos de incidencia en la tercera y sexta décadas de la vida y una pequeña preponderancia del sexo masculino. Factores ambientales como las infecciones, la exposición al humo de tabaco y otros humos inhalados podrían influir en la predisposición a desarrollar la enfermedad.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial

La identificación de Ac frente a MBG constituye un dato fundamental para el diagnóstico de SGP siendo el ELISA específico con antígenos purificados de la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV el método más empleado. Otra opción, poco usada actualmente, es identificarlos por IFI en portas con riñón de mono, donde se observa positiva la membrana que rodea al glomérulo, con los pliegues y circunvoluciones.

Valores objetivos

La sensibilidad del ELISA en la determinación de anti-MBG en el SGP con afectación renal es superior al 95% y la especificidad prácticamente del 100%. En cuanto a los valores predictivos, el VPP se sitúa en torno al 85%.

Valor clínico de los anticuerpos

La asociación de los Ac anti-MBG con la GNRP es muy elevada, mientras que se detectan raramente en pacien-

tes que solo presentan implicación pulmonar. La biopsia renal es el método diagnóstico de elección, junto con la demostración de Ac anti-MBG en sangre periférica. Dado que la progresión de la enfermedad suele ser muy rápida, la determinación de estos Ac previa a la biopsia permite un diagnóstico temprano imprescindible para instaurar lo antes posible el tratamiento consistente en plasmaféresis, inmunosupresores y/o agentes citotáticos.

La persistencia de los Ac anti-MBG se asocia con una mayor tasa de recidivas y se ha comprobado que sus títulos se correlacionan con la gravedad de la afectación renal. Además, la presencia de estos Ac se considera un criterio de exclusión para el trasplante.

Asociación con otras enfermedades

Aproximadamente un 30% de los pacientes con Ac anti-MBG presentan ANCA con especificidad MPO. Por otra parte, las vasculitis asociadas a ANCA pueden manifestarse como síndrome renopulmonar siendo su forma limitada renal indistinguible del SGP sin afectación pulmonar. Por tanto, se recomienda la realización simultánea de ANCA y anti-MBG en pacientes con síndrome renopulmonar.

En pacientes con síndrome de Alport, caracterizado por la ausencia de alguna de las cadenas alfa-3, 4 y 5 del colágeno tipo IV, se pueden producir aloanticuerpos anti-MBG después del trasplante renal.

Pruebas complementarias útiles para el diagnóstico

Se debe realizar hemograma, bioquímica con perfil renal, estudio de la orina (sistemático y sedimento, ANA, ANCA, crioglobulinas y complemento [C3 y C4]).

Véase el algoritmo del apartado correspondiente a vasculitis asociadas a ANCA.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Chen M, Kallenberg CG. New advances in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2009;271 Suppl 52:S108-14.
- Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:605-17.
- Hellmich B. Update on the management of systemic vasculitis: what did we learn in 2009? *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:98-103.

Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int.* 2003;64:1535-50.

Savage J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jenette JC, et al. International Group for Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic

antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:312-8.

Savage J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing And Reporting Of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol.* 1999;111:507-13.

9

CRIOGLOBULINEMIAS

FRANCISCO JAVIER MUÑOZ VICO^a ■ JULIA SEQUÍ NAVARRO^b

INTRODUCCIÓN

Las crioglobulinemias son síndromes clínicos asociados a modificaciones en la solubilidad de las moléculas de inmunoglobulina (Ig) provocadas por cambios de temperatura. Muestran la presencia en suero o plasma de un crioprecipitado compuesto de Ig, a veces formando complejos con albúmina, fibrinógeno y otros antígenos (Ag), que presentan la capacidad de precipitar (*in vitro*) a bajas temperaturas y recuperar su solubilidad por calentamiento a 37 °C.

Se han descrito alteraciones intrínsecas en la carga superficial, dependientes de la secuencia de aminoácidos y/o del contenido de carbohidratos en la región de fragmento cristalizante de las Ig que pueden producir descenso de la solubilidad en frío, por lo que modificaciones en la estructura primaria de las cadenas ligeras y pesadas de las Ig son responsables de la diferente solubilidad de las crioglobulinas. Por otra parte, los complejos inmunes de Ig-Ag o la agregación de las Ig al exponer el lugar de unión al complemento disminuyen la carga superficial y la solubilidad a bajas temperaturas.

En 1974, Brouet et al clasificaron las crioglobulinas en monoclonales (tipo I) y crioglobulinas mixtas. Estas últimas están formadas por complejos mezcla de una Ig policlonal asociada a una Ig monoclonal (tipo II) o a otro isotipo de Ig policlonal (tipo III).

En la tabla 9.1 se detallan las características de las crioglobulinas y su prevalencia.

MÉTODOS RECOMENDABLES DE DETECCIÓN

La valoración de las crioglobulinas séricas es un método ampliamente aplicado en la práctica clínica, aunque los ensayos no están adecuadamente estandarizados.

Es imprescindible que la extracción de sangre se realice a 37 °C (con jeringa caliente) y que la muestra sea transportada al laboratorio a dicha temperatura.

Inmunofenotipificación

Consiste en identificar el isotipo de las crioglobulinas y en detectar la clonalidad de los componentes, diferenciando los tipos I, II y III. Se recomienda realizar las técnicas a 37 °C para minimizar la precipitación. Puede realizarse utilizando las siguientes metodologías:

- Electroforesis (EF) en geles de agarosa e inmunofijación (IF). Revelado con antisueros específicos.
- EF en geles de poliacrilamida e inmunotransferencia. Revelado con antisueros específicos.
- EF bidimensional. Es más sensible que la EF y la IF para demostrar la clonalidad B y la búsqueda de especificidad antigénica en los componentes del crioprecipitado.
- EF capilar con inmunosustracción. Se realiza en el suero total y en el suero sobrenadante tras retirar el «pellet» del crioprecipitado.

^aServicio de Inmunología, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

^bServicio de Inmunología, Hospital Carlos III, Madrid, España

TABLA 9.1
Características de las crioglobulinas

Tipo	Casos (%)	Composición	Concentración en suero*	Precipitación óptima: temperatura/tiempo. Aspecto
I	(10-15)	IgG > IgM > IgA > cadena ligera κ o λ , monoclonal Agregación de IgG monoclonal	5-20 g/l	< 32 °C/24 h Floculante (criocristal)
II	(50-60)	IgM > IgG > IgA monoclonal más IgG policlonal. La Ig monoclonal tiene actividad FR dirigido a Fc de Ig policlonal	1-5 g/l	< 23 °C/3 días
III	(25-30)	IgG + IgM o IgA, policlonales. Actividad FR (> IgM)	0,06-1 g/l	< 23 °C/7 días gelatinoso

Fc: fragmento cristalizante; FR: factor reumatoide; Ig: inmunoglobulinas.

*Los valores de referencia son orientativos, dependen del método de estudio utilizado, y al no existir una estandarización se deberían optimizar en cada laboratorio.

Cuantificación de inmunoglobulinas del crioprecipitado

Puede realizarse utilizando las siguientes metodologías:

- Determinación por nefelometría de los isotipos de las Ig en el suero nativo y en el sobrenadante y el «pellet» de la precipitación en frío.
- Cuantificación proteica por espectrofotometría. Uno de los métodos utilizados por algunos laboratorios es la cuantificación por espectrofotometría a 280 nm, utilizando el coeficiente de extinción de la IgG.
- Determinación del criocrito. Es el mejor método semicuantitativo para estimar la cantidad de crioprecipitado y está ampliamente asentado en la práctica clínica. Se realiza en tubos Wintrobe (tubos calibrados de sedimentación).

VALOR CLÍNICO DE LAS CRIOGLOBULINAS. ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

La detección de las crioglobulinas tiene utilidad en el diagnóstico de procesos autoinmunes, infecciosos, vasculíticos y linfoproliferativos (tabla 9.2). La presencia de crioglobulinas es uno de los criterios incluidos en la clasificación de vasculitis de Chapel-Hill para el diagnóstico de la vasculitis crioglobulinémica esencial. La cuantificación del crioprecipitado ayuda a tomar decisiones clínicas en tratamientos con plasmaféresis, agentes inmunosupresores y/o interferón α y a valorar la evolución de las crioglobulinemias. El diagnóstico diferencial de las crioglobulinas de los tipos II y III tiene importantes implicaciones pronósticas porque un considerable número de pacientes con crioglobulinemia

tipo II pueden desarrollar linfoma no hodgkiniano u otros tumores linfáticos o hepáticos.

Indicaciones de la solicitud de crioglobulinas

Se realiza en el contexto de las manifestaciones clínicas y los hallazgos en los estudios de laboratorio descritos en la tabla 9.3.

LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS

La determinación de crioglobulinas presenta limitaciones relacionadas tanto con el procedimiento técnico como con la interpretación de los resultados.

Entre las *causas responsables de fallos técnicos* figuran:

- Obtención defectuosa de las muestras: no todos los laboratorios realizan adecuadamente la fase preanalítica.
- Propiedades intrínsecas de las crioglobulinas: cada crioglobulina presenta propiedades bioquímicas únicas, con diferentes alteraciones moleculares y distinta insolubilidad en frío.
- Distintas metodologías: *a)* ausencia de estándares internacionales de referencia, y *b)* elevada variación entre laboratorios.

Problemas en la estimación del criocrito

- Se requiere un gran volumen de suero.
- Escasa estandarización y criterios de calidad.
- Los crioprecipitados nativos están influidos por proteínas contaminantes y coprecipitantes asociadas a otras proteínas del suero, partículas virales y bacterianas.
- Los lavados en solución fría de *buffer* salino reducen la contaminación, pero causan la pérdida de cantidades variables de precipitado.

TABLA 9.2
Manifestaciones clínicas de las crioglobulinas

<i>Tipo</i>	<i>Síntomas clínicos</i>	<i>Enfermedades relacionadas</i>
I	Isquemia vascular periférica Síndrome de Raynaud Manifestaciones cutáneas (púrpura, telangiectasias, petequias cambios pigmentarios, acrocianosis, <i>livedo reticularis</i> , úlceras, necrosis distal, gangrena periférica) Trombosis arterial Hiperviscosidad	Síndromes linfoproliferativos (LLC, LNH) Mieloma múltiple Macroglobulinemia de Waldenström Gammapatía monoclonal de significado incierto
II	Vasculitis Púrpura Artralgias Astenia Isquemia vascular periférica	Síndromes linfoproliferativos Infecciones crónicas VHC, VHB, VIH Síndrome de Sjögren Enfermedad inflamatoria crónica
III	Vasculitis Enfermedades producidas por complejos inmunes	Infecciones crónicas por virus, bacterias, hongos o parásitos (EBV, CMV, VIH, hepatitis, lepra, Kala-azar, sífilis, etc.) Nefritis postestreptocócica Enfermedades autoinmunes: LES/AR Enfermedad inflamatoria intestinal

AR: artritis reumatoide; CMV: citomegalovirus; LES: lupus eritematoso sistémico; LLC: leucemia linfática crónica; LNH: linfoma no hodgkiniano; VEB: virus de Epstein-Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 9.3
Indicaciones de la solicitud de crioglobulinas

Hallazgos en estudios del laboratorio

Seudotrombocitosis o pseudoeritrocitosis
Valores de C4 bajos
Cambios en las concentraciones de inmunoglobulinas
Aumento de la viscosidad
Factor reumatoide elevado
Hiperproteinemia, hipergammaglobulinemia
Presencia de componente monoclonal o proteína de Bence-Jones en suero u orina
Formación de gel en la extracción sanguínea
Fallo en la migración electroforética que se resuelve por tratamiento reductor
Interferencias con la realización de pruebas automatizadas en el laboratorio

Manifestaciones clínicas

Lesiones cutáneas, púrpura, fenómeno de Raynaud
Sensibilidad al frío
Artritis
Astenia
Isquemia vascular periférica
Glomerulonefritis membranoproliferativa. Nefritis por complejos inmunes
Síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide
Gammapatía monoclonal con hiperviscosidad,
Neuropatía periférica sin diagnosticar
Infecciones crónicas virales VHC, VHB, VIH

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

- Dado que la mayoría de las crioglobulinas mixtas están presentes en concentraciones de miligramos, la cuantificación de las crioglobulinas por este método puede dar resultados con poca exactitud.
- Debido a que las características de sedimentación son muy impredecibles, el empaquetamiento del gel después de la centrifugación es a menudo irregular, lo que dificulta la determinación del volumen de precipitado.

Todo ello puede dar lugar a resultados incorrectos: falsos positivos y falsos negativos.

Falsos positivos

- Presencia de restos de fibrina residuales de la coagulación (el crioprecipitado no es resolubilizado por calentamiento).
- En sujetos sanos se pueden encontrar bajas concentraciones de crioglobulinas (< 0,06 g/l), consideradas fisiológicas.
- Algunos clínicos cuestionan la importancia de las Ig que precipitan en incubaciones superiores a 4 días.

Falsos negativos

- Recogida defectuosa de la muestra.
- Crioglobulinemia a muy baja concentración: si la sospecha clínica es elevada, un resultado negativo no excluye el diagnóstico de crioglobulinemia. En estos casos es conveniente repetir el estudio.

Además, puede haber limitaciones en la valoración clínica debido a:

- Falta de interpretación en el contexto diagnóstico.
- Dificultades de comparación entre estudios.
- Lentitud en el informe de los resultados, ya para el procesamiento, cuantificación y fenotipificación de las crioglobulinas se requiere, generalmente, un tiempo no inferior a 1 semana.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS QUE PUEDEN SER ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO

Cuantificación de inmunoglobulinas

En las crioglobulinemias pueden aparecer variadas alteraciones:

- Hiperglobulinemia, policlonal o con componente monoclonal: elevación del isotipo G, A o M (tipo I), incremento de IgM 19S y 7S (tipo II), alteración del cociente kappa/lambda normal.
- Hipoglobulinemia: policlonal (con tipo II), isotipos no crioglobulinémicos (tipo I).
- Valores dentro de la normalidad (frecuente en tipo III).

Estudio de marcadores de clonalidad de células B

- Estudio de gammapatías monoclonales.
- Detección de poblaciones clonales de linfocitos B en sangre periférica, estudio de reordenamiento del gen *IGH*. En la crioglobulinemia tipo II pueden aparecer agregados linfoides en medula ósea.

Detección de autoanticuerpos y formación de inmunocomplejos

En las crioglobulinemias se han descrito:

- Factor reumatoide IgM (19S) (tipo II y III), IgA (tipo II) e IgG (tipo I).
- Valores elevados de inmunocomplejos circulantes, especialmente con el método *C1q binding*.
- Anticuerpos antinucleares.

Detección de anticuerpos antivirales

Virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la hepatitis B (VHB).

Proteínas del sistema del complemento

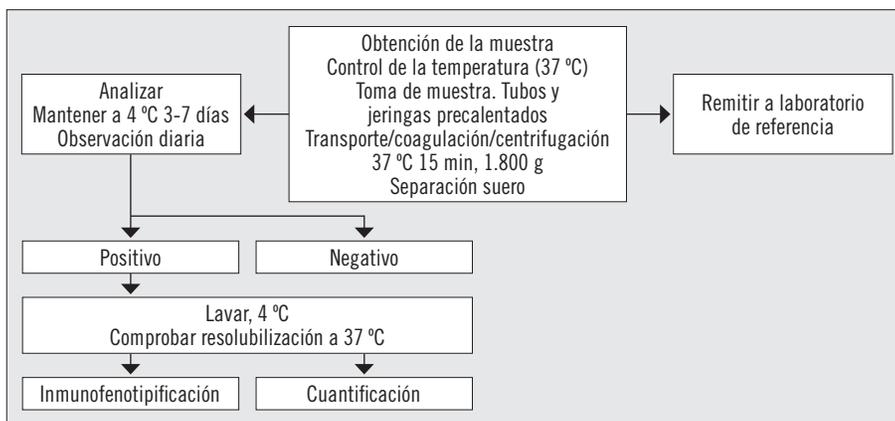
En la crioglobulinemia suele haber activación de la vía clásica o alternativa, activación *in vivo* e *in vitro* por crioprecipitado, depresión selectiva de C4, activación dependiente de frío.

Otras anomalías

Proteinuria, hematuria, piuria y función hepática anormal.

Artefactos *ex vivo*

Velocidad de sedimentación globular elevada, pseo-doeucocitosis, pseudotrombosis, crioprecipitación en material de biopsia.



Algoritmo de estudio de las crioglobulinas en el laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Brouet JC, Clauvel JP, Dannon F, Klein M, Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med.* 1974;57:775-88.

Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:25.

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-92.

Motyckova G, Murali M. Laboratory testing for cryoglobulins. *Am J Hematol.* 2011;86:500-2.

Robert D, Barelli S, Crettaz D, Bart PA, Schifferli JA, Betticher D, et al. Clinical proteomics: Study of a cryogel. *Proteomics.* 2006;6:3958-60.

Sargur R, White P, Egner W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann Clin Biochem.* 2010;47:8-16.

Smith ER. Analytical considerations in the investigation of mixed cryoglobulinemia. *Clin Chem.* 2010;56:139-42.

Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clinical Chem.* 2008;54:39-43.

10

GASTRITIS CRÓNICA AUTOINMUNE. ANEMIA PERNICIOSA

DELIA ALMEIDA GONZÁLEZ^a ■ MONTSERRAT ALSINA DONADEU^b

INTRODUCCIÓN

La gastritis autoinmune (GA) es una enfermedad organoespecífica que afecta al estómago. También es conocida como «gastritis crónica atrófica tipo A». Se caracteriza por la pérdida de las células parietales gástricas (CPG), productoras de ácido clorhídrico y factor intrínseco (FI), y de células zimogénicas productoras de pepsina, que llevan a la atrofia de la mucosa del cuerpo y *fundus* gástrico, preservando el antro. Se genera hipergastrinemia, anemia ferropénica y una disminución en la secreción de ácido y pepsinógeno I. En la fase final, se produce anemia perniciosa por déficit de vitamina B₁₂. En el suero de los pacientes, se puede detectar la presencia de anticuerpos (Ac) anti-CPG y/o anti-FI.

La anemia perniciosa se considera una enfermedad de la vejez, aunque el 15% de los pacientes son jóvenes e incluso puede presentarse en niños. La GA se suele diagnosticar por la aparición de la anemia perniciosa en torno a los 60 años. El ratio mujer/varón en la GA es de 3:1 y es más frecuente en individuos del norte de Europa y en los de raza negra que en población del sur de Europa y Asia.

Etiopatogenia e inmunopatología

El desencadenante inicial de la enfermedad podría ser la infección por *Helicobacter pylori* mediante un mecanismo de mimetismo molecular con la H⁺/K⁺ATPasa o bomba de protones gástrica. Aparecen

infiltrados de células mononucleares en la submucosa y la lámina propia, predominantemente macrófagos, linfocitos B, células plasmáticas productoras de anti-CPG y anti-FI, y linfocitos T CD4⁺ productores de citocinas Th1, lo que produce una reducción de células parietales y zimogénicas y el número de glándulas gástricas.

La autoagresión continuada a la mucosa gástrica produce disminución de la secreción de ácido clorhídrico y de la concentración de pepsinógeno I. Al disminuir la acidez, se produce disminución de la absorción de hierro y, como consecuencia, anemia ferropénica. En el estadio final de la enfermedad, el déficit de vitamina B₁₂, provocado por malabsorción, puede producir anemia perniciosa, aparición de lesiones de la piel y mucosas y/o alteraciones neurológicas.

Los pacientes con GA y anemia perniciosa tienen un riesgo de desarrollar tumor carcinoide gástrico o adenocarcinoma, 13 y 3 veces superior que la población general, respectivamente.

ANTICUERPOS RELEVANTES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Anticuerpos anti-células parietales gástricas

Están presentes en el 60-85% de los pacientes con GA y en el 90% de los pacientes con anemia perniciosa.

^aUnidad de Inmunología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^bLaboratorio de Análisis Clínicos, Área de Inmunología, CATLAB, Terrassa, Barcelona, España

Anticuerpos anti-factor intrínseco

Están presentes en el 30-50% de los pacientes con GA y en el 40-70% de los pacientes con anemia perniciosa. Existen 2 clases, el tipo I, que bloquea la unión de la vitamina B₁₂ al factor intrínseco, y el tipo II, que no interfiere en el transporte de vitamina B₁₂.

Excepcionalmente, se pueden detectar Ac anti-FI de forma aislada y en ausencia de anti-CPG en el 0,47% de los pacientes. El 86,3% presenta exclusivamente Ac anti-CPG, y el 13,2% presenta ambos Ac. Es importante tener en consideración estos datos cuando se diseñan estrategias de cribado, ya que permite dejar para un segundo nivel la detección de Ac anti-FI.

MÉTODOS RECOMENDABLES

Anticuerpos anti-células parietales gástricas

Inmunofluorescencia indirecta

Es el método de elección. La dilución inicial del suero recomendada es 1:40 sobre cortes de estómago de roedor, habitualmente rata, aunque para disminuir la interferencia de los Ac heterófilos es preferible utilizar tejido de ratón. Se detectan por tinción del citoplasma de las células parietales gástricas. No es preciso realizar la titulación.

Enzimoanálisis

Detecta Ac anti-H⁺/K⁺ ATPasa gástrica. Es útil ante la sospecha de anti-CPG coexistentes con Ac antimitocondriales y/o antinucleares a títulos altos.

Inmunotransferencia

Al igual que el enzimoanálisis (ELISA), detecta los Ac anti-ATPasa. Es un método útil en laboratorios con demanda baja de autoanticuerpos (auto-Ac).

Anticuerpos anti-factor intrínseco

Enzimoanálisis

Es el método de elección. Detecta Ac tanto de tipo I como de tipo II. Con esta técnica no interfieren los valores altos de vitamina B₁₂.

Radioinmunoensayo

Presenta las limitaciones propias de un método radioactivo. Además, puede dar resultados falsos positivos en presencia de valores altos de vitamina B₁₂.

Inmunotransferencia

Es un método equivalente al ELISA y el más apropiado para los laboratorios que tienen una demanda baja de Ac anti-FI.

VALORES OBJETIVOS

Los anti-CPG son muy sensibles y específicos para gastritis atrófica, variando los porcentajes según las series. En una de ellas, que recoge pacientes con GA comprobada por biopsia, la sensibilidad y especificidad de los Ac anti-CPG fue del 81 y el 90%, respectivamente, mientras que las de los Ac anti-FI fue del 27 y el 100%, respectivamente. En los casos en los que ya estaba establecida la anemia perniciosa, la sensibilidad de los Ac anti-FI fue mayor (37%). El valor predictivo positivo en casos asintomáticos es difícil de calcular porque no todos los individuos con auto-Ac desarrollan gastritis, al menos durante el período de seguimiento. Además, dicha dificultad aumenta por los largos períodos de latencia antes de que se desarrolle la anemia perniciosa.

VALOR CLÍNICO DE LOS ANTICUERPOS

La presencia de Ac anti-CPG e hipergastrinemia puede estar asociada a anemia ferropénica. Esta puede preceder en más de 20 años a la anemia perniciosa.

A todo paciente con anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro, o sospecha clínica de GA o déficit de vitamina B₁₂ inicialmente se le determinarán los Ac anti-CPG y anti-FI. Una vez detectada y confirmada la presencia de auto-Ac, no se precisa su monitorización.

El riesgo de progresar desde metaplasia a neoplasia solo se ha descrito en pacientes con anemia perniciosa y es excepcional en los casos con anemia ferropénica.

El valor pronóstico de los anti-FI es controvertido. El título de auto-Ac no tiene valor para predecir el desarrollo de anemia perniciosa.

LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS

Los Ac anti-CPG pueden encontrarse en sujetos sanos y su prevalencia varía con la edad: desde un 2% en jóvenes hasta aproximadamente un 16% en los mayores de 60 años.

El 20% de los familiares de pacientes con anemia perniciosa presentan Ac anti-CPG.

Posibles conflictos en la interpretación de resultados

Gastritis crónica atrófica tipo B

Es la causada por el *H. pylori*. A diferencia de la GA o tipo A, la afección se inicia en el antro extendiéndose posteriormente a todo el estómago. Se detectan en suero Ac frente al *H. pylori* y también pueden aparecer Ac anti-CPG. Sin embargo, los valores de gastrina son normales o bajos.

Gastritis linfocítica no específica

Se caracteriza por la coexistencia de Ac anti-CPG con valores normales de gastrina sérica, sin que se detecte la presencia del *H. pylori* en las biopsias de la mucosa gástrica.

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

En otras enfermedades autoinmunes —como diabetes tipo 1, enfermedad autoinmune tiroidea, mixedema, enfermedad de Addison y vitiligo— hay una prevalencia 3 a 5 veces superior de GA y anemia perniciosa. La prevalencia de Ac anti-CPG en diabetes tipo 1 y enfermedad autoinmune tiroidea puede llegar al 25 y el 30% respectivamente. Sin embargo, los Ac anti-FI solo aparecen en el 2% de los pacientes con enfermedades graves y el 5% con tiroiditis de Hashimoto. Asimismo, presentan Ac anti-CPG el 32% de los pacientes con cirrosis biliar primaria y el 12% de ellos presenta también Ac anti-FI.

La GA se encuentra en el 20-27% de los pacientes con deficiencia de hierro refractaria a tratamiento y es 4-6 veces más frecuente que la celiaquía como causa de déficit de hierro inexplicable.

El 2% de todos los cánceres gástricos se asociaron con anemia perniciosa, según un estudio realizado en autopsias. En general, hay un riesgo 3-5 veces superior

de cáncer gástrico en pacientes con anemia perniciosa. En el caso de los tumores carcinoides gástricos el riesgo es 13 veces superior.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS QUE PUEDEN SER ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO

El grave impacto en la salud del paciente y la posibilidad de tratamiento efectivo apoya la importancia del diagnóstico precoz mediante la determinación de los biomarcadores circulantes y de la biopsia gástrica. Los biomarcadores clásicos son la hipergastrinemia y la disminución del ratio pepsinógeno I/II junto con la determinación de auto-Ac.

La monitorización de la vitamina B₁₂ es importante para instaurar el tratamiento sustitutivo y evitar así el daño neurológico que puede llegar a ser irreversible.

Una vez que en un paciente se han detectado Ac anti-CPG y/o Ac anti-FI, se deben realizar revisiones anuales en las que se solicite hemograma, ferritina y vitamina B₁₂. Los pacientes con gastritis inespecífica se deben monitorizar anualmente con los mismos parámetros para excluir el desarrollo de la GA.

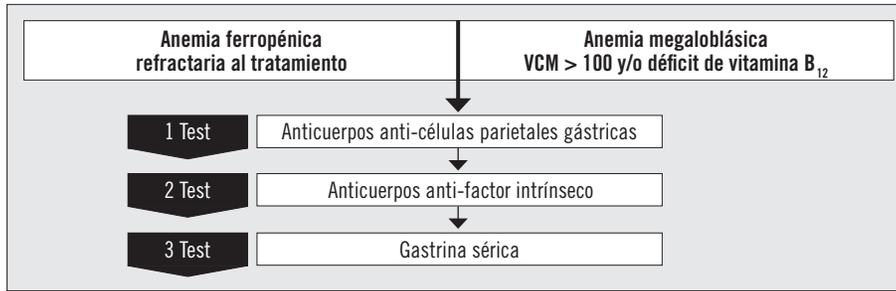
La determinación de gastrina se reservará para el diagnóstico diferencial de GA con otros tipos de gastritis.

En el seguimiento de la enfermedad se recomienda una endoscopia periódica cada 5 años para descartar el desarrollo de tumores carcinoides, pólipos o adenocarcinomas gástricos.

Se ha visto que la disminución de la grelina sérica, una hormona sintetizada en el *fundus* gástrico y relacionada con el control del apetito, podría ser el marcador más sensible (97%) y específico (100%) para la selección de pacientes con alto riesgo de padecer GA pero, hasta la fecha, su determinación solo se usa en laboratorios de investigación.

Estudios recientes informan que la GA se asocia a valores altos de homocisteína, lo que puede suponer un incremento del riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares.

En la práctica clínica, aunque se ha observado asociación de los alelos HLA-DRB1*04 y DQB1*03 con la GA, su detección resulta ineficiente debido al bajo riesgo relativo que aportan.



Algoritmo diagnóstico. VCM: volumen corpuscular medio.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*. 2006;107:1673-9.
- Khan S, Del-Duca C, Fenton E, Holding S, Hirst J, Doré PC, Sewell WA. Limited value of testing for intrinsic factor antibodies with negative gastric parietal cell antibodies in pernicious anaemia. *J Clin Pathol*. 2009;62:439-41.
- Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:5121-8.
- Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2071-9.
- Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, editors. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. Totowa: Humana Press; 2008.
- Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.
- Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010. DOI: 10.1007/s12016-010-8218-y.
- Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Eng J Med*. 1997;337:1441-8.

11

HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA, HEPATITIS AUTOINMUNE Y COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

JUAN FRANCISCO DELGADO DE LA POZA^a ■ M. PILAR PALOMINO
DÍAZ^b ■ CARMEN RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ^c

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Introducción

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune caracterizada por destrucción progresiva de los canalículos biliares intrahepáticos, lo que produce colestasis y daño hepático, más o menos grave. Es de baja prevalencia y afecta principalmente a mujeres en la quinta década de la vida. Con frecuencia es asintomática y, a pesar de su denominación, es rara la cirrosis hepática.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial

Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) y de los anticuerpos antinucleares (ANA) asociados a CBP, esencialmente gp210 y sp100.

Anticuerpos antimitocondriales

Se dirigen mayoritariamente contra la subunidad E2 del complejo 2-oxoácido deshidrogenasa (E2-ADC), también conocido como antígeno (Ag) mitocondrial 2 (M2). Reconocen el complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDC), la cadena ramificada del complejo oxoácido deshidrogenasa (BCOADC) y el complejo oxoglutarato deshidrogenasa (OGDC).

Otros Ag reconocidos por los AMA son las subunidades E3 y E1 α del complejo PDC.

Anticuerpos antinucleares asociados a cirrosis biliar primaria

Hay 2 patrones de ANA asociados a CBP: patrón anti-envoltura nuclear y patrón de puntos nucleares múltiples (MND, *multiple nuclear dot*).

Patrón anti-envoltura nuclear. Se asocia al reconocimiento de la lámina nuclear (A, B y C) o al poro nuclear. Los anticuerpos (Ac) frente a la lámina nuclear se detectan en hepatitis autoinmune (HAI), CBP y en algunos pacientes con otras enfermedades autoinmunes. Los Ac específicos de la CBP van dirigidos frente a las proteínas del poro nuclear. El Ag reconocido es una glucoproteína de 210 kDa denominada gp210. Otros Ac que dan un patrón de envoltura nuclear son los Ac frente a nucleoporina (p62) y anti-receptor de la laminina B (LBR).

Patrón de puntos nucleares múltiples. Se asocia al reconocimiento de una proteína de 100 kDa denominada sp100. Otros Ac que dan patrón MND son los Ac anti-proteína de la leucemia promielocítica (PML).

Otros anticuerpos antinucleares

Ac anti-centrómero, Ac anti-Ro de 52 kDa.

^aServicio de Laboratorio, Inmunología, UDIAT-CD, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^bServicio de Inmunología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^cServicio de Inmunología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Métodos recomendables de detección. Valores objetivos

Anticuerpos antimitocondriales

La metodología de cribado recomendable es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre cortes de riñón, estómago e hígado de roedor (triple tejido). Tienen una sensibilidad del 80-97%. La especificidad, el valor predictivo negativo (VPN) y el valor predictivo positivo (VPP) son superiores al 95%. Otros métodos como el enzimoimmunoanálisis (ELISA) o la inmunotransferencia (IT) con Ag o complejos antigénicos recombinantes o purificados del complejo M2 poseen valores de sensibilidad y especificidad similares a la IFI, quedando limitado su uso a la confirmación de la especificidad M2 y a la detección de Ac anti-M2 en pacientes con IFI negativa.

Anticuerpos antinucleares asociados a cirrosis biliar primaria

La metodología de cribado recomendable es la IFI sobre células HEP2, aunque son necesarios métodos de confirmación como el ELISA o la IT con Ag recombinantes. Están presentes en casi la mitad de pacientes con CBP, llegando hasta el 85% en los casos AMA negativos. Los Ac anti-gp210 tienen sensibilidad del 20-30%, especificidad superior al 97%, VPN del 50-65% y VPP superior al 95%. Los Ac frente a p62 tienen sensibilidad del 32% y especificidad del 98%. Los Ac LBR presentan sensibilidad del 9% y especificidad del 97%. La sensibilidad de los Ac anti-sp100 es del 20-30% y la especificidad, en pacientes con hepatopatía crónica, está sobre el 95%, aunque también pueden aparecer en algunas conectivopatías. Los sp100 tienen VPN del 60% y VPP del 90%. Los PML presentan sensibilidad del 20% y alta especificidad.

Anticuerpos anti-centrómero

No son específicos de CBP, pero aparecen en el 10-30% de los pacientes, sobre todo en aquellos en los que la CBP se asocia con esclerodermia limitada o fenómeno de Raynaud.

Valor clínico de los anticuerpos. Limitaciones diagnósticas

Anticuerpos antimitocondriales

Son marcadores serológicos de CBP y están incluidos entre los criterios diagnósticos. Pueden aparecer con bastante antelación al inicio del cuadro clínico y hasta

un 40% de pacientes asintomáticos con fosfatasa alcalina normal y con Ac anti-M2 tienen lesiones histológicas de CBP. Sin embargo, ni la especificidad antigénica ni los títulos de AMA tienen valor pronóstico, por lo que no está indicado determinarlos periódicamente tras el diagnóstico. Pueden aparecer AMA a título bajo en fallo hepático agudo, infecciones y en un 8-35% de pacientes con HAI típica, sin signos de colestasis, sobre todo cuando hay gran respuesta inflamatoria. Los títulos de AMA bajan inicialmente tras un trasplante hepático, aunque después se recuperan, por lo que no son útiles como marcadores de recurrencia de la CBP.

Anticuerpos antinucleares asociados a cirrosis biliar primaria

Tienen gran valor diagnóstico cuando los AMA son negativos. Los Ac anti-gp210 se han considerado marcadores de mal pronóstico ya que se asocian con mayor grado de progresión a cirrosis. El valor pronóstico de los Ac anti-sp100 es controvertido. Tanto los Ac anti-gp210 como los anti-sp100 persisten tras un trasplante hepático, aún sin evidencia histológica de CBP en el aloinjerto.

Anticuerpos anti-centrómero

Las CBP asociadas a estos autoanticuerpos (auto-Ac) tienen menor progresión a cirrosis y mayor desarrollo de hipertensión portal.

Asociación con otras enfermedades

La CBP se puede asociar con otras enfermedades autoinmunes, sobre todo hipotiroidismo, esclerodermia, síndrome de Sjögren, enfermedad celíaca y colitis ulcerosa (CU).

Pruebas complementarias inmunológicas útiles para el diagnóstico

Entre las pruebas complementarias cabe considerar el proteinograma y la cuantificación de inmunoglobulinas (Ig). Los pacientes con CBP generalmente tienen valores elevados de IgM sérica.

HEPATITIS AUTOINMUNE

Introducción

La HAI es una enfermedad necroinflamatoria hepática considerada de etiología autoinmune. Tiene baja prevalencia y, aunque predomina en el sexo femenino, puede

afectar a niños o adultos de ambos sexos. El diagnóstico de HAI requiere la exclusión de otras causas de daño hepático y se basa en una combinación de criterios establecidos por el International Autoimmune Hepatitis Group. Las manifestaciones clínicas son muy variables, oscilando desde asintomática hasta fallo hepático fulminante. Se ha propuesto la clasificación de la HAI en 2 tipos atendiendo al tipo de auto-Ac y a aspectos clinicopatológicos. La HAI tipo 1 se caracteriza por la presencia de ANA y/o anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y suelen asociarse a Ac anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). En la HAI tipo 2 aparecen Ac anti-mitosomas de hígado y riñón (LKM, *liver-kidney microsomes*) y/o Ac anti-citosol hepático tipo 1 (LC-1).

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial

El perfil incluye los ANA, ASMA, anti-LKM-1 y anti-LC-1. En algunas circunstancias debe ampliarse, incluyendo ANCA, Ac anti-F-actina y Ac anti-antígeno soluble hepático/antígeno de hígado y páncreas (SLA/LP, *soluble liver antigen/liver-pancreas*). Solo en casos especiales se deben determinar los Ac anti-receptor de la asialoglicoproteína, anti-LKM-2, anti-LKM-3 y anti-mitosomas de hígado (LM, *liver microsomes*).

Anticuerpos antinucleares

Suelen dar patrones de tinción homogéneos y reconocen Ag cromatínicos (ADN de cadena simple o doble, histonas, etc.). En menor porcentaje de casos, reconocen Ro/SS-A, snRNP (*small nuclear ribonucleoprotein*) o láminas nucleares. En más del 50% de los casos los ANA aparecen junto con ASMA.

Anticuerpos anti-mitosomas de hígado y riñón

Hasta el momento han sido identificados 4 tipos: LKM-1, LKM-2, LKM-3 y LM. Los Ac anti-LKM-1 reconocen el citocromo P450 2D6. Los Ac anti-LKM-2 reconocen el citocromo P450 2C9. Los Ac anti-LKM-3 reconocen la UDP-glucuroniltransferasa-1. Los Ac anti-LM reconocen el citocromo P450 1A2. En el síndrome poliglandular autoinmune también se ha descrito la presencia de Ac anti-citocromo P450 1A2 y P450 2A6.

Anticuerpos anti-citosol hepático tipo 1

Reconocen la enzima formiminotransferasa ciclodeaminasa. En la mitad de casos, van asociados con Ac

anti-LKM-1 y, con menor frecuencia, con marcadores serológicos de HAI tipo 1.

Anticuerpos anti-antígeno soluble hepático/antígeno de hígado y páncreas

Van dirigidos frente a una proteína de 48 kDa asociada a un UGA tRNA supresor de la proteína antigénica asociada (tRNP (Ser) Sec). Suelen aparecer asociados con otros Ac, sobre todo con ASMA en la HAI tipo 1.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

El patrón de tinción es perinuclear atípico (pANCA atípico).

Anticuerpos anti-F-actina

Reconocen la actina filamentosa, el principal Ag de la especificidad ASMA.

Anticuerpos anti-receptor de la asialoglicoproteína

Reconocen una glucoproteína de la membrana celular de los hepatocitos.

Métodos recomendables de detección. Valores objetivos

Anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso

El método recomendado de detección es la IFI sobre triple tejido de roedor y sobre células HEp-2. Los ANA aparecen en el 60% de los casos, aunque son de baja especificidad y escaso VPP. Los ASMA tienen sensibilidad y especificidad de alrededor del 75%, VPN superior al 90% y VPP del 40%.

Anticuerpos anti-mitosomas de hígado y riñón

El método recomendado de cribado es la IFI sobre triple tejido de roedor, aunque tiene una capacidad limitada para discriminar entre los diferentes tipos de Ac anti-LKM. Los Ac anti-LKM-1 son los Ac anti-LKM más relevantes en la HAI. Se recomiendan métodos de confirmación como ELISA o IT con Ag purificado o recombinante. Aparecen en el 80-90% de HAI tipo 2 y tienen especificidad y VPP elevados.

Anticuerpos anti-citosol hepático tipo 1

Se detectan por IFI sobre triple tejido de roedor. Cuando se asocian con Ac anti LKM-1 se requieren técnicas específicas de detección, como ELISA o IT con Ag purificado o recombinante. Se detectan en el 30% de los

pacientes con HAI tipo 2 y tienen alta especificidad y VPP.

Anticuerpos anti-F-actina

El método recomendado de detección se basa en técnicas con Ag purificado como IT, ELISA o IFI con sustratos celulares específicos. Aparecen con una prevalencia del 75% en la HAI tipo 1 y tienen sensibilidad y VPN similar a los ASMA. Su especificidad es controvertida. En la actualidad, la determinación de Ac anti-F-actina no sustituye a la de ASMA.

Anticuerpos anti-antígeno soluble hepático/antígeno de hígado y páncreas

Se detectan mediante técnicas de IT o ELISA con Ag purificado o recombinante. Para la HAI tienen especificidad superior al 95%, VPN del 75-85% y VPP del 75-90%, pero son de baja sensibilidad (10-30%).

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Se determinan mediante IFI sobre neutrófilos humanos fijados con etanol (los fijados en formalina son negativos). Se encuentran en el 50-96% de las HAI tipo 1, pero tienen baja especificidad.

Anticuerpos anti-receptor de la asialoglicoproteína

El método de detección es ELISA con Ag purificado. Se detectan en el 80-85% de las HAI tipo 1, pero no son específicos.

Valor clínico de los anticuerpos. Limitaciones diagnósticas

Anticuerpos antinucleares y anticuerpos antimúsculo liso

Son marcadores de la HAI tipo 1 y están incluidos entre los criterios diagnósticos. Los ANA no son marcadores pronósticos y suelen desaparecer tras la administración de un tratamiento inmunosupresor. Títulos bajos de ASMA pueden encontrarse en el 30-40% de las hepatitis virales así como en procesos infecciosos e inflamatorios, pero en la mayoría de estos casos no reconocen F-actina. El título de ASMA no se correlaciona con el pronóstico y suelen desaparecer con tratamiento inmunosupresor.

Anticuerpos anti-microsomas de hígado y riñón

Los Ac anti-LKM-1 son marcadores de HAI tipo 2 y están incluidos entre los criterios diagnósticos. Pueden

aparecer en un 3-5% de pacientes con hepatitis por virus de la hepatitis C sin evidencias de HAI. Los títulos de Ac no se correlacionan con la evolución de la HAI. Los Ac anti-LKM-2 aparecen en hepatitis inducida por ácido tienílico. Los Ac anti-LKM-3 aparecen en hepatitis crónica D y en un 10% de HAI tipo 2. Los Ac anti-LM aparecen en hepatitis inducida por hidralacina y en hepatitis asociada con síndrome poliglandular autoinmune tipo I. El valor significativo de Ac anti-LKM-1 por IFI en adultos es a partir de 1/40, aunque en niños pueden ser clínicamente relevantes títulos más bajos.

Anticuerpos anti-citosol hepático tipo 1

Son marcadores de HAI tipo 2 y están incluidos entre los criterios diagnósticos. Se presentan más frecuentemente en pacientes jóvenes y los valores descienden tras la respuesta al tratamiento.

Anticuerpos anti-antígeno soluble hepático/antígeno de hígado y páncreas

Son marcadores tanto de HAI tipo 1 como HAI tipo 2. En un 5% de casos de HAI tipo 2 pueden ser el único auto-Ac, teniendo en estos casos gran valor diagnóstico. También pueden aparecer en síndromes de solapamiento de HAI/colangitis esclerosante primaria (CEP). Varios estudios han sugerido que los pacientes con Ac anti-SLA tienen un curso más grave de la HAI.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Aparecen en HAI tipo 1, aunque también en CEP, CU y enfermedad de Crohn. El título no se correlaciona con el grado de afectación, actividad o respuesta al tratamiento y no desaparecen tras el trasplante hepático.

Anticuerpos anti-receptor de la asialoglicoproteína

Aparecen en HAI tipo 1, aunque también en la hepatitis por el virus de la hepatitis B, la hepatitis alcohólica y la CBP. Se les considera marcadores pronósticos, ya que parecen correlacionarse con actividad histológica y respuesta al tratamiento.

Asociación con otras enfermedades

La HAI muestra asociación con otras enfermedades autoinmunes y síndromes poliglandulares autoinmunes.

Pruebas complementarias inmunológicas útiles para el diagnóstico

Cabe considerar como pruebas complementarias el proteinograma y la cuantificación de Ig. La hipergamaglobulinemia figura entre los criterios diagnósticos de las HAI.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Introducción

La CEP es una colangiopatía crónica de etiología desconocida de base inmunológica que cursa con inflamación, destrucción y fibrosis de la vía biliar extrahepática. Es poco prevalente y se presenta sobre todo en varones de edad media.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial

No se ha definido hasta el momento ningún Ac específico. Se recomienda la determinación de pANCA atípicos. También se han descrito Ac frente a la célula epitelial biliar, aunque su determinación no se realiza de rutina.

En población pediátrica se presenta una variante de CEP denominada colangitis esclerosante autoinmune que presenta las características serológicas de la HAI tipo 1 con amplia producción de auto-Ac, sobre todo ANA y ASMA.

Métodos recomendables de detección. Valores objetivos

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear atípicos

El método disponible para detectarlos es la IFI sobre neutrófilos humanos fijados con etanol (los fijados en formalina son negativos). Las especificidades ANCA anti-mieloperoxidasa y proteinasa-3 son negativas. Su identificación mediante IFI está limitada cuando se asocian con ANA. Aparece en un 60-90% de pacientes, aunque su especificidad es baja.

Anticuerpos frente a la célula epitelial biliar

Se detectan mediante citometría de flujo sobre células epiteliales biliares purificadas. Están presentes en el 63% de los pacientes y tienen una especificidad del 80%.

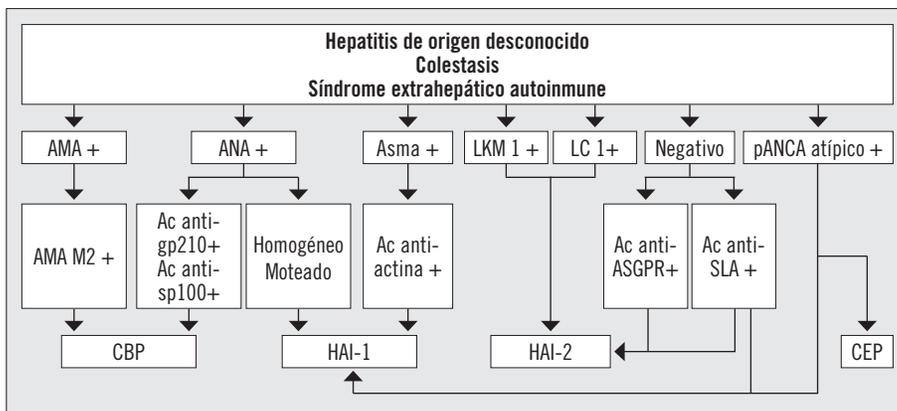
Valor clínico de los anticuerpos. Limitaciones diagnósticas

La utilidad de los auto-Ac en el diagnóstico de la CEP es limitada. Los pANCA atípicos pueden aparecer también en otras enfermedades, sobre todo HAI y CU (60-87%), aunque también enfermedad de Crohn (5-25%).

Los Ac frente a la célula epitelial biliar también se encuentran en pacientes con HAI (16%) y CBP (37%).

Asociación con otras enfermedades

La CEP está asociada con enfermedad inflamatoria intestinal en el 70-80% de los casos. La incidencia de CEP en pacientes con CU es del 2-10%.



Algoritmo de determinación de autoanticuerpos en sospecha de hepatopatía autoinmune. AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ASGPR: receptor de la asialoglucoproteína; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; HAI: hepatitis autoinmune; LC: *liver cytosol* (citósol hepático); LKM: *liver-kidney microsomes* (microsomas de hígado y riñón); pANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo de patrón perinuclear; SLA: *soluble liver antigen* (antígeno soluble hepático).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: Current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3374-87.
- Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55:2144-61.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48:169-76.
- Invernizzi P. Geoepidemiology of autoimmune liver diseases. *J Autoimmun.* 2010;34:J300-6.
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50:291-308.
- Manns MP, Czaja J, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51:2193-213.
- Muratori L, Granito A, Muratori P, Pappas G, Bianchi FB. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis.* 2008;12:261-76.
- Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2004;41:677-83.

12

PANCREATITIS AUTOINMUNE

YVELISE BARRIOS DEL PINO^a ■ MARCOS LÓPEZ HOYOS^b

INTRODUCCIÓN

En 1961, Sarles et al describieron por primera vez un cuadro de pancreatitis crónica asociado con marcada inflamación, infiltración linfocítica e hipergammaglobulinemia no asociado con el consumo de alcohol, sugiriendo la implicación de fenómenos autoinmunes en la patogénesis de la enfermedad. A partir de ese momento, se han descrito casos de pancreatitis asociados con enfermedades autoinmunes.

La pancreatitis autoinmune (PAI) fue denominada por primera vez como pancreatitis inflamatoria primaria y clasificada como pancreatitis crónica inflamatoria. Además, la enfermedad ha sido designada con otros nombres como pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, pancreatitis crónica ductodestructiva no alcohólica y pseudotumor inflamatorio. El término PAI se propuso en 1995 y, desde entonces, se ha convertido en una entidad reconocida mundialmente.

Hay 2 formas de PAI conocidas (la tipo I y la tipo II) que se diferencian en algunas características clínicas y serológicas. La PAI de tipo I se asocia frecuentemente a afectación de otros órganos o sistemas (sistema biliar, glándulas salivales, pulmón, riñones, etc.), se asocia con frecuencia a otras enfermedades de conocida base autoinmune y suele cursar con la aparición de autoanticuerpos (auto-Ac) en la sangre e hipergammaglobulinemia. La PAI tipo II solo afecta al páncreas, no cursa con auto-Ac ni aumento de inmunoglobulinas (Ig) y

no se suele asociar a otras enfermedades autoinmunes, excepto la colitis ulcerosa.

La enfermedad es más frecuente en los varones con una edad situada ente la cuarta y sexta década de la vida, tendiendo a ser algo más jóvenes los que presentan PAI del tipo II. El dolor es el síntoma más frecuente, localizado en la parte superior del abdomen. En otras ocasiones, más frecuentemente en los pacientes con PAI tipo II, la pancreatitis aguda es una de las formas de presentación. Con frecuencia, aparece ictericia cuando está involucrado el árbol biliar. Otros síntomas menos frecuentes son los debidos a la disminución de la función exocrina pancreática y la diabetes. La tomografía computarizada mostrará que el páncreas está aumentado de tamaño, global o focalmente.

ANTICUERPOS RELEVANTES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal diagnóstico diferencial de PAI debe establecerse con el cáncer de páncreas-vía biliar. Una intervención terapéutica temprana con corticoides sistémicos puede modificar el curso de esta enfermedad, ayudando a preservar la función exocrina y endocrina pancreática. Resulta por tanto de gran interés el establecimiento de biomarcadores para un diagnóstico certero y temprano. No existen unos criterios diagnósticos claros, pero los más establecidos son los de la Sociedad Japonesa de Páncreas y la Sociedad

^aSección de Inmunología, Laboratorio Central, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^bLaboratorio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

Coreana de Páncreas, junto con los de la American Pancreatic Association (APA). Los 2 primeros comparten la importancia de las pruebas de laboratorio, incluidos los auto-Ac y recientemente han emitido unos criterios diagnósticos de forma conjunta. Por su parte, los criterios de la APA se basan más en las pruebas de imagen y, sobre todo, en la buena respuesta al tratamiento esteroideo.

Se han descrito un gran número de auto-Ac asociados a PAI: anticuerpos antinucleares (ANA), Ac anti-músculo liso, factor reumatoide, Ac anti-lactoferrina, Ac anti-anhidrasa carbónica II, Ac anti-alfa amilasa, etc. El de más reciente descripción es un auto-Ac que se ha aislado mediante el estudio de bibliotecas de péptidos con IgG aisladas de pacientes diagnosticados de PAI. El antígeno (Ag) frente al que va dirigido es un péptido, denominado AIP₁₋₇ (homólogo al enzima pancreático UBR2). En el estudio mencionado, este auto-Ac se encuentra en el 90% de los pacientes con PAI, aunque también se detecta en el 10% de pacientes con cáncer pancreático.

Actualmente, los Ac más recomendados para realizar el diagnóstico de PAI y, sobre todo, para el diagnóstico diferencial con cáncer de páncreas son los Ac anti-anhidrasa carbónica II y los Ac anti-alfa amilasa, junto con la determinación de IgG4 (v. apartado «Valor clínico de los anticuerpos»). Los Ac anti-alfa amilasa parecen ser un marcador bastante específico de aquellos pacientes con PAI que desarrollarán diabetes tipo I fulminante.

Es recomendable estudiar, como determinaciones que apoyan el origen autoinmune de la PAI, la presencia de ANA y de hiper-IgG.

MÉTODOS RECOMENDABLES DE DETECCIÓN

El método recomendable para determinar en suero los Ac anti-anhidrasa carbónica y anti-alfa amilasa es el enzimoimmunoanálisis (ELISA) cualitativo. No existen métodos comerciales disponibles y deben emplearse métodos caseros.

El estudio de ANA se debe realizar mediante inmunofluorescencia indirecta sobre células HEP-2.

La determinación de IgG e IgG4 se recomienda hacerla mediante nefelometría.

VALORES OBJETIVOS

Los Ac anti-anhidrasa carbónica II y los anti-alfa amilasa tienen mayor sensibilidad (83% para ambos) que un valor incrementado en suero de IgG4 (58%), si bien la especificidad de este último de forma aislada es más alta (93 frente a 67 y 83% de los Ac anti-anhidrasa carbónica II anti-alfa amilasa, respectivamente).

La combinación de los 3 marcadores (Ac anti-anhidrasa carbónica II y Ac anti-alfa amilasa con hiper-IgG4) tiene una sensibilidad del 50%, con un 99% de especificidad, un valor predictivo negativo del 94% y un valor predictivo positivo del 86%.

VALOR CLÍNICO DE LOS ANTICUERPOS

El diagnóstico diferencial de la PAI con el cáncer de páncreas es el principal valor clínico de la determinación de los 2 auto-Ac propuestos, dada su elevada especificidad al sumarle el estudio de IgG4. No obstante, todavía no se ha estandarizado la determinación de estos Ac ni tampoco ha sido validada por organismo oficial alguno.

Los Ac se informan de forma cualitativa (positivo/negativo) y su presencia únicamente es diagnóstica, sin tener valor pronóstico. La presencia de los Ac anti-anhidrasa carbónica II y anti-alfa amilasa sin hiper-IgG4 muestra mejor pronóstico, puesto que la presencia de los Ac junto con una hiper-IgG4 mantenida en el tiempo parece predecir un mayor riesgo de cáncer de páncreas sobre una PAI.

Los auto-Ac no predicen brotes y no hay evidencias acerca de su capacidad de predecir el desarrollo de enfermedad en sujetos asintomáticos, por lo que no es recomendable su utilización para el seguimiento de la enfermedad.

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

La PAI puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes, de forma principal con el síndrome de Sjögren. En este caso, se encontraría la presencia de Ac anti-SS-A y anti-SS-B en un elevado porcentaje de casos.

La elevación de IgG4 se ha querido englobar en una entidad multisistémica, donde se produciría aumento

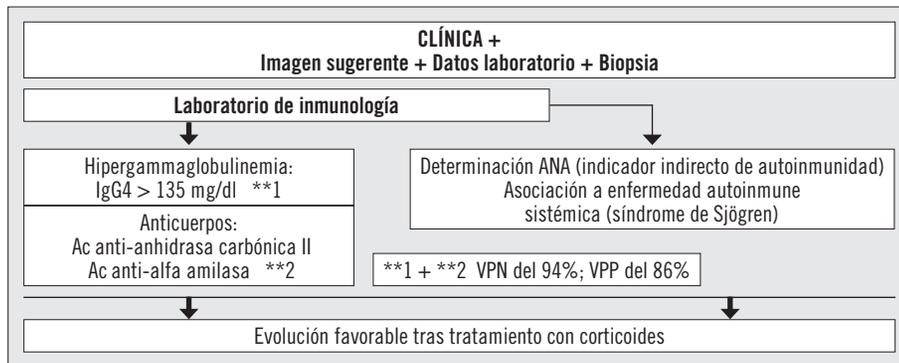
de IgG4 y afectación de los conductos biliares intra-hepáticos y extrahepáticos, el riñón, las glándulas salivales, los ganglios linfáticos y el retroperitoneo. Además, en estadios tardíos de PAI sin tratar existe el riesgo de una pérdida de función endocrina añadida a la pérdida de la función exocrina propia de la enfermedad.

PRUEBAS INMUNOLÓGICAS COMPLEMENTARIAS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO

La elevación de IgG4 es característica de la PAI, con una especificidad del 93% y una sensibilidad del 73%. Hay que hacer notar que también puede haber elevación

de IgG4 en un 7-10% de los pacientes con cáncer de páncreas y en más de un 10% de pacientes con colangiocarcinoma. Sin embargo, elevaciones > 2 veces los valores de normalidad de IgG4 (algunos autores sugieren más de 135 mg/dl) son altamente específicos de PAI.

En población japonesa, se ha descrito una asociación con el haplotipo HLA DRB1*0405-DQB1*0401 no refrendada en otros grupos étnicos. Se han descrito asociaciones con ciertos polimorfismos de un solo nucleótido y modificaciones de la molécula de CTLA-4 en población de Taiwán y Japón. Sin embargo, no está demostrada la utilidad de los estudios genéticos en el diagnóstico de la PAI.



Algoritmo diagnóstico de pancreatitis autoinmune. Ac: anticuerpos; ANA: anticuerpos antinucleares; IgG: inmunoglobulina G; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aparisi L, Farré A, Gómez-Cambronero L, Martínez J, de las Heras G, Corts J, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2005;54:703-9.
- Endo T, Takizawa S, Tanaka S, Takahashi M, Fujii H, Kamisawa T, et al. Amylase a-2A autoantibodies. Novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58:732-7.
- Finkelberg D, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2670-6.

- Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattoni Ch, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med*. 2009;361:2135-42.
- Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1310-5.
- Sánchez-Castañón M, De las Heras-Castaño G, López-Hoyos M. Autoimmune pancreatitis: an underdiagnosed autoimmune disease with clinical, imaging and serological features. *Autoimmun Rev*. 2010;9:237-40.

13

ENFERMEDAD CELÍACA, DERMATITIS HERPETIFORME Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

JULIA ASENSIO ANTÓN^a ■ ESTHER OCAÑA PÉREZ^b ■
M. ARANZAZU PACHO DE LUCAS^c

ENFERMEDAD CELÍACA

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) se considera una enfermedad sistémica inmuno-mediada que afecta a individuos genéticamente predispuestos al entrar en contacto con alimentos que contienen gluten. El contacto de la mucosa intestinal con el gluten conduce a la aparición de un daño en esta, cuyo espectro oscila desde casos en los que únicamente se aprecia un aumento de la población de linfocitos intraepiteliales (LIE) (enteritis linfocítica) hasta formas avanzadas de atrofia vellositaria. Puede presentarse a cualquier edad de la vida y cursa con manifestaciones clínicas muy variadas aunque en muchos casos la enfermedad es asintomática. Afecta tanto a niños como a adultos y la relación mujer/varón es de 2:1. La prevalencia mundial se estima en 1/266, y en España oscila entre 1/118 en la población infantil y 1/389 en la población adulta, aunque esta prevalencia puede ser mucho mayor puesto que un porcentaje importante de casos permanece sin detectar.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial. Métodos recomendables de detección

La serología es una herramienta fundamental para el diagnóstico de EC. Los anticuerpos (Ac) con más alto valor diagnóstico son inmunoglobulinas (Ig) de isotipo IgA salvo en los individuos con déficit selectivo de IgA, en los que se han de solicitar los Ac de isotipo IgG. El estudio inicial debe incluir una determinación de IgA

total, lo que evitará la proporción de falsos negativos en aquellos pacientes con déficit selectivo de IgA, en los que la prevalencia de EC es mayor que en la población general. En el caso de déficit selectivo de IgA, deben solicitarse los Ac de isotipo IgG.

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana

Los Ac antitransglutaminasa tisular (AtTG) se han mostrado como los marcadores más útiles y, hoy en día, hay acuerdo generalizado en utilizar solo los AtTG de isotipo IgA para el cribado de la EC. También está disponible la determinación de AtTG de clase IgG para los pacientes con déficit de IgA, aunque presenta baja sensibilidad.

Método recomendable: enzimoinmunoanálisis (ELISA) cuantitativo.

Anticuerpos antiendomiso

Son tanto de clase IgA como IgG. Su sensibilidad y su especificidad son variables según la edad. Van dirigidos frente a la tTG. Están siendo sustituidos por los AtTG en el cribado de la EC, entre otras razones, porque se precisa personal experto en la lectura de la inmunofluorescencia indirecta (IFI). Los Ac antiendomiso pueden ser un test de confirmación importante y, por tanto, es razonable su determinación en el cribado de la EC de forma secuencial cuando los AtTG son positivos, siempre que la prevalencia pre-test de la EC sea < 2% o cuando se presente un resultado dudoso en la determinación de AtTG.

Método recomendable: IFI sobre sustrato de esófago de mono.

^aServicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^bÁrea de Inmunología, Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio y Alergia, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^cSección de Inmunología, Servicio de Bioquímica, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

Anticuerpos antigliadina

Son tanto de isotipo IgA como IgG. Se elevan en las fases de actividad de la enfermedad de una manera paralela a la ingesta de gluten aunque también pueden estar elevados en otras enfermedades entéricas distintas de la EC. La edad tiene influencia sobre los valores de estos Ac ya que están más elevados en pacientes < 2 años, especialmente los de isotipo IgA, mientras que su valor diagnóstico disminuye en niños mayores y adultos. En la actualidad están siendo sustituidos por la determinación de Ac anti-péptidos deamidados de gliadina. Estos Ac parece que presentan cifras de sensibilidad y especificidad próximas a los AtTG. Además, el isotipo IgG de estos Ac es especialmente útil cuando hay déficit de IgA. No obstante, su utilidad clínica está aún por ratificar.

Método recomendable: ELISA cuantitativo.

Anticuerpos antirreticulina

Son Ac no organoespecíficos que pueden asociarse a múltiples patologías. Van dirigidos frente a la tTG. Su detección por IFI sobre tejido triple de hígado, riñón y estómago de rata muestra un patrón peritubular característico, denominado R1. Su utilidad radica en la detección ocasional de una posible EC cuando se solicita un estudio de anticuerpos antinucleares ante una sospecha de otras enfermedades autoinmunes. Actualmente, están en desuso debido a la aparición de nuevos y mejores marcadores, como la AtTG.

Método recomendable: IFI sobre tejido triple de hígado, riñón y estómago de rata.

Valores objetivos de los anticuerpos

En la guía de práctica clínica de EC, presentada por el National Institute for Health and Clinical Excellence en mayo de 2009, se presenta la eficacia de los diferentes Ac de isotipo IgA considerados en el diagnóstico serológico de la EC. Los resultados se muestran en la tabla 13.1, donde se incluyen además los valores objetivos para los AtTG IgG en pacientes con déficit selectivo de IgA.

Valor clínico de los anticuerpos

La sensibilidad de los Ac es muy elevada (próxima al 100%), especialmente en personas con lesiones

TABLA 13.1

Eficacia de los diferentes anticuerpos utilizados en el diagnóstico de la enfermedad celíaca

Anticuerpos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Antigliadina IgA	75-90	82-95
Antiendomisio IgA	85-96	97-100
Antitransglutaminasa IgA	90-98	94-97
Antigliadina deaminada IgA	87-90	93-95
Antitransglutaminasa IgG*	90-95	99-100

Ig: inmunoglobulina.

*En pacientes con déficit selectivo de IgA.

histológicas avanzadas (atrofia vellositaria). Además, son de utilidad para controlar el seguimiento de la dieta libre de gluten en pacientes celíacos.

Los valores de anticuerpos antigliadina (AGA) de isotipo IgA disminuyen rápidamente tras la retirada del gluten hasta hacerse negativos. Los de isotipo IgG presentan una cinética más lenta y en algunos casos no llegan nunca a desaparecer. Parece que los AGA son los primeros en elevarse cuando se produce una transgresión de la dieta de forma voluntaria o involuntaria, aunque la determinación de AtTG es también útil para el control del seguimiento correcto de la dieta.

Limitaciones diagnósticas

En niños < 2 años los AtTG pueden ser negativos. La combinación de AGA-IgA y AtTG-IgA permite una óptima detección de la EC en niños < 18 meses.

Asociación con otras enfermedades

Déficit de inmunoglobulina A

El déficit selectivo de IgA es más frecuente entre la población celíaca que entre la población sana. Es necesario realizar la cuantificación de dicha Ig de cara a seleccionar el ensayo más adecuado: marcadores de isotipo IgA o IgG, en caso de déficit de IgA.

Otras enfermedades asociadas a enfermedad celíaca

Suelen preceder a la EC, aunque también pueden manifestarse simultáneamente e incluso después del diagnóstico. Los pacientes que las presentan se

consideran grupo de riesgo para desarrollar EC ya que su asociación se produce con una frecuencia superior a la esperada. Algunas de ellas son: enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias como diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal (EII); trastornos neurológicos y psiquiátricos como encefalopatía progresiva, síndromes cerebelosos, demencia con atrofia cerebral; otras enfermedades y condiciones como síndrome de Down, síndrome de Williams, síndrome de Turner, fibrosis quística, etc.

Pruebas inmunológicas complementarias útiles para el diagnóstico

Estudio genético

El 90% de los pacientes con EC expresan el heterodímero HLA-DQ2 codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02, tanto en posición *cis*, asociados al DR3, como en *trans* en heterocigotos DR5/DR7. Este heterodímero está presente en el 20-30% de la población general. El resto de pacientes DQ2 negativos poseen variantes alélicas que codifican HLA-DQ8 sin HLA-DQ2 (6% del total) o un solo alelo del HLA-DQ2. Por tanto, el marcador HLA (*human leukocyte antigen*) asociado a celiaquía tiene un elevado valor predictivo negativo y la ausencia de HLA-DQ2 y

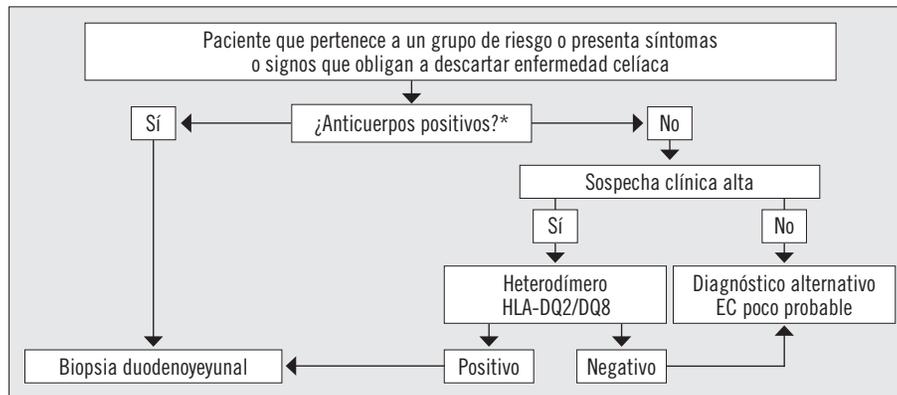
HLA-DQ8 hace que el diagnóstico de EC sea muy poco probable.

Linfocitos intraepiteliales

En la EC son hallazgos constantes las variaciones en los subtipos LIE y el aumento global de estos. El análisis por citometría de flujo de 3 parámetros en la población de LIE (TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$ y CD3) muestra un aumento de la población CD3+ TCR $\alpha\beta$ + y/o CD3+ TCR $\gamma\delta$ +, y disminución de los linfocitos *natural killer like* (CD3-). Esta técnica presenta alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico clínico de EC, alrededor del 94%, y es particularmente útil en las presentaciones atípicas. Este perfil de poblaciones, aún sin cambios estructurales en la mucosa, puede ser indicativo de una EC potencial y/o latente.

Nuevos criterios diagnósticos de enfermedad celíaca en niños y adolescentes

En el año 2012, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil ha publicado una nueva guía para el diagnóstico de la EC en niños y adolescentes con nuevos criterios diagnósticos que dan mayor relevancia a la serología y al tipaje HLA (S. Husby et al 2012).



Algoritmo de estudio ante la sospecha de enfermedad celíaca (EC). *Se determinará AtTG (isotipo IgA) + IgA; si déficit de IgA: Ac de isotipo IgG.

En niños y adolescentes deben considerarse los nuevos criterios diagnósticos de 2012 (S. Husby et al 2012).

DERMATITIS HERPETIFORME

Es la expresión cutánea de la EC. Se presenta en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes en forma de lesiones vesiculares pruriginosas en piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en cabeza, codos, rodillas y muslos. El diagnóstico se realiza mediante la demostración por inmunofluorescencia directa de depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica de piel sana. Si bien los individuos con dermatitis herpetiforme no presentan síntomas del tracto digestivo, habitualmente tienen el daño intestinal característico de la EC.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Introducción

La EII crónica cursa con brotes y tiene un componente familiar ya que afecta al 16-30% de los familiares de primer grado. La EII agrupa 3 entidades: enfermedad de Crohn (ECr), colitis ulcerosa (CU) y colitis indeterminada (CI), esta última con una clínica solapada entre ECr y CU (10-15% de pacientes con EII).

La CU presenta inflamación de la mucosa de colon, continua, simétrica y con engrosamiento de la capa muscular que suele afectar de recto a ciego. La incidencia en España es de 1,3-9,6 casos por 100.000 habitantes/año. El 5% de pacientes con CU desarrollan colangitis esclerosante primaria.

En la ECr, se encuentra una afectación segmentaria, asimétrica y transmural del tracto digestivo desde la boca al ano. Al afectarse también la grasa mesentérica, da ocasión a la *envoltura de grasa mesentérica* típica de la ECr. La incidencia en España es 3,9-7,5 por 100.000 habitantes/año. La clasificación de EII como CU o EC es importante, particularmente cuando se considera llevar a cabo cirugía.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial y métodos recomendables de detección

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo de patrón perinuclear

Están dirigidos contra antígenos citoplasmáticos y/o nucleares de los neutrófilos, fundamentalmente contra una proteína de la cubierta nuclear mieloide de 50 kDa de identidad aún no filiada. Son sensibles a DNAsa. Se visualizan mediante IFI utilizando como sustrato neu-

trófilos fijados en etanol, mientras que son negativos en portas fijados con formalina. Las especificidades proteinasa-3 y mieloperoxidasa, asociadas con vasculitis de pequeño vaso, son negativas.

Anticuerpos frente a *Saccharomyces cerevisiae*

Los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) son Ac que reconocen secuencias de residuos oligomanosídicos de la pared celular de una variante SU1 de la levadura *S. cerevisiae* (*Saccharomyces uvarum*). Se determinan mediante ELISA.

Otros anticuerpos

- Ac antipancreáticos.
- Ac frente a la proteína C porina de *Escherichia coli*.
- Ac anti-I2 frente a *Pseudomonas fluorescens*.
- Ac anticélulas caliciformes (*goblet cells*).

Valores objetivos y valor clínico de los anticuerpos

Para diferenciar CU y ECr en pacientes adultos con inflamación de colon, es útil el perfil serológico de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo de patrón perinuclear (p-ANCA) combinado con ASCA (p-ANCA/ASCA).

La utilización de estos marcadores en pacientes pediátricos, con sintomatología digestiva inespecífica, puede ser útil ya que evitaría exploraciones invasivas. La combinación p-ANCA-/ASCA+ para ECr presenta una sensibilidad del 86%, una especificidad del 93% y un valor predictivo positivo (VPP) del 75%. Para CU, el perfil p-ANCA+/ASCA- posee valores de sensibilidad, especificidad y VPP del 70, el 86 y el 82%, respectivamente.

Los pacientes con CI se pueden diferenciar en subgrupos atendiendo al perfil de los Ac. El perfil p-ANCA-/ASCA+ predice la evolución de CI a ECr en el 80% de los pacientes y si poseen p-ANCA+/ASCA- evolucionarían a CU el 63,6% de los pacientes. Esta diferenciación es importante para establecer el curso clínico de los pacientes con CI.

Las mediciones seriadas de los Ac no son útiles, ya que no parece haber relación entre la tasa o presencia de Ac y la evolución de la EII en adultos. Sin embargo, algunos estudios realizados en población pediátrica han encontrado que la presencia mantenida de ASCA en ECr es predictiva de mayor tasa de recidivas.

Pruebas complementarias útiles para el diagnóstico

TABLA 13.2

Pruebas de laboratorio de utilidad para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

	<i>Marcadores serológicos</i>	<i>Diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de EII</i>	<i>Monitorización</i>
Colitis ulcerosa	p-ANCA	p-ANCA/ASCA HLA DR2 (DRB1*1502) HLA DR3 (DRB1*0103) NOD1/CARD4	En suero: PCR, VSG En heces: calprotectina, lactoferrina y α 1-antitripsina
Enfermedad de Crohn	ASCA	p-ANCA/ASCA HLA DRB1*0103 NOD1/CARD4	
Colitis indeterminada	p-ANCA/ASCA	ASCA, p-ANCA	

ASCA: anticuerpos frente a *Saccharomyces cerevisiae*; NOD1/CARD4: *caspase-recruitment domain 4 gene*; p-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (patrón perinuclear atípico).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Gisbert JB, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:117-29.

Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Eng J Med.* 2007;357:1731-43.

Husby S, Koletzkos S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on celiac disease diagnosis. ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Ped Gastroenterol.* 2012;54:136-60.

Llanos Méndez A, Villegas Portero R. Diagnóstico no invasivo de la enfermedad celíaca. Informe 7/2006. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2006. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/AEA000044.pdf>.

Mainardi E, Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, Rossi E, Incardona P, et al. Diagnostic value of serological assays in pediatric inflammatory bowel disorders. *Digestion.* 2007;75:210-4.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/>

prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf

National Institute for Health and Clinical Excellence. Coeliac disease. Recognition and assessment of coeliac disease. Clinical guideline no. 86. London: NICE; 2009. Disponible en: <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=15438>.

Savige J, Dimech W, Fritzlér M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. International Group for Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol.* 2003; 120:312-8.

World Gastroenterology Organisation (WGO-OMGE). WGO-OMGE practice guideline: celiac disease. Paris: World Gastroenterology Organisation (WGO-OMGE); 2007. Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=9544>.

14

ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

JUANA RODRÍGUEZ DELGADO^a ■ M. LUISA VARGAS PÉREZ^b

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tiroidea autoinmune (EAT) comprende una serie de síndromes estrechamente relacionados entre sí, que se producen como consecuencia de una respuesta inmune mediada por mecanismos celulares y humorales frente a antígenos (Ag) tiroideos. Esta respuesta es la responsable de la infiltración linfocitaria, que invade y destruye la glándula, y de la aparición de autoanticuerpos (auto-Ac), patogénicos o no, en el suero de los pacientes. Es la patología más prevalente del conjunto de enfermedades autoinmunes. Su espectro sintromático incluye la enfermedad de Graves-Basedow, la tiroiditis de Hashimoto (tiroiditis crónica autoinmune), el hipotiroidismo primario, la tiroiditis posparto y el hipertiroidismo e hipotiroidismo neonatal.

ANTICUERPOS RELEVANTES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales auto-Ac que aparecen en la EAT son: Ac anti-tiroperoxidasa (TPO), Ac anti-tiroglobulina (Tg) y Ac anti-receptor de la tirotropina (R-TSH).

Se han descrito otros autoantígenos (auto-Ag) como el cotransportador sodio-yodo (sin papel patogénico definido), las hormonas tiroxina y triyodotironina, tubulina, megalina y calmodulina. Recientemente, se ha descrito como auto-Ag un receptor del factor de crecimiento *insulin-like* que se localiza junto con el R-TSH en fibroblastos y tirocitos que podría intervenir en el desarrollo de la oftalmopatía.

Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea

La TPO es una hemoglucoproteína de 110 kDa expresada en la superficie apical y el citoplasma de las células foliculares tiroideas. Interviene en la síntesis de las hormonas tiroideas catalizando la unión al ión yodo de los residuos tirosina de la Tg para formar monoyodotirosina y diyodotirosina. Los Ac anti-TPO son inmunoglobulinas (Ig) de tipo IgG con predominio de IgG1. Evidencias circunstanciales sugieren que son responsables del fallo tiroideo, bien por inhibición de la TPO (y consiguiente fallo en la producción de hormonas tiroideas) o por destrucción tiroidea que podría producirse por 2 mecanismos: efecto citotóxico directo por fijación del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Anticuerpos anti-tiroglobulina

La Tg es una glucoproteína soluble de alto peso molecular (660 kDa), formada por 2 monómeros idénticos. Es el principal componente del coloide folicular tiroideo y tiene un papel importante en el almacenamiento de yodo y en la síntesis de hormonas tiroideas. Su estructura es muy compleja. Los Ac anti-Tg son fundamentalmente de isotipo IgG con predominio de IgG2. Tradicionalmente se han considerado no patogénicos y, al igual que los Ac anti-TPO, se consideran fenómenos secundarios al daño tiroideo provocado por los linfocitos T. Sin embargo, la inducción experimental de tiroiditis autoinmune en ratones, usando Tg como Ag, sugiere un potencial papel patogénico.

^aSección de Inmunología del Centro de Diagnóstico Biomédico, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^bServicio de Inmunología y Genética, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

Anticuerpos anti-receptor de la tirotropina

El R-TSH es un miembro de la familia de receptores hormonales de superficie, y está constituido por una porción extramembranosa, 7 dominios transmembrana y un dominio intracelular que se une a la subunidad G de la adenilciclasa. Los Ac anti-R-TSH son de isotipo IgG1 y tienen un importante papel patogénico. Funcionalmente se clasifican en varios tipos:

- Ac estimulantes: se unen al receptor de la TSH compitiendo con ella. Mimetizan su función estimulando la síntesis de hormonas tiroideas.
- Ac bloqueadores: se unen de forma competitiva al receptor de TSH pero no inducen el cambio conformacional requerido para inducir la síntesis hormonal.
- Ac estimulantes del crecimiento de la célula tiroidea.
- Ac neutros: se unen al receptor sin estimular la producción hormonal pero tampoco impiden que la TSH se una a su receptor.

Todos estos tipos de Ac pueden coexistir en un mismo paciente y cambiar con el tiempo.

MÉTODOS RECOMENDABLES DE DETECCIÓN

La determinación de Ac frente a TPO y Tg se realiza de forma rutinaria en los laboratorios de autoinmunidad. Hay gran variedad de métodos disponibles y cada laboratorio debe valorar la eficacia y definir los intervalos de referencia.

Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea y anti-tiroglobulina

Se utilizan métodos como la inmunofluorescencia indirecta, la hemaglutinación, el enzimoanálisis (ELISA), la quimioluminiscencia y el radioinmunoanálisis (RIA). Entre estos métodos hay una gran variabilidad debido fundamentalmente al tipo de auto-Ag utilizado (nativo, purificado o recombinante). Para la determinación de Ac anti-TPO, se imponen los métodos cuantitativos (inmunoanálisis) con TPO nativa humana muy purificada o recombinante como fuente antigénica. En cuanto a los Ac anti-Tg, la fuente antigénica utilizada y los métodos de purificación condicionan la eficacia de los análisis de detección. Además, existe una gran variabilidad interanálisis debido, por un

lado, a la heterogeneidad que muestran los Ac anti-Tg por las diferencias en las modificaciones postranscripcionales (glucosilación, yodación, sulfatación, etc.) y, por otro lado, a la interferencia de la Tg circulante, habitualmente presente en la enfermedad de Graves y en el cáncer metastásico de tiroides. En pacientes con Ac anti-TPO positivos pueden darse falsos positivos para Ac anti-Tg cuando se utilizan análisis que utilizan como Ag la Tg parcialmente purificada que contiene TPO contaminante.

Anticuerpos anti-receptor de la tirotropina

Los métodos usados se basan en inmunoanálisis o bioanálisis. Los inmunoanálisis (RIA o ELISA) son los más usados en la rutina de laboratorio en Europa. Únicamente determinan la presencia y cantidad de Ac anti-R-TSH pero no su actividad y reconocen, por tanto, Ig inhibitoras de la unión de TSH. La actividad del Ac se mide con bioanálisis que utilizan células para la detección de Ig que estimulan la producción de adenosín monofosfato cíclico o la captación de yodo (Ac estimulantes) o inhiben estos episodio (Ac bloqueadores).

Los Ac anti-R-TSH son muy específicos pero poco sensibles.

VALORES OBJETIVOS

Los valores de eficacia diagnóstica de los Ac antitiroideos varían dependiendo del método empleado y de la fuente antigénica utilizada. No hay consenso acerca de la técnica a emplear y cada laboratorio clínico utiliza un método distinto, luego los valores de sensibilidad y especificidad serán distintos para cada uno.

VALOR CLÍNICO DE LOS ANTICUERPOS

Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea

- Diagnóstico de EAT: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, tiroiditis posparto y tiroiditis subaguda.
- Su presencia se considera factor de riesgo para el desarrollo de EAT en individuos eutiroideos, hipotiroidismo durante el tratamiento con interferón alfa, interleucina 2, litio o amiodarona; hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down, abortos espontáneos y fracaso de la fertilización *in vitro*, y tiroiditis posparto detectada en el primer trimestre de gestación.

Anticuerpos anti-tiroglobulina

- Diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto. También se detectan en enfermedad de Graves, bocio no tóxico y cáncer de tiroides.
- Factor predictivo de tiroiditis posparto.
- Control del tratamiento con yodo en caso de bocio endémico.
- Seguimiento de pacientes con cáncer de tiroides junto con la determinación de Tg.

Anticuerpos anti-receptor de la tirotropina

- Diagnóstico de enfermedad de Graves (Ac estimulantes).
- Control de tratamiento con fármacos antitiroideos, aunque los resultados pueden ser confusos en el 25% de los pacientes.
- Diagnóstico de oftalmopatía eutiroidea de Graves.
- Determinar la presencia de factor de riesgo de desarrollo de enfermedad neonatal de Graves o disfunción tiroidea transitoria del recién nacido en hijos de madres con enfermedad de Graves.
- Diagnóstico diferencial en el posparto entre tirototoxicosis destructiva y enfermedad de Graves (recaída o de novo).
- Los Ac bloqueadores pueden aparecer en tiroiditis de Hashimoto y en mixedema primario.

Indicaciones de la solicitud de anticuerpos antitiroideos

Anticuerpos anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobulina

- Sospecha de EAT. La «Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea» recomienda la determinación de ambos Ac en áreas geográficas con deficiencia de yodo. En áreas sin deficiencia de yodo es suficiente con determinar los Ac anti-TPO, puesto que la relación coste-efectividad de los Ac anti-Tg no es buena.
- Pacientes con bocio.
- Pacientes con hormonas tiroideas alteradas.
- Embarazadas en el primer trimestre de embarazo (junto con TSH).
- Control periódico en otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad celíaca, la diabetes tipo I, el vitíligo, etc.
- Recién nacidos de madre con enfermedad tiroidea autoinmune.

Anticuerpos anti-tiroperoxidasa

- Control durante el tratamiento con interferón alfa, interleucina 2, litio y amiodarona.
- Estudio de infertilidad por abortos espontáneos o fracaso de la fertilización *in vitro*.
- Síndrome de Down: control anual de TSH y Ac anti-TPO.

Anticuerpos anti-tiroglobulina

- Junto con la Tg (utilizada como marcador tumoral) en cáncer diferenciado de tiroides para determinar interferencias con dicho Ag. En pacientes con Ac positivos, la determinación de Tg pierde su valor como marcador tumoral y (en este caso) los Ac anti-Tg se usan como marcador evolutivo del cáncer, pues su persistencia o elevación—tras una caída de sus valores—indica refractariedad al tratamiento o recidiva. En este caso, la determinación seriada de Ac anti-Tg debe realizarse utilizando siempre el mismo método (cuantitativo) y del mismo fabricante.
- Control del tratamiento con yodo en el bocio endémico.

Anticuerpos anti-tirotropina

- Hipertiroidismo.
- Diagnóstico diferencial entre enfermedad Graves y otras tirototoxicosis.
- Eutiroidismo con oftalmopatía de Graves.
- Recién nacidos de madres con enfermedad Graves.
- Seguimiento y evolución al tratamiento de las anteriores afecciones.

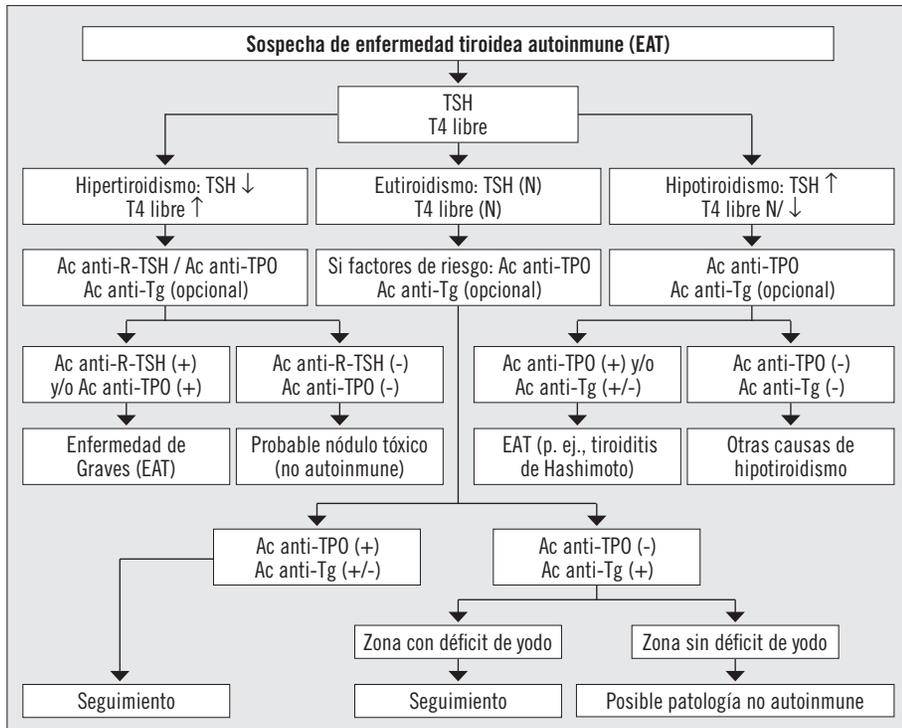
LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS

Los títulos bajos de Ac anti-TPO pueden aparecer en individuos sanos o en pacientes con otras enfermedades autoinmunes y en estos casos tienen un significado clínico incierto.

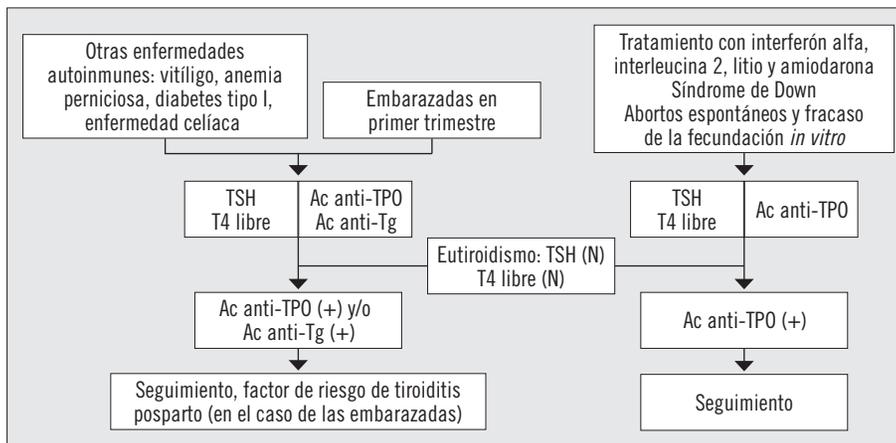
Los valores bajos de Ac anti-Tg pueden carecer de significado en individuos sanos o ser la respuesta a la liberación de Ag tras cirugía tiroidea o tratamiento con yodo radioactivo. También pueden ser positivos en otras enfermedades autoinmunes.

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

La EAT puede asociarse a otras patologías como vitíligo, anemia perniciosa, diabetes tipo I, hipoparatiroidismo, enfermedad celíaca, hipofisitis y enfermedad de Addison.



Algoritmo de cribado de enfermedad tiroidea autoinmune. N: Normal; Tg: tiroglobulina; TPO: tiroperoxidasa; TSH: tirotrópina.



Algoritmo de cribado de enfermedad tiroidea autoinmune (en otros procesos).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alsina M, Farre V. Tiroidopatías autoinmunitarias. In: González de Buitrago JM, director. *Perspectivas actuales en autoinmunidad*. Barcelona: Comité de Publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2004. p. 257-70.
- Bergoglio LM, Mestman JH. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2006;40:399-418.
- Bosi E, Bianchi R, Ruotolo G, Bazzigaluppi E, Belloni, Calori C, et al. Diagnostic sensitivity of thyroid autoantibodies assessed in a population-based, cross-sectional study in adults. *Autoimmun Highlights*. 2010;1:83-6.
- Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:523-8.
- Galofre JC, Davies TF. Utilidad clínica de los anticuerpos antitiroideos. *Rev Med Univ Navarra*. 2008;52:3-8.
- Mary Ann Liebert, Inc. (2003 Junio 04). Thyroid Tests for the Clinical Biochemist and Physician, Thyroid Autoantibodies (TPOAb, TgAb and TRAb). *Medscape from Thyroid* 13(1):45-56, 2003 [On-line information]. Disponible en: [http://www.medscape.com/viewarticle/452668?src=search through](http://www.medscape.com/viewarticle/452668?src=search+through) <http://www.medscape.com>. Acceso 20/04/2010
- Meikle A. (2008 Septiembre). Thyroid, Autoimmune. ARUP Consult [On-line information]. Disponible en: <http://www.arupconsult.com/Topics/EndocrineDz/ThyroidAutoimmune.html> through <http://www.arupconsult.com>. Acceso 20/04/2010
- Ogunyemi DA. Autoimmune thyroid disease and pregnancy: differential diagnoses and workup [consultado 23/8/2010]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/261913-diagnosis>

15

DIABETES MELLITUS

LUIS FERNÁNDEZ PEREIRA^a ■ EVA MARTÍNEZ CÁCERES^b

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1A (T1DA) (clásicamente diabetes mellitus dependiente de insulina) es una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T específicos frente a las células beta-pancreáticas. Su etiología es desconocida aunque intervienen factores genéticos y ambientales. El diagnóstico inmunológico se basa en la detección de anticuerpos (Ac) séricos que pueden preceder en varios años al desarrollo de la enfermedad por lo que tienen un demostrado valor predictivo. Sin embargo, su papel patogénico no está bien definido.

Además de la clásica diabetes infanto-juvenil, se distingue una forma de desarrollo lento y progresivo denominada diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*). Se considera que forma parte del espectro de la T1DA. Se caracteriza por: *a*) no ser dependiente de la insulina en el momento del diagnóstico y durante al menos los 6 meses posteriores; *b*) presentar al menos un autoanticuerpo (auto-Ac) típico de la T1DA, y *c*) evolucionar hacia la dependencia de la insulina. Los casos típicos serían pacientes mayores de 35 años, no obesos, que se controlan inicialmente con dieta pero que en meses o pocos años necesitan tratamiento con antidiabéticos orales y progresan a la dependencia de la insulina. Esta dependencia aparece más rápidamente que en los pacientes con diabetes tipo 2 (T2D). Los valores de péptido C suelen ser muy bajos. Se considera que el 10% de los adultos diagnosticados de T2D en realidad presentan una diabetes tipo LADA.

En la tabla 15.1 se resume la clasificación de los tipos de diabetes mellitus.

ANTICUERPOS RELEVANTES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Anticuerpos anti-islotos pancreáticos

Los anticuerpos anti-islotos pancreáticos (ICA, *islet-cell antibodies*) se detectan por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre cortes de páncreas. Aunque algunos de los antígenos (Ag) implicados en la T1DA se han identificado (GAD65 e IA2/ICA512), hay otros no aislados o en varios estadios de caracterización y cuyo único sistema de detección sigue siendo la IFI, de ahí su importancia.

Anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico 65

El Ag es la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD, *glutamic acid decarboxylase*). Es una enzima que participa en la síntesis del GABA (ácido gamma aminobutírico), un neurotransmisor de carácter inhibitor. Hay 2 isoformas, GAD67 o neuronal y GAD65 o pancreática. La primera puede ser la diana de los Ac en el 10-30% de la T1DA y en el síndrome de la persona rígida (SPS, *stiff person syndrome*), mientras que GAD65 es la diana en el 70-90% de la T1DA y también en la diabetes tipo LADA y la diabetes gestacional. Los Ac anti-GAD son los predominantes en la diabetes tipo LADA variando su frecuencia, según diferentes estudios, entre el 2,8 y el 22,3%.

^aLaboratorio de Inmunología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^bLaboratorio de Inmunobiología para la Investigación y Aplicaciones Diagnósticas, Banco de Sangre y Tejidos (LIRAD-BST), Fundación Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

TABLA 15.1

Clasificación de la diabetes mellitus

Diabetes tipo 1: destrucción de las células beta del páncreas originando una deficiencia de insulina absoluta.

- A: origen autoinmune
- B: idiopática

Diabetes tipo LADA

Diabetes tipo 2: puede variar desde un predominio de la resistencia a la insulina y una relativa deficiencia de insulina hasta un predominio del defecto secretor con resistencia a la insulina

Genética:

- A: Defectos de la función beta (antes llamada tipo MODY 1-6)
- B: Defectos de la acción de la insulina

Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, neoplasias, trauma, cirugía, etc.

Secundaria a endocrinopatías: acromegalia, enfermedad de Cushing, hipertiroidismo, etc.

Inducida por fármacos**Secundaria a infecciones****Diabetes mellitus gestacional**

LADA: *latent autoimmune diabetes in adults* (diabetes autoinmune latente del adulto); MODY: *maturity-onset-diabetes of the young* (diabetes juvenil de inicio en la madurez).

Anticuerpos contra antígeno asociado al insulinoma 2

El Ag asociado al insulinoma 2 (IA2), también denominado ICA512. Es una tirosinofosfatasa que participa en la regulación de la síntesis de insulina. Se encuentran en un 60% de sujetos prediabéticos o pacientes recientemente diagnosticados de T1DA. Aparecen en el 1,4 % de la diabetes tipo LADA, asociándose a Ac anti-GAD en un 1,1% de los casos.

Anticuerpos anti-insulina

Al momento del diagnóstico, los anticuerpos anti-insulina (IAA, *insulin autoantibodies*) se encuentran en valores relacionados de forma inversa con la edad del paciente. Los niños < 5 años de edad presentan una positividad cercana al 100% antes del inicio de la clínica. En familiares de primer grado de pacientes con T1DA son un marcador predictivo de progresión a la enfermedad. Pueden ser de utilidad para determinar una respuesta inmune frente a insulina exógena utilizada para el tratamiento de la T1DA ya que la presencia de Ac disminuye la efectividad de la terapia sustitutiva.

Otros anticuerpos

Aunque se han descrito otros Ac relacionados con la enfermedad (anti-periferina, anti-gangliósido GM2-1, ICA69, anti-GLUT-2, anti-carboxipeptidasa H, anti-Reg, etc.), su valor diagnóstico aún no se ha establecido y no

se han incorporado a la práctica clínica. Uno de los más prometedores son los anti-transportador de Zn 8A y sus 2 variantes alélicas: aa325-Arg y aa325-Trp. Se utilizan en algunos laboratorios aunque todavía no existen reactivos comerciales. En la actualidad, su sensibilidad y especificidad se encuentran en fase de validación en talleres internacionales (Diabetes Autoantibody Standardization Program [DASP]). Tienen un elevado valor pronóstico de desarrollo de T1DA.

MÉTODOS RECOMENDABLES DE DETECCIÓN

Anticuerpos anti-islotos pancreáticos

Se recomienda hacer por IFI sobre portas de páncreas humano (grupo sanguíneo O-). Idealmente, se deben incubar los sueros 18 h o como mínimo 2 h. No todos los laboratorios pueden disponer de tejidos humanos cuyo procesamiento, además, se debe realizar rápidamente para que no se degrade. Por ello, se utiliza páncreas de mono (mucho menos sensible), por lo que la determinación de ICA sobre este sustrato ha perdido su utilidad para el cribado de T1DA. Para obtener resultados homogéneos, cada páncreas se debe titular —a partir de sueros estándar proporcionados por la Juvenile Diabetes Research Foundation— en unidades JDF. Aunque no existe consenso, una positividad > 10 U JDF sugiere que deba ampliarse el estudio a anti-GAD e IA2.

Anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico 65 e insulinoma 2

Actualmente, a partir de la utilización de Ag recombinantes y, sobre todo, de la realización de *workshops* internacionales (DASP) y de la introducción de sueros estándar de la Organización Mundial de la Salud, existe una gran concordancia entre reactivos comerciales y resultados de los diferentes laboratorios. La técnica de referencia es el radioinmunoanálisis (RIA) que es altamente sensible, dado que los epítomos son conformacionales. Sin embargo, el ELISA con Ag recombinantes (anti-GAD65, IA2 o la mezcla de ambos) han mostrado resultados excelentes en los talleres de estandarización, permitiendo evitar el uso de material radioactivo. La determinación combinada mediante ELISA de Ac anti-GAD65 e IA2 y la posterior caracterización de los positivos mediante test individuales permite la detección de estos Ac con elevada sensibilidad y especificidad.

Anticuerpos anti-insulina

En este caso, los talleres de estandarización han tenido peores resultados, tanto entre laboratorios que solo utilizan RIA como al comparar el ELISA frente a RIA. La sensibilidad de ELISA es menor.

VALORES OBJETIVOS

Anticuerpos anti-islotos pancreáticos

La sensibilidad al diagnóstico es de, aproximadamente, el 90%. Al reconocer un grupo heterogéneo de Ac de los 4 tipos celulares presentes en los islotes, no solo las células beta, su especificidad es más baja. Títulos > 40 U JDF tienen un valor predictivo positivo del 85%. La positividad en la población general se sitúa alrededor del 0,5%.

Anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico 65

Se encuentran en el 70-90% de sujetos prediabéticos o pacientes recientemente diagnosticados de T1DA. En el taller DASP 2005 obtuvieron una sensibilidad del 82% y una especificidad del 96% en pacientes de reciente diagnóstico. También son positivos en pacientes con SPS y en pacientes con LADA. Su aparición en pacientes con diabetes gestacional podría indicar evolución a T1DA.

Anticuerpos contra antígeno asociado al insulinoma 2

Se encuentran en un 70% de sujetos prediabéticos o pacientes recientemente diagnosticados de T1DA, con

una especificidad del 99% (DASP 2005). Su presencia es un factor de mal pronóstico, indicando progresión rápida de la enfermedad.

Anticuerpos anti-insulina

Suele ser el primer Ac que aparece en niños y presenta una prevalencia del 90% en niños < 5 años, porcentaje que disminuye hasta el 40% en niños de 12 años de edad. En el DASP 2005 se obtuvo una sensibilidad del 45% (con una marcada variación entre laboratorios) y una especificidad del 99%.

La positividad de los Ac frente a más de un Ag confiere una sensibilidad de un 60-80% y una especificidad cercana al 100%. Al diagnóstico, la mayoría de las T1DA presentan múltiples Ac. Si se miden 4 marcadores (GAD, IA2, IAA, e ICA o ZnT8A), solo el 2-4% de los pacientes son negativos y un 70% tienen 3 o 4 marcadores.

VALOR CLÍNICO DE LOS ANTICUERPOS

Aunque se trata de una enfermedad con alta prevalencia y cuyos marcadores de laboratorio son específicos y sensibles, el hecho de que no haya ningún fármaco que retrase o prevenga la enfermedad hace que no esté recomendado el estudio para cribado familiar ni poblacional, salvo en el ámbito de un ensayo clínico o en investigación. Tampoco es de utilidad para la monitorización de la T1DA una vez establecido el diagnóstico y, actualmente, tampoco está indicado realizar el estudio para prevenir la aparición de cetoacidosis diabética en personas de riesgo, fundamentalmente por razones de coste-beneficio.

Las indicaciones del estudio de autoinmunidad son las siguientes:

- Establecimiento del diagnóstico definitivo de T1DA.
- Diagnóstico diferencial en diabetes de tipo indeterminado: El estudio de auto-Ac puede ser muy útil en casos de diabetes atípicas, como las T2D en niños y jóvenes con sobrepeso y las T2D que se presentan con cetoacidosis.
- Diagnóstico de diabetes monogénica: la ausencia de Ac es uno de los criterios para analizar mutaciones en el factor nuclear hepático 1 alfa (HNF1 alpha, *hepatocyte nuclear factor 1 alpha*) y el HNF4 alfa en niños y jóvenes con diabetes y con alta prevalencia familiar de la enfermedad. En algunos casos, este diagnóstico permite suspender la administración de insulina.

- Diabetes gestacional: la prevalencia de Ac en diabetes gestacional es de un 5-18% y confiere un riesgo muy alto de padecer una diabetes posparto (hasta el 97% a los 8 años si los Ac anti-GAD o IA2 son positivos). El riesgo aumenta cuantos más Ac se detectan. La determinación en el momento del parto predice la evolución a T1DA en 2 años: si se tiene 1 Ac (17%); 2 Ac (61%) y 3 Ac (84%).
- Trasplante de páncreas: cribado de familiares no diabéticos para selección de donantes parciales de páncreas.

Los auto-Ac pueden tener valor pronóstico. En el ensayo clínico ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial), se observó que los familiares de pacientes diabéticos que presentaban ICA tenían un riesgo de evolución a T1DA a los 5 años del 2,2%. Si presentaban 1, 2 o 3 Ac adicionales el riesgo aumentaba a 17, 39 y 70%, respectivamente. El 91% de los familiares que progresaron a diabetes tenían 2 o 3 marcadores además de los ICA. Estudios recientes que utilizan ZnT8A reclasifican muchos casos, mostrando un incremento en el riesgo. En personas de riesgo, los Ac suelen aparecer antes de los 2-3 años de edad. En ocasiones, el período de latencia entre la aparición de Ac y el desarrollo de la enfermedad puede prolongarse muchos años. En resumen, la determinación de Ac a edades tempranas puede predecir qué niños desarrollarán T1DA en algún momento de sus vidas, tanto en familiares de riesgo como en la población general.

La indicación de determinar los auto-Ac en la diabetes tipo LADA es controvertida. En el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), de 237 pacientes que requirieron insulina en 6 años, solo el 38% tenían Ac anti-GAD; de los 117 anti-GAD positivos, solo 50% necesitaron insulina (35% en > 45 años). Además, la presencia de Ac tampoco predice el riesgo de cetoadicidosis, que es muy rara en LADA. Sin embargo, una escala clínica que incluya edad al comienzo, síntomas agudos, índice de masa corporal e historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes, ha demostrado identificar a estos pacientes. En todo caso, la presencia de Ac anti-GAD en diabetes tipo LADA se correlaciona con la necesidad de insulina antes de 6 años (59-94 frente a 5-14%) y es mayor cuanto mayor es el título de Ac y menor la edad del paciente (individuos < 45 años). Hay algunas evidencias de que, en pacientes con Ac positivos, las sulfonilureas podrían inducir una mayor reducción de la función beta que la terapia insulínica, pero se necesitan más estudios

para confirmar estos resultados. La presencia de Ac anti-tiroglobulina, anti-IA2 y bajos valores de péptido C también predicen progresión y necesidad de insulina.

LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS

Los Ac pueden negativizarse tras varios años de evolución, posiblemente por falta de estímulo antigénico debido a la destrucción de los islotes.

Los pacientes con diabetes tipo LADA a menudo expresan valores de Ac anti-GAD bajos, por lo que pueden ser diagnosticados como T2D.

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

La asociación más frecuente es con tiroiditis autoinmune, pero también con celiaquía o anemia perniciosa. Con menor frecuencia se asocia con enfermedad de Addison, vitíligo, miastenia gravis o síndrome poliglandular autoinmune (SPS).

La mayoría de pacientes con SPS y anti-GAD positivos tienen T1DA.

También se ha descrito la presencia de Ac anti-GAD en otras enfermedades neurológicas relacionadas con la T1DA como la ataxia cerebelosa, la epilepsia refractaria al tratamiento, el *mioclonus* palatal o la enfermedad de Batten.

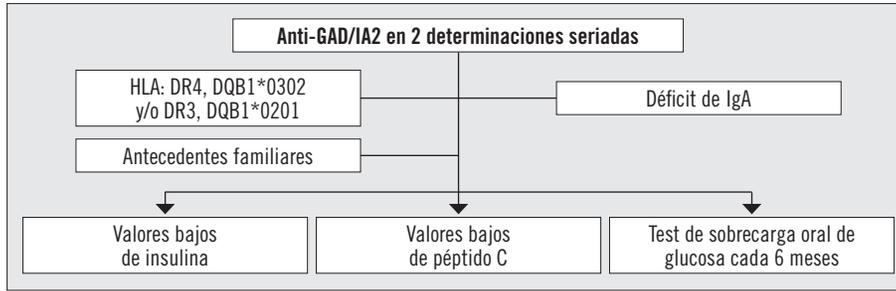
Se ha descrito una incidencia incrementada de T1DA en individuos con déficit de IgA o de C4.

OTRAS PRUEBAS INMUNOLÓGICAS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO

Aunque es una enfermedad poligénica, la mayor asociación descrita es con el sistema HLA (*human leukocyte antigen*). Hasta un 50% de los pacientes con T1DA presentan los haplotipos DR4/DQB1*0302 y/o DR3/DQB1*0201. La presencia de ambos alelos incrementa el riesgo a desarrollar la enfermedad en gemelos univitelinos hasta un 19%.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

- El hallazgo de Ac frente a más de 1 Ag confiere un riesgo de progresión a T1DA del 50% a los 5 años y del 80% a los 10 años.
- La presencia de Ac en personas genéticamente predisuestas obligaría a realizar determinaciones seriadas de insulina, péptido C y sobrecarga oral de glucosa.



Algoritmo de valoración de riesgo en prediabetes. GAD: *glutamic acid decarboxylase* (descarboxilasa del ácido glutámico); HLA: *human leukocyte antigen* (antígeno leucocitario humano); IA2: antígeno insulinoma 2; IgA: inmonoglobulina A.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Bach JF. Type-1 Diabetes. In: Noel R, Ian R, Mackay IR, editors. *The Autoimmune Diseases*. 4th ed. Elsevier Academic Press; 2006. p. 483-500.

Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:25-33.

Krueger C, Stocker W, Schlosser M. Glutamic acid decarboxylase antibodies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL, editors. *Autoantibodies*. 2nd ed Elsevier Academic Press; 2007. p. 369-78.

Peig M, Gomis R, Ercilla G, Casamitjana R, Bottazzo GF, Pujol-Borrell R. Correlation between residual beta-cell function and islet cell

antibodies in newly diagnosed type I diabetes. Follow-up study. *Diabetes*. 1989;38:1396-401.

Pietro Paolo M, Sperling MA. Humoral immunity in type 1 diabetes mellitus. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL, editors. *Autoantibodies*. 2nd ed. Elsevier Academic Press; 2007. p. 379-87.

Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002;48:436-72.

16

SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES

RITA ÁLVAREZ DOFORNO^a ■ M. JOSÉ AMENGUAL GUEDÁN^b

INTRODUCCIÓN

Los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA) son endocrinopatías en los que coexisten al menos 2 insuficiencias de glándulas endocrinas asociadas a enfermedad autoinmune con presencia o ausencia de anticuerpos (Ac) circulantes organoespecíficos.

Actualmente, la clasificación más aceptada de los SPA recoge 3 tipos mayoritarios dependiendo de la edad de presentación, manifestaciones clínicas y tipo de herencia (tabla 16.1).

Síndromes poliglandulares autoinmunes tipo 1

El fenotipo clínico clásico es candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison (al menos 2 de ellas). Este síndrome se conoce como APECED (*autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermic dystrophy*).

Síndromes poliglandulares autoinmunes tipo 2

El fenotipo clínico clásico comprende insuficiencia adrenal, diabetes tipo 1 y/o enfermedad tiroidea. Es relativamente común, se presenta en adultos y es de herencia poligénica muy compleja.

Síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X

El síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX) se debe a una mutación en el gen *FOXP3*. Es muy raro

y suele aparecer en fases tempranas de la vida con diabetes neonatal, enfermedad tiroidea, síntomas y signos de alergia, eczema, eosinofilia, valores elevados de inmunoglobulina E, diarrea secretora, retraso de crecimiento e inmunodeficiencia. El pronóstico es malo con mortalidad precoz: antes de los 3 años en la mayoría de los casos.

AUTOANTICUERPOS PREFERENTEMENTE RECOMENDADOS PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Actualmente el diagnóstico de SPA requiere medidas serológicas de Ac organoespecíficos (tabla 16.2), test funcionales y estudios genéticos.

MÉTODOS RECOMENDABLES DE DETECCIÓN DE LOS AUTOANTICUERPOS MÁS RELEVANTES Y VALORES OBJETIVOS

El método recomendado de detección de autoanticuerpos (auto-Ac) depende del tipo de antígeno (Ag) reconocido ya sean moléculas receptores de superficie, enzimas intracitoplasmáticas o proteínas secretadas.

La inmunofluorescencia indirecta utiliza como sustrato las distintas glándulas endocrinas. Las técnicas de ELISA (enzimoinmunoanálisis), inmunotransferencia y radioinmunoensayo (RIA) son un buen método de cribado con Ag purificados o recombinantes. Para otros

^aUnidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^bServicio de Laboratorio, Inmunología, UDIAT-CD. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

TABLA 16.1

Clasificación de los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA)

	SPA-1	SPA-2	IPEX
Prevalencia	Raro (1:90.000)	Común	Muy raro
Edad de comienzo	Niños < 10 años	Adulto > 30 años	Niños < 2 años
Herencia	Monogénicas, AR	Poligénica	Monogénica, ligada-X
Genes relacionados	Gen <i>AIRE</i> (21q22.3)	HLA DR3, DR4; MICAS.1, PTPN22, CTLA4, VNTR	Gen <i>FOXP3</i> (Xp11.23-Xq13.3)
Inmunodeficiencia	Sí	No	Sí
Manifestaciones clínicas			
Candidiasis mucocutánea	18-100%	No	No
Hipoparatiroidismo	33-66% (niños), 80-85% (adultos)	3%	No
Enfermedad de Addison	60-70%	40%	No
Hipogonadismo	45% (12% en mujeres)	4-9%	2%
Hipopituitarismo	3%	0-2%	No
Disfunción intestinal	6-22%	ND	100%
Diabetes mellitus tipo 1	2-18%	20-52%	> 50%
Enfermedad tiroidea autoinmune	10-11%	70-75%	52%
Anemia perniciosa	13-15%	1-11%	Muy frecuente
Alopecia areata (<i>universalis</i> al llegar a adultos)	13-31%	1-4%	Ocasional
Gastritis atrófica crónica	13-27%	5-11%	ND
Hepatitis autoinmune	5-31%	4%	No
Vitíligo	8-25%	5-11%	> 10%

AR: autosómica recesiva; IPEX: síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; MICAS.1: *MHC class I-related gene A*; ND: no determinado; PTPN22: *protein tyrosine phosphatase, non-receptor 22*; VNTR: *variable number tandem repeat in the 5' promoter of the insulin gene*.

auto-Ac se requieren metodologías más complejas como la inmunoprecipitación o la neutralización antiviral (AVINA), que solo están disponibles en laboratorios especializados. La tabla 16.3 muestra los métodos recomendados para la detección de auto-Ac en SPA, así como su prevalencia, sensibilidad y especificidad en SPA-1.

VALORES OBJETIVOS, UTILIDAD CLÍNICA Y LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS DE LOS ANTICUERPOS MÁS RELEVANTES

La determinación de auto-Ac organoespecíficos en suero de paciente con SPA tiene como finalidad:

- Verificar la naturaleza autoinmune de la enfermedad en pacientes con insuficiencia poliglandular.
- Identificar y clasificar a pacientes afectados por una endocrinopatía aislada con riesgo de desarrollar autoinmunidad multiorgánica.
- Efectuar el cribado de familiares de pacientes con SPA, incluso siendo estos asintomáticos.

Anticuerpos anti-paratiroides

Anticuerpos anti-glándula paratiroides

Se encuentran en el 38% de pacientes con SPA-1 que presentan hipoparatiroidismo idiopático (HPI), en el 26% de pacientes con enfermedad de Addison, en el 12% de pacientes con tiroiditis crónica y en el 6% de controles sanos.

Limitaciones: También se detectan en el 71% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario sin SPA-1. Tienen un valor diagnóstico limitado, ya que un resultado negativo no excluye el diagnóstico de SPA-1 y un resultado positivo puede aparecer en insuficiencia adrenal, tiroiditis o una combinación de ambas sin que exista HPI o SPA-1.

Anticuerpos anti-receptor sensible a calcio

Se encuentran en el 35-86% de los pacientes con hipoparatiroidismo asociado a SPA-1 y en el 7% de los pacientes con enfermedad de Graves.

Anticuerpos anti-NALPS

Están presentes en el 49% de pacientes SPA-1 con hipoparatiroidismo combinado con hipogonadismo. No se detectan en hipoparatiroidismo aislado, en pacientes SPA-1 sin hipoparatiroidismo, en otras endocrinopatías ni en controles sanos.

TABLA 16.2

Anticuerpos (Ac) asociados a síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA)

<i>Enfermedad autoinmune</i>	<i>Autoanticuerpos</i>	<i>Tejido/células diana</i>
Hipoparatiroidismo	Ac anti-paratiroides Ac anti-receptor sensible al calcio (CaRS) Ac anti-NALP5	Paratiroides
Enfermedad de Addison	Ac anticitoplasma adrenal (ACA) Ac anti-21-hidroxilasa (21-OH)	Corteza adrenal
Hipogonadismo	Ac anti-células productoras de esteroides (SCA) Ac anti-17-hidroxilasa (17-OH) Ac anti-enzima de escisión de cadenas laterales (P450scc)	Leydig/Teca
Hipopituitarismo	Ac anti-hipófisis	Glándula pituitaria
Disfunción intestinal	Ac anti-enterocito Ac anti-triptófano hidroxilasa (TPH) Ac anti-transglutaminasa tisular (AtTG)	Intestino
Diabetes mellitus tipo 1	Ac anti-células de los islotes pancreáticos (ICA) Ac anti-descarboxilasa del ácido glutámico (GAD 65) Ac anti-antígeno del insulinooma tipo 2	Células β
Enfermedad tiroidea autoinmune	Ac anti-peroxidasa tiroidea (TPO) Ac anti-tiroglobulina (Tg) Ac anti-receptor TSH (R-TSH)	Enzima, proteína, tirocitos
Anemia perniciosa	Ac anti-factor intrínseco	Mucosa gástrica/células parietales
Alopecia areata	Ac anti-tirosin-hidroxilasa (TH)	Folículos pilosos
Gastritis atrófica autoinmune	Ac anti-célula parietal gástrica (CPG) Ac anti-H ⁺ ,K ⁺ -ATPasa	Mucosa gástrica/células parietales
Hepatitis autoinmune	Ac anti-citocromo P-450 1A2 y 2A6	Múltiple: hígado, riñón
Vitiligo	Ac anti-SOX9 y SOX10 Ac anti-melanocito	Factores de transcripción Melanocitos

Anticuerpos anti-suprarrenales**Anticuerpos anti-corteza suprarrenal**

La sensibilidad de los Ac anticitoplasma adrenal (ACA) en pacientes con enfermedad de Addison es aproximadamente del 73%, en SPA-1 es del 60-80%, en SPA-2 del 40-80% y en IPEX del 11%.

Presentan un valor predictivo positivo de fallo adrenal del 86%. Pacientes con ACA positivos presentan un riesgo de desarrollar enfermedad de Addison del 41% en un periodo de 3,2 años.

Limitaciones: Se detectan en el 0,6% de controles sanos y en el 6,7% de pacientes con enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis o adrenoleucodistrofia.

Anticuerpos anti-21-hidroxilasa (P450c21)

La 21-hidroxilasa (21-OH) es el Ag específico reconocido por los ACA. Se detectan en el 66% de los pacientes con SPA-1, en el 92% de pacientes con SPA-2 clásica y en el 72% de pacientes con enfermedad de Addison aislada.

Limitaciones: Los Ac anti-21-OH se encuentran en el 0,06% de la población general. Se han descrito también en el 1% de los pacientes con diabetes tipo 1.

Anticuerpos anti-gonadales y enzimas esteroideas**Anticuerpos anti-células productoras de esteroides (SCA)**

Se asocian con enfermedad de Addison (50-70%), fallo ovárico (30-70%) y SPA-1 (43-80%). En SPA-2 tienen una prevalencia del 25-40%. Tienen un valor predictivo positivo de fallo ovárico del 50%.

Anticuerpos anti-17-hidroxilasa (P450c17 y P450scc)

Su utilidad está limitada al diagnóstico de SPA 1.

Anticuerpos anti-hipófisis

Se han descrito en hipofisitis autoinmune, diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune y en mujeres sanas posparto.

TABLA 16.3

Métodos recomendados para la detección de autoanticuerpos en síndromes poliglandulares autoinmunes tipo 1

	Métodos	Prevalencia (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Ac anti-paratiroides	IFI	38	49	100
Ac anti-CaRS	IP	35-86		
Ac anti-NALPS	RIA	49		
Ac anti-interferón- α 2	AVINA		95,4	99,9
Ac anti-interferón- ω	AVINA		99,4	100
ACA	IFI	78-90	86-100	83-99
Ac anti-21-OH	RIA	66-83	75	63-98
Ac anti-SCA	IFI	43-80	100	56
Ac anti-17-OH	IP, IT	44-50	65	68
Ac anti-P450 scc	IP, IT	52-65	68	74
Ac anti-hipófisis	IFI	7	ND	ND
	IT	58		
Ac anti-TPH	IP	45-60	80	64
ICA	IFI	10	75	74
Ac anti-GAD65	ELISA	37-40	56	63
Ac anti-IA2	ELISA	7		
Ac anti-TPO	ELISA	36	ND	ND
Ac anti-Tg	ELISA	36		
Ac anti-TH	IP	31-44	ND	ND
Ac anti-citocromo P450 1A2 y P450 2A6	IFI o IT	10-15	ND	ND
Ac anti-SOX9	IP o IT	15	ND	ND
Ac anti-SOX10	IP o IT	22		

Ac: anticuerpos; AVINA: ensayo de neutralización antiviral; ELISA: enzimoimmunoanálisis; IFI: inmunofluorescencia indirecta; IP: inmunoprecipitación; IT: inmunotransferencia; ND: no determinado; RIA: radioinmunoanálisis.

Limitaciones: Tienen una baja sensibilidad y especificidad, ya que solo se pueden detectar en el debut de la enfermedad y desaparecen a lo largo de los años.

Anticuerpos anti-células pancreáticas

Anticuerpos anti-células de islotes pancreáticos

Los anticuerpos anti-células de islotes pancreáticos (ICA) se encuentran en el 1-3% de la población general y en el 85-90% de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de diagnóstico reciente, en los que suelen desaparecer alrededor de los 3 años después del comienzo de la sintomatología. Es un marcador preclínico de la diabetes que puede estar presente años antes del diagnóstico. Se encuentran en el 10% de los SPA-1 y en el 50% de los SPA-2.

Anticuerpos anti-descarboxilasa de ácido glutámico y anti-antígeno del insulinoma 2

La prevalencia de los Ac anti-descarboxilasa de ácido glutámico (anti-GAD65) en SPA-1 es del 37% y en

SPA-2 del 52%. La aparición de los Ac anti-antígeno del insulinoma 2 (anti-IA2) se correlaciona con una rápida progresión de la enfermedad. La presencia de anticuerpos anti-IA2, anti-GAD y/o ICA predice el desarrollo de diabetes en SPA-1.

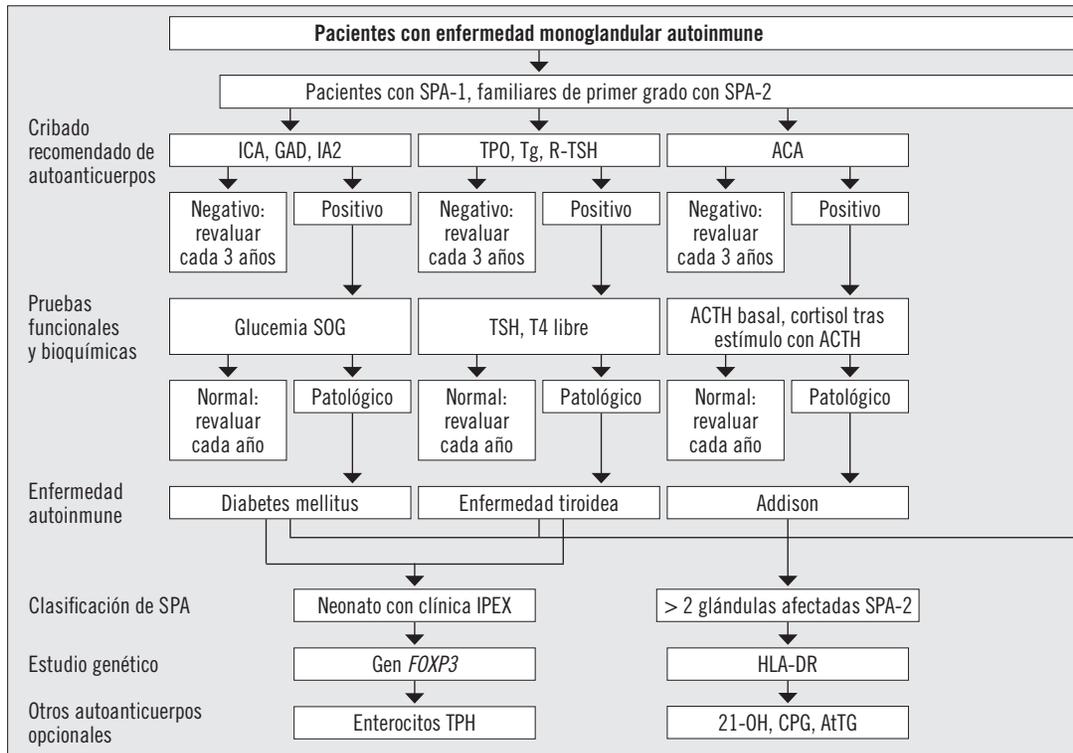
Anticuerpos anti-tiroideos: anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO), anticuerpos anti-tiroglobulina (Tg) y anticuerpos anti-receptor de la TSH (R-TSH)

El 81% de los pacientes con SPA-2 presenta Ac frente a TPO y/o R-TSH. Sin embargo, en más de la mitad de los casos no hay clínica tiroidea. La prevalencia de los Ac anti-Tg en SPA-1 es del 36% y en SPA-2 del 22%.

Otros autoanticuerpos en síndromes poliglandulares autoinmunes

Anticuerpos anti-interferón

Se detectan en el 100% de los pacientes cuando se determinan mediante AVINA.



Algoritmo diagnóstico en síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA). ACA: anticito plasma adrenal; ACTH: corticotropina; AtTG: anti-transglutaminasa tisular; CaRS: receptor sensible al calcio; CPG: célula parietal gástrica; FSH-LH: hormona foliculoestimulante-hormona luteinizante; GAD: descarboxilasa de ácido glutámico; IA2: anti-antígeno del insulinooma 2; ICA: anti-células de islotes pancreáticos; IPEX: síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; OH: hidroxilasa; PTH: hormona paratiroidea; R-TSH: receptor de la tirotropina; SOG: sobrecarga oral de glucosa; Tg: tiroglobulina; TH: tirosina hidroxilasa; TPH: triptófano hidroxilasa; TPO: peroxidada tiroidea; TSH: tirotropina.

Limitaciones: Se han descrito también en el 30-60% de pacientes con *miastenia gravis* asociada a timoma o de larga evolución.

Anticuerpos anti-triptófano hidroxilasa

En pacientes con SPA-1 se asocian con malabsorción intestinal y hepatitis autoinmune. También se encuentran en pacientes con IPEX.

Anticuerpos anti-tirosina hidroxilasa

En pacientes con SPA-1 se asocian con alopecia areata.

Anticuerpos anti-SOX9 y anti-SOX10

La inmunoreactividad encontrada en SPA-1 fue del 15% (anti-SOX9) y 22% (anti-SOX10). Se asocian con vitíligo en los pacientes SPA-1.

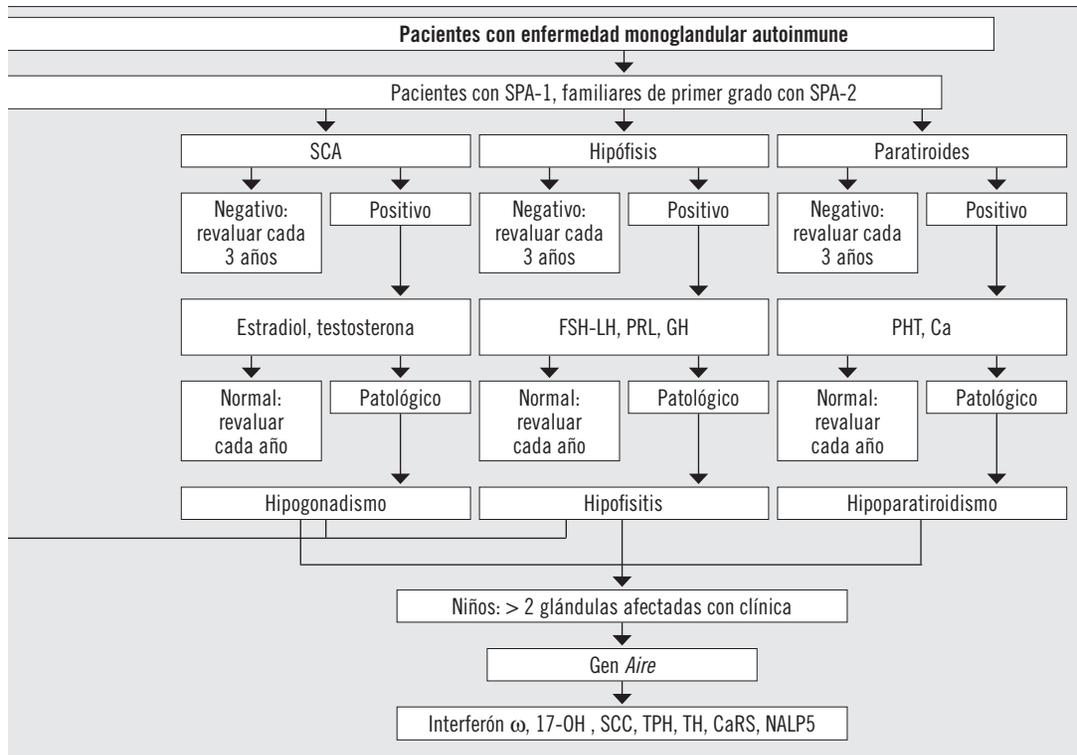
La tabla 16.3 muestra la prevalencia, sensibilidad y especificidad de algunos de los auto-Ac en SPA.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO

Determinaciones de los parámetros bioquímicos y pruebas funcionales en los pacientes con autoanticuerpos positivos (v. algoritmo diagnóstico).

En los casos que proceda, deben llevarse a cabo estudios genéticos y de diagnóstico molecular con el fin de establecer un diagnóstico definitivo sobre todo en aquellos pacientes con presentación clínica inusual o incompleta: mutaciones del gen *AIRE* en SPA-1, mutaciones en *FOXP3* en IPEX.

Opcionalmente, aunque sin carácter diagnóstico, asociaciones HLA-DR y genes no HLA (*MICA5.1*, *PTPN22*, *CTLA4*) en SPA-2 (v. algoritmo diagnóstico).



Algoritmo diagnóstico en síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA). (Cont.)

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bensing S, Fetissov SO, Mulder J, Perheentupa J, Gustafsson J, Husebye ES, et al. Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:949-54.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002;23:327-64.
- Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular Autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2983-92.
- Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:11-20.

- Meloni A, Furcas M, Cetani F, Marcocci C, Falorni A, Perniola R, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4389-97.
- Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:270-7.
- Rose NR, Mackay IR. *The Autoimmune diseases. Polyendocrine syndromes*. 4th ed. London: Academic Press; 2006.
- Söderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, Gebre-Medhin G, Hedstrand H, Landgren E, et al. Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:557-62.

17

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS AUTOINMUNES: SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS, NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS AUTOINMUNES, SÍNDROMES MIASTENIFORMES, ESCLEROSIS MÚLTIPLE

ÁNGELA CARRASCO SAYALERO^a ■ PEDRO MARTÍNEZ GARCÍA^b ■ RICARDO ROJO AMIGO^c



SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Introducción

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNPN) son un grupo de desórdenes del sistema nervioso relacionados con un cáncer subyacente, pero no debidos a la invasión tumoral directa sino a la respuesta inmunológica frente a antígenos (Ag) compartidos por tumor y tejido neuronal, los Ag onconeuronales.

La presentación clínica de los SNPN puede abarcar cualquier parte del sistema nervioso, del central al periférico y la unión neuromuscular, y los principales cánceres asociados son el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) seguido de mama, ovario, timoma, testículo, linfoma y neuroblastoma. Aproximadamente en la mitad de los casos el cáncer se diagnostica con posterioridad a la aparición de los síntomas neurológicos. La mayoría de los SNPN se presentan en pacientes de más de 40 años, pero se pueden encontrar también en niños, como el opsoclonus-mioclonus asociado a neuroblastoma o la encefalitis asociada a anticuerpos

(Ac) frente al receptor del glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR).

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial

Tipos de anticuerpos

Los Ac asociados a SNPN son tan heterogéneos como los propios síndromes y se pueden agrupar en 2 grupos dependiendo de la situación y del grado de caracterización del Ag contra el que se dirigen y de su asociación con tumores.

Anticuerpos onconeuronales clásicos. Este grupo está constituido por autoanticuerpos (auto-Ac) dirigidos contra Ag intracelulares, en su mayoría bien caracterizados (tabla 17.1). En todos ellos, se ha demostrado la síntesis intratecal y se les supone un papel secundario en el proceso inflamatorio. De este grupo destaca la fuerte asociación al cáncer, presente en más de un 95% de casos, y la aparición de los Ac predice mejor el tipo de tumor subyacente que las propias características del síndrome neurológico. Algunos Ac presentan una elevada

^aServicio de Inmunología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^bServicio de Inmunología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^cUnidad de Inmunología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España

TABLA 17.1

Anticuerpos (Ac) onconeuronales clásicos

	<i>Clínica</i>	<i>Cáncer asociado</i>
Ac bien caracterizados		
Anti-Hu (ANNA-1): Ag Hu-D, Hu-C, Hel-N1, proteínas nucleares ligadas al ARN. Participación en la diferenciación y supervivencia neuronal	Encefalomiелitis cortical, límbica, encefalitis de tronco cerebral, degeneración cerebelar, miелitis, neuropatía sensorial	CPCP (93%), otros; 2% sin cáncer; 16% en cáncer sin SNPN
Anti-Yo (PCCA-1): Ag CDR62/34 del citoplasma de las células de Purkinje. Posible papel en la regulación de la expresión génica	Degeneración cerebelosa (100%)	Mama (25%) y ovario (47%); 2% sin cáncer; 1% en cáncer sin SNPN
Anti-CV2 (CRMP5): Ag (CRMP-1,3 y 5) del citoplasma de oligodendrocitos. Desarrollo neuronal	Encefalomiелitis, neuropatía periférica, demencia, degeneración cerebelar, corea, uveítis y neuritis óptica	CPCP (77%), timoma (8%); 4% sin cáncer; 9% en cáncer sin SNPN
Anti-Ma2 (Ta): fosfoproteína citoplasmática implicada en la síntesis de ARN	Encefalitis límbica, de tronco e hipotálamo	Cáncer de testículo (55%); pulmón, no CPCP (21%); 4% sin cáncer; 0% en cáncer sin SNPN
Anti-Anfifisina: proteína que participa en la endocitosis de vesículas sinápticas	Síndrome de la persona rígida paraneoplásico y encefalomiелitis	Mama (35%); CPCP (59%); 5% sin cáncer; 1% en cáncer sin SNPN
Anti-Ri (ANNA-2): Ag NOVA. Proteína nuclear ligada al ARN. Regulación del <i>splicing</i>	Degeneración cerebelar (50%) y encefalitis de tronco y opsoclon (36%)	Cánceres de ovario, mama (43%) y pulmón (48%) en adultos; 3% sin cáncer; 4% en cáncer sin SNPN
Anti-Tr (PCCA-Tr): el Ag es una proteína del citoplasma de las células de Purkinje	Degeneración cerebelosa (96%)	Enfermedad de Hodgkin (100%); 11% sin cáncer
Anti-recoverina	Retinopatía	CPCP y tumores ginecológicos
Otros Ac parcialmente caracterizados		
Anti-Zic4	Degeneración cerebelosa	CPCP
ANNA-3	Neuropatía sensorial y encefalomiелitis	CPCP
PCA2	Encefalomiелitis y degeneración cerebelar	CPCP
Anti-células bipolares de la retina	Retinopatía	Melanoma

Ag: antígeno; ANNA-1: anticuerpo nuclear antineuronal tipo 1 o anti-Hu; CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas; SNPN: síndromes neurológicos paraneoplásicos.

asociación con determinados tipos de tumores como los Ac anti-Hu con el CPCP. Por lo general, los SNPN asociados a Ac onconeuronales clásicos no responden al tratamiento inmunosupresor y presentan mal pronóstico.

Anticuerpos dirigidos frente a antígenos de superficie celular y de la sinapsis. En el caso de los Ac dirigidos contra Ag de superficie celular y de la sinapsis, la asociación con tumores es más débil siendo frecuente detectarlos sin cáncer asociado (tabla 17.2).

Síndromes paraneoplásicos asociados

Los principales síndromes neurológicos y los Ac asociados se refieren en las tablas 17.1 y 17.2.

Encefalitis paraneoplásica. La encefalitis paraneoplásica tiene un biomarcador característico, los anticuerpos nucleares antineuronales tipo 1 (ANNA-1 o anticuerpo anti-Hu). Variantes de esta son la encefalitis límbica, la encefalitis del tronco cerebral y la miелitis. Otros auto-Ac asociados a encefalitis son los Ac anti-CV2/CRMP5 (encefalitis límbica) y Ac anti-Ma-2/Ta (encefalitis asociada a tumores testiculares). Los Ac anti-NMDAR se asocian a otra variante muy característica de encefalitis. En un 40% de los pacientes con estos Ac, se encuentra un teratoma ovárico y la respuesta a la extirpación suele ser buena. En la encefalitis límbica pueden encontrarse Ac dirigidos frente a los canales de potasio-LGI1 (Ac anti-LGI1/VGKC). Estos Ac a menudo no se consideran paraneoplásicos, pero en algunos casos se revela un timoma o un CPCP.

TABLA 17.2

Anticuerpos que pueden aparecer con o sin cáncer asociado

Anticuerpo y antígeno	Clínica	Cáncer asociado
Anti-VGCC: canales de calcio dependientes de voltaje. Proteínas de la placa neuromuscular relacionadas con la liberación de acetilcolina en la terminal sináptica	Degeneración cerebelosa paraneoplásica y síndrome miasténico de Eaton-Lambert	CPCP, 30% sin cáncer
Anti-LGI1 (proteína asociada a VGKC)	Encefalitis límbica	CPCP o timoma, 90% sin cáncer
Anti-CASPR2: proteína asociada a la contactina-2 (asociada a VGKC)	Síndrome de Morvan, neuromiotonía	CPCP o timoma, 90% sin cáncer
Anti-AChR: receptor de acetilcolina	Miastenia gravis	Timoma, 85% sin cáncer
Anti-NMDAR: receptores de N-metil-D-aspartato	Encefalitis severa con síntomas psiquiátricos y déficit de la memoria a corto plazo	Teratoma de ovario, 41% sin cáncer
Anti-receptor de acetil colina neuronal	Pandisautonomía subaguda	CPCP y otros
Anti-AMPA-R: receptor tipo AMPA metabotrópico del glutamato	Encefalitis límbica	Varios
Anti-receptor GABA(B): receptor tipo AMPA metabotrópico	Encefalitis límbica	CPCP
Anti-GAD65: descarboxilasa del ácido glutámico (concentración 100 veces superior a inicio de DM1)	Síndrome de la persona rígida, ataxia cerebelosa, encefalitis límbica	Timoma
Anti-NMO-anti-acuaporina 4: proteína que forma parte de los canales de agua	Neuromielitis óptica, mielitis recurrentes o neuritis ópticas recurrentes	

CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas; DM1: diabetes mellitus tipo 1; VGKC: canales de potasio dependientes de voltaje.

Neuropatía sensitiva paraneoplásica. Se detectan Ac anti-Hu, con elevada especificidad y sensibilidad. Con frecuencia el tumor asociado es el CPCP, aunque a menudo no se detecta hasta después de la aparición del SNPN.

Degeneración cerebelosa paraneoplásica. En la degeneración cerebelosa paraneoplásica se detectan Ac anti-Yo y anti-Tr. También se asocia con la presencia de los Ac anti-Zic4, cuyo Ag está parcialmente caracterizado.

Otras asociaciones. Se han descrito asociaciones de síndrome cerebeloso y miasténico de Lambert-Eaton con un marcador característico, los Ac anti-canales de calcio (anti-VGCC).

El opsoclonus, trastorno de la motilidad ocular, puede tener a veces un origen paraneoplásico, asociado a neuroblastoma en niños o a CPCP y cáncer de mama en adultos. Los marcadores que se muestran más útiles en este trastorno son los Ac anti-Ri (ANNA-2) asociado

a cánceres de mama, ovario y pulmón y Ac anti-Hu con neuroblastoma o CPCP.

En el síndrome paraneoplásico de la persona rígida aparecen los Ac anti-anfifisina y anti-GAD65 y, adicionalmente, anti-GAD67.

En la neuropatía óptica paraneoplásica se encuentran a veces los Ac anti-CV2, y en la neuromielitis óptica (NMO), no asociada a tumores, se han descrito los Ac anti-NMO (acuaporina 4).

Métodos recomendables de detección

La mejor forma de asegurar un resultado positivo es realizar un protocolo de doble cribado con inmunofluorescencia indirecta (IFI) e inmunotransferencia (IT) y/o enzimoimmunoanálisis (ELISA). La IFI en sustrato de cerebelo, cerebro y nervio periférico de primate o rata es útil para determinar los Ac onconeuronales clásicos. Las diluciones para el cribado serán 1/10 y 1/100 en el caso de suero, y muestra no diluida para el líquido cefalorraquídeo (LCR). El resto de auto-Ac deben ser analizados mediante IT, ELISA

(enzimoinmunoanálisis) o radioinmunoanálisis (RIA). Recientemente, se han desarrollado técnicas de IFI con células transfectadas con el Ag correspondiente, para la detección de algunos Ac no clásicos como, por ejemplo, los anti-NMDAR. La mayoría de los Ac presentan un título muy elevado cuando el síndrome neurológico es de verdadero origen paraneoplásico. En los positivos débiles o dudosos se debe solicitar una muestra de comprobación, transcurridas aproximadamente unas 8 semanas.

Tipo de muestra requerida: como norma, es suficiente estudiar muestras de suero, salvo para los Ac anti-Tr, los Ac que pueden no estar asociados a cáncer, como los Ac anti-NMDAR y otros de superficie, que deben analizarse tanto en suero como en LCR.

Valor clínico de los anticuerpos y limitaciones diagnósticas

El tipo de síndrome neurológico (clásico o no clásico), la presencia o ausencia de tumor y la presencia y el tipo de Ac onconeuronal (bien caracterizado o parcialmente caracterizado) son los factores de los que depende el establecimiento de un diagnóstico posible o definitivo de SNPN.

El valor clínico de los Ac estriba en su doble capacidad de orientar el diagnóstico tanto de la sintomatología neurológica como del posible tumor subyacente. Sin embargo, hay cierto grado de solapamiento tanto de Ac como de sintomatología clínica, lo cual no permite a menudo establecer asociaciones categóricas del tipo «un Ac-una clínica». Para la mayoría de Ac onconeurales clásicos, no se ha demostrado todavía su utilidad en el seguimiento o la monitorización de tratamientos. Únicamente se ha visto correlación en encefalitis límbica asociada a anti-CV2 y en algún estudio de la asociación opsoclono y Ac anti-Ri. Por el contrario, los Ac anti-NMDAR y, en general, los que hacen diana en membrana, sí parecen tener utilidad en el seguimiento del síndrome asociado y su respuesta a la inmunomodulación y la oncoterapia. La baja incidencia de los SNPN, la baja casuística y el todavía escaso número de proveedores de ensayos comerciales de diagnóstico no permiten establecer actualmente los valores predictivos de los Ac onconeurales. Un SNPN puede ocurrir sin la presencia de Ac onconeurales pero también se ha descrito la presencia de Ac onconeurales, en general a menor título, en el contexto de tumores sin SNPN y en otras condiciones.

Pruebas complementarias útiles para el diagnóstico

Además de las pruebas radiológicas y electrofisiológicas, en el laboratorio será útil la búsqueda de tumores asociados a SNPN mediante el análisis de los marcadores tumorales. También en el cribado de la presencia en LCR de células malignas o hemorragia, y hallazgos inflamatorios inespecíficos como proteinorraquia moderada (67% de los SNPN), pleocitosis (40%) o bandas oligoclonales (BOC) (63%) que orienten la etiología del daño neural.

Por otra parte, antes de iniciar un estudio de biomarcadores específicos de autoinmunidad neuronal es conveniente haber descartado la presencia de una enfermedad autoinmune sistémica con afectación neurológica, como el lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis, síndrome antifosfolípido, crioglobulinemia o una discrasia de células plasmáticas. Los Ac asociados a dichas enfermedades deben estar incluidos en el estudio previo a la búsqueda de especificidades neurológicas. También dentro del diagnóstico diferencial es importante descartar determinadas formas de neuropatía infecciosa, posvacunales, tóxicas o anomalías electrolíticas.

NEUROPATIAS PERIFÉRICAS AUTOINMUNES

Introducción

Las polineuropatías periféricas idiopáticas pueden ser tanto sensitivas como motoras pudiendo clasificarse en agudas o crónicas según su curso clínico. Entre las neuropatías periféricas agudas destaca por su incidencia (2/100.000) el síndrome de Guillain-Barré (SGB), vinculado con frecuencia a procesos infecciosos que actuarían como detonantes de una respuesta inmunológica contra la mielina o el axón del nervio periférico. Los subtipos más comunes de este síndrome son: la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA), la neuropatía axonal aguda motora (AMAN, *acute motor axonal neuropathy*), la neuropatía axonal aguda motora-sensorial (AMSAN, *acute motor-sensitive axonal neuropathy*), la neuropatía aguda sensorial y el síndrome de Miller-Fisher (SMF). Los agentes infecciosos precipitantes más frecuentes son *Campylobacter jejuni*, citomegalovirus

TABLA 17.3**Anticuerpos (Ac) en neuropatías periféricas autoinmunes****Gangliósidos**

Anti-GM1	IgM: síndromes motores puros crónicos, NMM IgG: síndromes de neurona motora inferior agudos y crónicos
Anti-GD1a	IgM: neuropatías motoras desmielinizantes IgG anti-GD1a se asocia a SGB y a neuropatía motora axonal aguda
Anti-GD1b	IgM: neuropatía aguda sensorial-motora (atáxica)
Anti-GM2	IgM: neuropatía motora crónica, síndromes motores asimétricos, PDIC de predominio motor, la variante del SGB asociada a CMV.
Anti-GM3	Neuropatías sensitivo-motoras y proteína IgM
Anti-GQ1b	Neuropatías del tronco cerebral o nervios craneales. Alto porcentaje de pacientes con el SMF
Anti-GT1a	IgG: se relacionan con variantes bulbares del SGB
Anti-sulfátidos	IgM: polineuropatías sensitivas o sensitivo-motoras crónicas, neuropatía axonal IgG: neuropatías sensitivo-motoras con rastros desmielinizantes

Otros

Anti-MAG y SGPG	Ac anti-SGPG aislados: neuropatía sensorial y motora axonal y neuropatía multifocal Ac anti-MAG y SGPG: polineuropatía desmielinizante crónica sensorial y motora
-----------------	--

CMV: citomegalovirus; Ig: inmunoglobulinas; MAG: glucoproteína asociada a la mielina; NMM: neuropatía motora multifocal; PDIC: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; SGB: síndrome Guillain-Barré; SGPG: sulfato-3-glucuronil paraglobósido; SMF: síndrome de Miller-Fisher.

(CMV), virus de Epstein Barr y *Mycoplasma pneumoniae*.

Otras polineuropatías periféricas son la forma crónica (polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica [PDIC]) y sus variantes y la neuropatía motora multifocal (NMM) que afecta exclusivamente a los nervios motores y puede ser crónica o aguda.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial

Se trata de Ac frente a glucolípidos o glucoproteínas y tienen como principales dianas los gangliósidos, la glucoproteína asociada a mielina (MAG), el sulfato-3-glucuronil paraglobósido (SGPG) y los sulfátidos (tabla 17.3).

Se han descrito Ac anti-gangliósidos en algunas neuropatías agudas y crónicas, tanto de predominio motor como sensorial y sensitivo-motor. Pueden estar asociados a gammapatía monoclonal o, más frecuentemente, policlonal. Los Ac anti-gangliósidos pueden ser inmunoglobulinas (Ig) de clase IgG, generalmente en la neuropatías agudas, o IgM, más típicos de formas crónicas, salvo el SGB asociado a CMV.

Los Ac anti-MAG, que hacen diana en la parte glucídica de la proteína asociada a la mielina, también se han descrito en neuropatías desmielinizantes asociadas a gammapatía monoclonal. La tabla 17.3 muestra la asociación entre los diferentes Ac y las neuropatías periféricas.

Métodos recomendables de detección y valores objetivos

Los métodos más empleados para el estudio de Ac frente a Ag glucolipídicos son la IT y el ELISA. Los anti-MAG pueden estudiarse, además, por IFI utilizando como sustrato nervio sural. La muestra a emplear de rutina es el suero aunque ante un resultado negativo, y si persiste la sospecha clínica, se puede estudiar el LCR. En el informe de resultados debe constar tanto la especificidad encontrada como el isotipo del Ac, IgG o IgM.

Valor clínico de los anticuerpos y limitaciones diagnósticas

Algunos Ac anti-gangliósidos no solo son marcadores de enfermedad, sino parcialmente responsables de la neuropatía. Las evidencias que apoyan su papel en la patogenia son la correlación entre especificidad antigénica y cuadro clínico, la reducción de títulos coincidente con la mejoría clínica y la buena respuesta a la plasmaféresis y al tratamiento con Ig intravenosa.

Pruebas complementarias útiles para el diagnóstico

Son esencialmente las mismas referidas para los síndromes neurológicos paraneoplásicos.

SÍNDROMES MIASTENIFORMES

Introducción

El ataque autoinmune de la placa neuromuscular origina 2 enfermedades caracterizadas clínicamente por debilidad muscular y fatiga: la miastenia gravis (MG), causada por bloqueo o destrucción de receptores postsinápticos y el síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (SMLE), mucho menos frecuente y en ocasiones paraneoplásico, debido a un ataque a las terminaciones axonales motoras. En ambas enfermedades los Ac son patogénicos.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial, métodos de detección y valor clínico

Los Ac con mayor valor diagnóstico en la MG son los anti-receptor de acetil colina (Ac anti-AchR). Su sensibilidad es aproximadamente del 80% y su especificidad cercana al 100%. En la MG también se producen Ac frente al músculo estriado (70%), sobre todo en MG asociada a timoma. Hasta un 50% de casos de las formas limitadas oculares de MG son Ac anti-AchR negativas. En un 30-40% de las formas seronegativas se producen Ac anti-MuSK (*muscle-specific tyrosine kinase*), por lo que su determinación tiene gran valor diagnóstico en casos de negatividad de los Ac anti-AchR y músculo estriado. Aproximadamente la mitad de las MG se asocian con otras enfermedades autoinmunes como LES, artritis reumatoide o anemia perniciosa, por lo que es aconsejable el estudio de los Ac asociados a estas entidades clínicas.

Los Ac asociados a SMLE son los Ac anti-VGCC, aunque los títulos no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. En el 67% de casos de SMLE de etiología paraneoplásica se producen Ac anti-SOX.

Los métodos de detección habituales son los radioisotópicos y, más recientemente, los ELISA. Para la determinación de los Ac anti-músculo estriado se requiere la IFI.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central (SNC). Aunque su etiología no está totalmente resuelta, se considera una patología autoinmune que desencadena una cascada inflamatoria que provoca una desmielinización, sobre todo a nivel axonal, con una pérdida

parcial o total de la capacidad de transmisión causante de los síntomas neurológicos.

Determinaciones relevantes para el diagnóstico, métodos de detección y valor clínico

Las determinaciones inmunológicas más relevantes son las BOC de isotipos IgG e IgM. La técnica de elección es el isoelectroenfoque, transferencia a membrana de celulosa y revelado con Ac secundarios anti-IgG o anti-IgM marcado con fosfatasa alcalina. Deben determinarse en suero y LCR simultáneamente.

Se pueden encontrar 4 patrones diferentes de BOC:

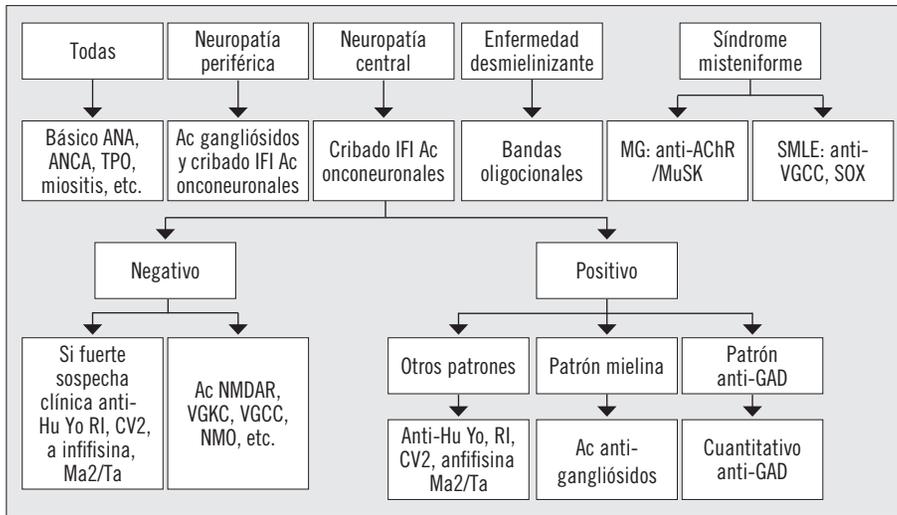
1. Patrón de síntesis intratecal: presencia de BOC en LCR y ausencia en suero. Es compatible con el diagnóstico de EM.
2. Patrón en espejo: presencia de BOC en LCR y suero con el mismo número y distribución. Indica alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y no es específico de EM.
3. Patrón en espejo con BOC adicionales en LCR: indica síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Es compatible con el diagnóstico de EM.
4. Patrón monoclonal: presencia de bandas monoclonales en suero o LCR. No es indicativo de EM.

La presencia de BOC de isotipo IgG presenta una sensibilidad de hasta el 96,2% y una especificidad del 99,5% para el diagnóstico diferencial de EM entre las patologías inflamatorias no infecciosas del SNC. El 97% de los pacientes con presencia de BOC de IgG en el primer brote acabarán desarrollando EM.

Las BOC de IgM están presentes en, al menos, el 40% de los pacientes con EM y tienen un valor pronóstico, ya que su presencia se relaciona con una mala evolución de la EM. En más del 70% de los casos, las BOC de IgM van dirigidas contra los lípidos de la mielina (fosfatidilcolina principalmente, pero también otros fosfolípidos como cerebrosidos, gangliósidos o esfingomielina) y se asocian con mal pronóstico. Si las BOC se dirigen frente a otros componentes no tienen relevancia clínica.

Pruebas complementarias útiles para el diagnóstico

La síntesis intratecal de IgG junto con las imágenes por resonancia magnética y los potenciales evocados son las principales herramientas de diagnóstico temprano de la EM.



Algoritmo de determinación de autoanticuerpos en neuropatía autoinmune. Ac: anticuerpos; AChR: receptores de acetilcolina; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; GAD: *glutamic acid decarboxylase* (descarboxilasa del ácido glutámico); IFI: inmunofluorescencia indirecta; MG: *miastenia gravis*; MuSK: *muscle-specific tyrosine kinase* (tirosincinasa muscular específica); NMDAR: receptor del glutamato de tipo receptor N-metil-D-aspartato; NMO: neuromielitis óptica; SMLE: síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton; TPO: tiroperoxidasa; VGCC: canales de calcio dependientes de voltaje; VGKC: canales de potasio dependientes de voltaje.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dalmau J, Rosenfeld M. Overview of paraneoplastic syndromes of the nervous system. Uptodate 02-2011. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-paraneoplastic-syndromes-of-the-nervous-system>
- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7:327-40.
- Gallardo E, Rojas-García R, Illa-Sendra I. Anticuerpos relevantes en neuropatías disímunes. *Rev Neurol.* 2000;30:510-4.
- Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Postgrad Med J.* 2011;87:60-70.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1135-40.

- Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol.* 2010;257:509-17.
- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré Syndrome. *Lancet.* 2005;366:1653-66.
- Jauberteau-Marchan MO. Relationship between autoantibody specificities and Peripheral nervous system involvements. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2000;19:1-9.
- Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuan J, González-Porqué P, Villarrubia N, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest.* 2005;115:187-94.
- Vincent A. Autoantibodies in different forms of myasthenia gravis and in the Lambert-Eaton syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2008;91:213-27.

18

NEUTROPENIAS Y TROMBOCITOPENIAS AUTOINMUNES

M. ROSA JULIÀ BENIQUE^a ■ ALFONSO SÁNCHEZ IBARROLA^b

NEUTROPENIAS AUTOINMUNES

Introducción

La neutropenia autoinmune (NA) se define como un descenso de la cifra de polimorfonucleares (PMN) en sangre por debajo de $1,5 \times 10^9/l$, causada por la presencia de anticuerpos antineutrófilo (ACN).

Se ha descrito una forma primaria, sobre todo en niños, de curso benigno y con remisiones completas frecuentes y una forma secundaria, más frecuente en adultos. La forma secundaria se asocia a diferentes patologías: cuadros autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, el síndrome de Felty, etc.; cuadros hematológicos, como la leucemia de linfocitos grandes granulares (LGL), la enfermedad de Hodgkin, etc.; al uso de fármacos (antibióticos, rituximab, antitiroideos, procainamida, hipoglucemiantes, etc.); a inmunodeficiencias como el síndrome autoinmune linfoproliferativo, la inmunodeficiencia común variable, etc.; a infecciones (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis tipo B y C, Mycoplasma).

Clínicamente se manifiesta con infecciones bacterianas cuando la cifra de PMN cae por debajo de 500 células/ μl . Muchos casos de NA secundarias pasan desapercibidas por falta de sintomatología. La incidencia del cuadro está, por tanto, infravalorada.

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial

Anticuerpos anti-neutrófilo

Aproximadamente un 80% de los niños y un tercio de los adultos con NA presentan en suero ACN. Distintos

factores, como la carencia de técnicas adecuadas para su determinación, junto a la patogenia multifactorial del cuadro, hacen difícil su identificación. En algunos casos de neutropenias secundarias a cuadros autoinmunes, la fijación de inmunocomplejos a las membranas de PMN puede ser la causante de la neutropenia sin necesidad de la presencia de ACN.

Los antígenos (Ag) con relevancia clínica en la NA son los aloantígenos humanos de neutrófilos (HNA, *human neutrophil antigen*). Actualmente, se han descrito 5 grupos antigénicos (HNA 1-5) asociados a diferentes proteínas de superficie (Fc γ RIIIb, CD177, glucoproteína [GP] de 70-90 kDa, CD11b y CD11a). El grupo HNA-1 presenta 3 variedades alélicas. Aunque la expresión en distintas poblaciones varía, es muy rara la presencia de fenotipos nulos para alguno de estos Ag.

Métodos recomendables de detección

Se han descrito varios procedimientos para la detección de ACN aunque no hay ninguno que detecte de forma consistente todos los Ac con relevancia clínica. Se aconseja, por ello, la asociación de técnicas como el test de aglutinación de neutrófilos (GAT, *granulocyte agglutination test*) y la del test de inmunofluorescencia de granulocitos (GIFT, *granulocyte immunofluorescence test*). Estas técnicas presentan distinta sensibilidad cuando se comparan los resultados entre laboratorios especializados, por lo que parece necesario un trabajo de estandarización, como se ha recomendado en el cuarto taller internacional sobre inmunología de granulocitos. Como prueba de

^aServicio de Inmunología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^bServicio de Inmunología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

confirmación y para fenotipificación de neutrófilos, se utilizan técnicas de ELISA (enzimoinmunoanálisis) como la inmovilización de antígenos específicos de granulocitos con anticuerpos monoclonales (MAIGA, *monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigens*).

Test de inmunofluorescencia de granulocitos

Es el de mayor sensibilidad. Se basa en la detección mediante citometría de flujo de Ac unidos a PMN autólogos (test directo) o de Ac en suero (test indirecto). Para el test indirecto, como en el caso del GAT, se utilizan PMN de donantes sanos, preferentemente tipados para Ag de neutrófilos y aislados en fresco el día del ensayo, que se incuban con suero del paciente. La presencia de Ac anti-HLA y de inmunocomplejos circulantes pueden dar falsos positivos con esta técnica, por lo que hay que descartar su presencia.

Test de aglutinación de granulocitos

Aunque de menor sensibilidad que GIFT, es el más adecuado para la detección de Ac del grupo antigénico HNA-3a. Requiere un control cuidadoso de la aglutinación espontánea de los PMN mediante el uso de sangre recogida con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, *ethylene diamine tetra-acetic acid*).

Enzimoinmunoanálisis mediante inmovilización de antígenos específicos de granulocitos con anticuerpos monoclonales

La técnica MAIGA permite la detección de Ac circulantes mediante ELISA.

Valor clínico de los anticuerpos

Además de para establecer el diagnóstico de NA, los ACN pueden tener valor como marcadores de evolución y de respuesta al tratamiento.

En niños, la presencia de Ac circulantes va decreciendo de forma espontánea con la mejoría clínica hasta desaparecer. En adultos, sobre todo en las formas secundarias, suele ser necesaria la intervención terapéutica de elección con factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). En estos casos, la desaparición de los Ac circulantes puede deberse también a los efectos directos de G-CSF sobre distintos aspectos de la biología leucocitaria.

Pruebas complementarias inmunológicas útiles para el diagnóstico

La determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) es aconsejable, ya que se ha descrito asociación de NA y ANCA, sobre todo en las formas secundarias al uso de fármacos.

Para el diagnóstico diferencial entre formas primarias y secundarias conviene realizar otras determinaciones:

- Anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinadas, que pueden aparecer en las formas secundarias a enfermedades autoinmunes sistémicas.
- Inmunofenotipificación linfocitaria para descartar leucemia LGL, síndrome autoinmune linfoproliferativo, etc.
- Cuantificación de inmunoglobulinas (Ig) y de subclases de IgG para el diagnóstico de las NA secundarias a inmunodeficiencias.

TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNE

Introducción

Se define la trombocitopenia autoinmune como la disminución de plaquetas debido a un mecanismo inmunológico. Se producen anticuerpos antiplaquetarios (ACP) que pueden dar lugar a destrucción, disfunción o a producción disminuida de las plaquetas.

Las trombocitopenias autoinmunes pueden ser:

- Púrpuras trombocitopénicas autoinmunes (PTA) o idiopáticas. A su vez, se clasifican en:
 - PTA agudas: afectan principalmente a niños, suelen estar precedidas de una infección viral y remiten en pocas semanas o meses. Los ACP son, en general, de isotipo IgM.
 - PTA crónicas: más frecuentes en adultos. Los ACP son mayoritariamente de isotipo IgG, seguido de IgM e IgA.
- Púrpuras trombocitopénicas inmunes secundarias (PTIS). Están asociadas a otras enfermedades autoinmunes, infecciones o síndromes proliferativos.

También se producen ACP en PTIS secundarias al uso de determinados fármacos (sales de oro, quinina, penicilina) y tras administración de heparina intravenosa, que afecta al 1-3% de los pacientes que la reciben durante más de 1 semana. En estas últimas se producen ACP contra el complejo factor IV plaquetario-heparina.

El diagnóstico de las PTA es de exclusión y clínico, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Hematología. Los síntomas pueden ir desde una leve púrpura a grave diátesis hemorrágica, que se produce raramente y cuando los recuentos de plaquetas son inferiores a $50 \times 10^9/l$. En casos dudosos o complejos se recomienda la determinación de ACP (v. algoritmo).

Anticuerpos relevantes para el diagnóstico diferencial

Anticuerpos antiplaquetarios

Los ACP están dirigidos contra epítomos comunes existentes en una o más GP de la superficie plaquetaria que pueden ser lineales o conformacionales. Las principales GP diana se encuentran en los complejos IIb/IIIa y Ib/IX (ocasionalmente en Ia/IIa). En ellas también residen los antígenos plaquetarios humanos (HPA, *human platelet antigens*), que son diana de los aloACP.

Métodos recomendables de detección y valores objetivos

Las técnicas de detección de ACP pueden ser directas, que detectan los ACP como inmunoglobulinas fijadas a las plaquetas (IGAP, *immunoglobulin attached to platelet*), e indirectas, que detectan ACP circulantes. Las técnicas directas son más sensibles, ya que la mayoría de ACP se encuentran asociados a las plaquetas, y más específicas, ya que no detectan los aloAc. También pueden obtenerse fluidos de la superficie celular (que contengan ACP) y realizar con ellos una técnica indirecta (más sensible), con plaquetas autólogas o de un control sano.

Existen 3 tipos de técnicas para la determinación de ACP.

Técnicas de fase I

Están basadas en modificaciones de la función de las plaquetas causadas por la incubación con los ACP: aglutinación, activación del complemento y lisis plaquetaria. Tienen, en general, baja sensibilidad y actualmente solo se usan para la determinación de ACP en trombopenias inducidas por heparina, tras el cribado por técnicas de ELISA. Son ensayos funcionales, como el de liberación de serotonina-14C y el de agregación plaquetaria, de alto valor predictivo positivo (VPP) y especificidad cercana al 100%.

En la actualidad, para la determinación de ACP se usan las técnicas de fase II y fase III.

Técnicas de fase II: detección de inmunoglobulinas fijadas a las plaquetas

Se basan en la detección de Ig fijadas a las plaquetas mediante incubación con Ac anti-Ig humanas, polivalentes

o específicos de isotipo, conjugados a fluoresceína, a un radioisótopo o a una enzima. Son técnicas sensibles pero inespecíficas. La sensibilidad es del 60-96%, la especificidad varía entre 25-77%. El VPP es del 36-46% y el valor predictivo negativo (VPN) del 64-82%. Se utilizan como metodología de cribado.

Pueden obtenerse falsos positivos por inmunocomplejos circulantes, hipergammaglobulinemia, activación plaquetaria y en otras trombocitopenias (en los 2 últimos casos, por liberación de IgG intraplaquetaria). Incrementan su especificidad la fijación de las plaquetas con paraformaldehído, para bloquear los receptores Fc, y la utilización de la fracción F(ab)₂ de los Ac anti-Ig conjugados.

Técnicas de fase III: detección de anticuerpos antiplaquetarios específicos de glucoproteínas plaquetarias

Son más específicas pero de mayor complejidad técnica. Son útiles para la confirmación de los resultados positivos obtenidos por técnicas de fase II, (IGAP positiva) y también se usan para fenotipificación plaquetaria. Pueden ser de 4 tipos:

1. Electroforesis de proteínas e inmunotransferencia. Sensibilidad de 10-28% y especificidad variable entre 15-100%: solo se utiliza en investigación.
2. Inmunoprecipitación. Sensibilidad del 66%: solo se utiliza en investigación.
3. Inmovilización de GP. Es una técnica de uso en diagnóstico clínico. Se basa en la unión de un Ac monoclonal (AcMo) anti-GP con las plaquetas, antes o después de ser estas lisadas. El complejo ACP-GP-AcMo se revela de distintas formas. Hay 4 tipos:
 - a. Mediante *immunobeads*. Sensibilidad del 25-58% y especificidad entre 78 y 93%.
 - b. ELISA modificado con captura de Ag (MACE). Sensibilidad del 67%, especificidad del 97%, VPP del 97% y VPN del 59%.
 - c. Inmovilización por anticuerpos monoclonales de antígenos plaquetarios (MAIPA, *monoclonal antibody immobilization of platelet antigen*). Sensibilidad del 28-66%, especificidad del 78-92%, VPP del 80% y VPN del 45%. Actualmente, es la técnica más usada en el caso de Ag poco abundantes como HPA-5 y HPA-15.
 - d. Técnica de caracterización de IGAP (PAICA). Es una modificación de la anterior (MAIPA).

4. Citometría de flujo. Es también de amplio uso en diagnóstico clínico. Se basa en la unión específica de lisados plaquetarios a *immunobeads* recubiertos de AcMo anti-GPIIb/IIIa. Se revela con Ac anti-Ig humana marcada con fluoresceína. La sensibilidad y especificidad es superior a las técnicas de fase II. ↓ Sensibilidad del 86% y especificidad del 100%.

Limitaciones diagnósticas

La sensibilidad y especificidad de las técnicas para la detección de ACP se puede ver afectada por diversos factores.

Factores que afectan a la sensibilidad:

- Bajos recuentos de plaquetas, que impiden realizar la técnica directa sobre las plaquetas y solo permiten detectar ACP circulantes.
- Tiempo prolongado entre extracción de la muestra y realización del test.
- La sensibilidad de la técnica varía dependiendo del anticoagulante. Se recomienda el uso de EDTA tripotásico.
- Presencia de Ac anti-idiotipo que disminuyen la sensibilidad.
- El tipo de trombopenia autoinmune. Títulos bajos de ACP son frecuentes en PTA crónicas y poco severas. En PTIS se describe, en general, mayor sensibilidad que en PTA.

- Mecanismos distintos de destrucción plaquetaria, como citotoxicidad mediada por linfocitos.

Factores que afectan, en general, a la especificidad de estas técnicas:

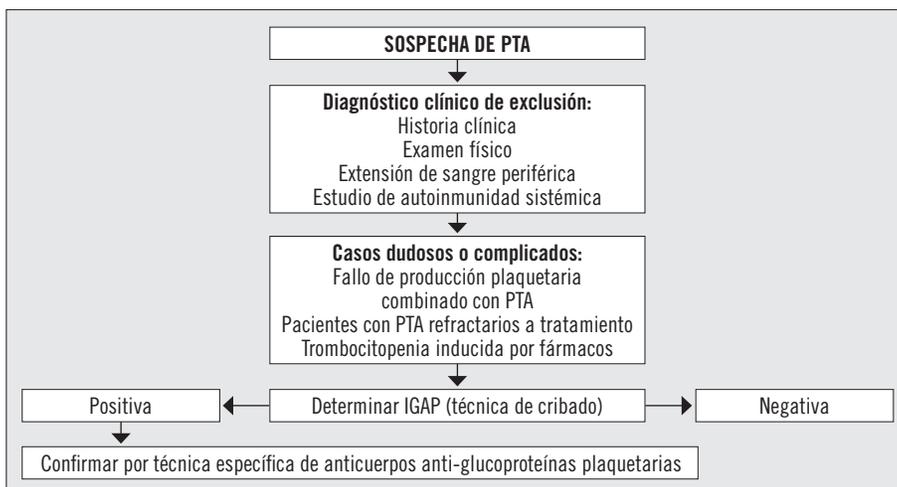
- Los desacuerdos en considerar PTIS las trombocitopenias asociadas a infecciones o síndromes proliferativos.
- La presencia de complejos inmunes circulantes o fijados por receptores Fc a las plaquetas.

Valor clínico de los anticuerpos

Los ACP tienen utilidad para establecer el diagnóstico de trombocitopenia autoinmune. Algunos trabajos los han asociado a peor pronóstico y a actividad de la PTA, aunque actualmente no se recomienda la determinación de ACP para seguimiento de la enfermedad. Los tratamientos con ciclofosfamida, corticoides, Ig intravenosas y la esplenectomía disminuyen los valores de ACP.

Pruebas complementarias inmunológicas útiles para el diagnóstico

Los pacientes con PTA presentan, en un elevado porcentaje de casos, Ac antifosfolipídico, aunque sin relación con la actividad de la PTA, ni con la respuesta favorable al tratamiento. A pesar de ello, es aconsejable incluirlos dentro del cribado de autoinmunidad sistémica. La trombocitopenia no es un criterio clasificatorio pero sí una entidad asociada a síndrome antifosfolipídico.



Algoritmo de diagnóstico de neutropenias y trombocitopenias autoinmunes. IGAP: *immunoglobulin attached to platelet* (inmunoglobulinas fijadas a las plaquetas); PTA: púrpura trombocitopénica autoinmune.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Akhtari M, Curtis B, Waller EK. Autoimmune neutropenia in adults. *Autoimmun Rev.* 2009;9:62-6.
- Bux J. Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang* 2008;94:277-85.
- Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2009;461 Suppl 2:S2-14.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996;88:3-40.
- Lalezari P. Neutropenia. In: Rose NR, Mackay IR, editors. *The autoimmune diseases.* 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2006. p. 585-9.
- Lucas G, Rogers S, Haas M, Porcelijn L, Bux J. Report on the Fourth International Granulocyte Immunology Workshop: progress toward quality assesment. *Transfusion.* 2002;42:462-8.
- McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenia and their role in platelet destruction and defective platelet production. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:1163-75.
- Porcelijn L, Von dem Borne AE. Immune-mediated thrombocytopenias: basic and immunological aspects. *Baillieres Clin Haematol.* 1998;11:331-41.

19

ENFERMEDADES AMPOLLOSAS AUTOINMUNES

INMACULADA ALARCÓN TORRES^a ■ ESTÍBALIZ RUIZ ORTIZ
DE ARRIZABALETA^b

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades ampollas autoinmunes (EAA) son enfermedades raras caracterizadas clínicamente por la aparición de ampollas y erosiones en la piel y las membranas mucosas. Son mediadas por anticuerpos (Ac) patogénicos dirigidos contra componentes proteicos que forman parte de las estructuras de adhesión, desmosomas (DsM) y hemidesmosomas (HDM), de la epidermis y la membrana basal (MB) lo que origina pérdida de la cohesión epidérmica o dermoepidérmica. Son sobre todo inmunoglobulinas (Ig) de isotipo IgG, pero también IgA o IgE. Se subdividen en 2 grupos, en función del lugar donde se forme la ampolla. Las formas intradérmicas que afectan a los DsM de la epidermis constituyen los pénfigos y las formas subepidérmicas que afectan a los HDM son los penfigoides (fig. 19.1).

Enfermedades ampollas autoinmunes. Asociación con autoanticuerpos

Penfigos

Se caracterizan por la formación de ampollas intraepidérmicas (flácidas, de corta duración, con erosiones y costras y con la prueba de Nikolsky positiva) debidas a una pérdida de unión entre las células intraepidérmicas (acantólisis) y caracterizadas por la presencia de autoanticuerpos (auto-Ac) contra proteínas de los DsM de los queratinocitos que conforman la unión intercelular, concretamente las desmogleínas 3 y 1 (Dsg-3 y Dsg-1) (fig. 19.2). Dentro de este grupo están las 2 formas clásicas de pénfigo

—pénfigo vulgar (PV) y pénfigo foliáceo (PF)— con una incidencia de 1-5 casos nuevos anuales por millón de habitantes. El PV presenta lesiones erosivas y/o ampollas flácidas en piel y/o mucosas, como la expresión clínica de la acantólisis provocada por la acción de los auto-Ac frente a los DsM. El PF es más superficial que el PV. No suelen verse ampollas, sino placas erosivo-costrosas. Entre los pénfigos también se incluyen los pénfigos de tipo IgA y los pénfigos paraneoplásicos (PPN).

Penfigoides

Se caracterizan por la formación de ampollas subepidérmicas, tensas y serosas de más de 24 h de evolución, con prueba de Nikolsky negativa, de curso crónico y causa desconocida. Se producen auto-Ac dirigidos contra 2 proteínas de los HDM de la membrana basal, la BP230 —antígeno (Ag) mayor, de 230 kDa— y la BP180 —Ag menor, de 180 kDa—. Los auto-Ac producen una pérdida de unión entre epidermis y dermis (v. fig. 19.2). En este grupo, se incluyen el penfigoide ampolloso (PA), el penfigoide gestacional (PG), el penfigoide de mucosas o cicatricial (PM), la dermatosis ampollas IgA lineal (DAL) y la epidermolisis ampollas adquirida (EpAA). El PA es la forma más frecuente de las EAA subepidérmicas. Tiene una incidencia de 0,7-1,8 casos por 100.000 habitantes/año y afecta preferentemente a pacientes de 70-80 años. El PG se puede asociar con prematuridad y bajo peso para la edad gestacional, pero no se relaciona con morbilidad materna. El PM afecta principalmente a

^aÁrea de Autoinmunidad, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^bLaboratorio de Inmunobiología para la Investigación y Aplicaciones Diagnósticas, Banco de Sangre y Tejidos (LIRAD-BST), Fundación Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

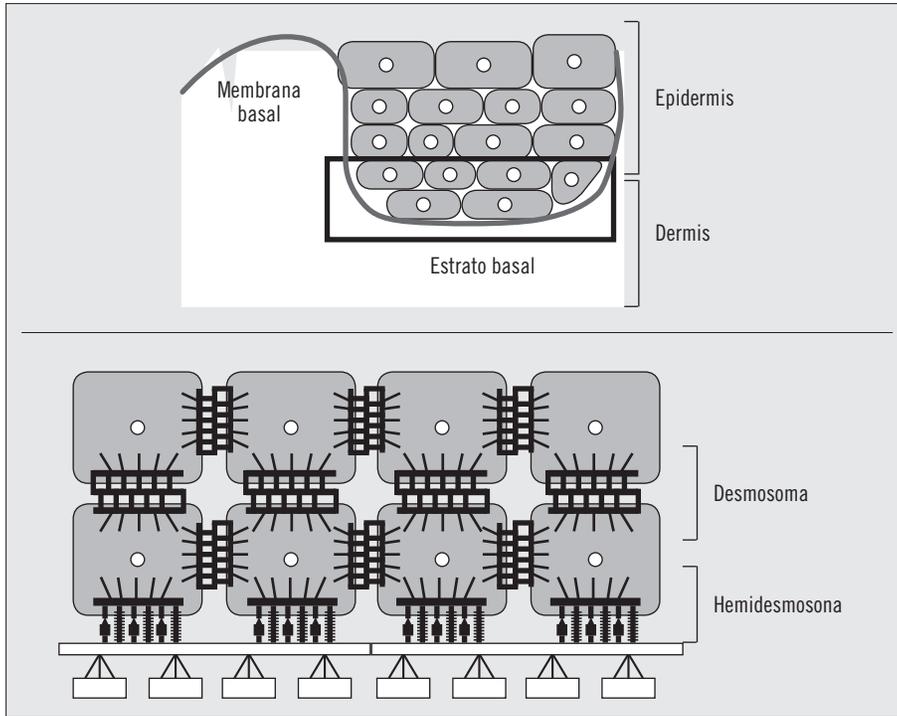


FIGURA 19.1 ■ Esquema de la localización de los desmosomas y hemidesmosomas.

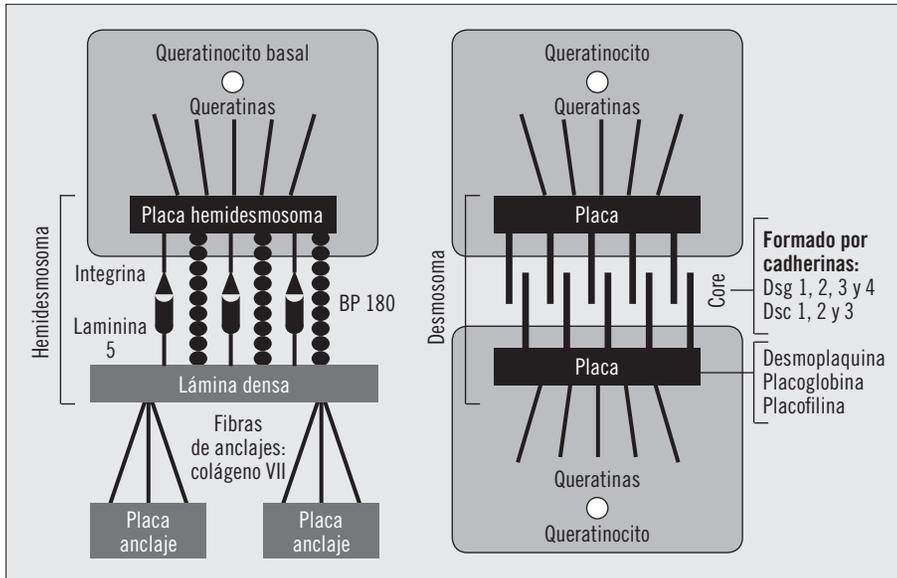


FIGURA 19.2 ■ Esquema de los principales autoantígenos de los desmosomas y hemidesmosomas en las enfermedades ampollas autoinmunes.

TABLA 19.1

Sensibilidad y especificidad de los distintos anticuerpos en relación con las enfermedades ampollosas autoinmunes

Ac	Método de detección	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Enfermedad
Dsg-1	ELISA	99	96	PF
		60-96	92	PV
Dsg-3	ELISA	85	100	PV
BP180/NC16A	ELISA	90-94	98	PA
		100		PG
BP230	ELISA	50-70	99	
Col. XVII completo	ELISA	67		PA
Periplaquina	ELISA	81	98,60	PPN
Envoplaquina	ELISA	81	95,50	PPN
Desmoplaquinas	ELISA	83	98	PPN

Dsg: desmogleínas; PA: penfigoide ampolloso; PF: pénfigo foliáceo; PG: penfigoide gestacional; PPN: pénfigos paraneoplásicos; PV: pénfigo vulgar.

la mucosa oral y ocular, lo que —entre otras secuelas— conlleva la pérdida de piezas dentarias y de visión. La DAL es la EAA más frecuente en la infancia y puede ser inducida por fármacos.

ANTICUERPOS RELEVANTES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales auto-Ac implicados en las EAA son:

- Ac IgG anti-sustancia intercelular (ICS, *intercellular substance*) dirigidos frente a las Dsg-1 y Dsg 3.
- Ac IgG anti-MB dirigidos frente a la unión dermoepidérmica.

Otros auto-Ac menos frecuentes vienen referidos en las tablas 19.1 y 19.2.

MÉTODOS RECOMENDABLES DE DETECCIÓN Y VALORES OBJETIVOS

La detección de Ac circulantes puede realizarse mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI). Otros métodos de detección son el enzoinmunoanálisis (ELISA), la inmunoprecipitación y la inmunotransferencia (IT).

TABLA 19.2

Tipos de anticuerpos (Ac) y asociación con las enfermedades ampollosas autoinmunes

Ac intradérmicos

Ac anti-ICS

- Dsg-3 (130 kDa) - PV
- Dsg-1 (160 kDa) - PF
- Desmocolina 1 (120 kDa) - Pénfigo IgA
- Ag 250, 230, 210, 190, 170 kDa - PPN

Otros Ac

- Placoglobina 1, envoplaquina, desmoplaquina, periplaquina, plectina: PPN

Ac subepidérmicos

Ac anti-MB/UDE

- Bp180/Ag2/colágeno XVII (180 kDa): PA, PG, PM y DAL
- Bp230/Ag1 (230 kDa): PA y DAL
- Laminina 5 y 6: PM
- Proteínas (290 y 145 kDa) colágeno VII: EpAA y DAL
- LAD-1 (120 kDa): DAL y PA
- Plectina (500 kDa): PA y PPN

DAL: dermatosis ampollosa IgA lineal; EpAA: epidermólisis ampollosa adquirida; MB: membrana basal; PA: penfigoide ampolloso; PF: pénfigo foliáceo; PG: penfigoide gestacional; PM: penfigoide de mucosas o cicatricial; PPN: pénfigos paraneoplásicos; PV: pénfigo vulgar; UDE: unión dermoepidérmica.

Inmunofluorescencia indirecta

La dilución de partida del suero para cribado es 1/20, el sustrato de elección es el esófago de mono y se revela con Ac anti-IgG. Hay otros sustratos como esófago de conejo de Indias que es más sensible para la detección de Ac anti-MB epidérmica. La presencia de Ac frente a plaquinas en sustrato de vejiga de rata por IFI permite distinguir el PPN del PV y el PF. Una variante de esta metodología es la IFI sobre piel separada (separación dermoepidérmica a nivel de la lámina lúcida), tras incubación en NaCl 1M. Se usa para detectar presencia de Ac contra los componentes de la piel localizados en la lámina lúcida (BP230, BP180 en el caso del PA y PG) y en la parte inferior de la MB (laminina 5 y colágeno tipo VII en el caso del PM y de EpAA). En este caso se parte de un suero diluido a 1/5. Los tiempos de incubación y el resto de condiciones son similares a la IFI sobre esófago de mono.

La IFI, aunque es la técnica de cribado por excelencia, presenta como inconveniente que requiere la observación experta y subjetiva al microscopio. Se ha de tener en cuenta que en pacientes de grupo sanguíneo O

se pueden obtener resultados falsamente positivos debido a la presencia de isohemaglutininas, Ac naturales de clase IgG o IgM dirigidos contra Ag A o B que dan lugar a un patrón de fluorescencia comparable a los Ac anti-ICS. Para evitar esta interferencia de tipo metodológico, la alternativa es bloquear las muestras que presentan tinción ICS utilizando glóbulos rojos de un donante AB o un reactivo comercial neutralizante con una mezcla de Ag solubles A y B.

Por otro lado, patrones de fluorescencia similares no permiten diferenciar entre los distintos Ag implicados en las distintas formas de EAA. Además, los títulos de Ac no siempre se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

Enzimoinmunoanálisis

Actualmente es la técnica más importante para el diagnóstico, ya que permite la cuantificación de los Ac. Utiliza como Ag proteínas recombinantes humanas.

Ac anti-ICS: Ac anti-Dsg-1 en el PF y anti-Dsg-3 en el PV, con una sensibilidad de hasta el 100%.

Ac anti-MB: Ac anti-BP180 y anti-BP230. En el caso de los BP180, el epítipo es un dominio no colágeno del segmento NC16A del colágeno XVII (BP189-NC16A). Este marcador permite diferenciar el PA de otras EAA como el PV, PF y la dermatitis herpetiforme. Los anti-BP230 reconocen epítipos situados en los dominios C y N-terminales.

Otros Ac detectables por ELISA son los dirigidos frente a las plaquitas, tales como los anti-envoplaquina, periplaquina y desmoplaquina I y II, asociados al PPN.

Inmunotransferencia

Se emplea para la detección de Ac anti-colágeno XVII (fracción NC16A, LAD-1-120 kDa), plectina (500 kDa), subunidades BP180 y BP230, integrina (subunidades $\alpha 6$ y $\beta 4$), laminina 5 y 6, así como, colágeno VII (proteína de 290 y fragmento NC1 terminal 145 kDa). La desventaja de la IT es que se desnaturalizan las proteínas, perdiendo los epítipos conformacionales, por lo que la sensibilidad de la técnica es menor.

Inmunoprecipitación

Tiene características similares a la IT aunque presenta como ventaja que no se desnaturalizan las proteínas. Se utiliza en laboratorios más especializados y en investigación.

Inmunofluorescencia directa

La inmunofluorescencia directa (IFD) permite la detección de depósitos de Ac o componentes del complemento directamente sobre la piel del paciente.

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ANTICUERPOS Y LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS

Valor de los anticuerpos en el diagnóstico de las enfermedades ampollas autoinmunes

El diagnóstico de las EAA se basa en la correlación clínica, anatomopatológica e inmunológica. El estudio histopatológico evidencia la localización de la ampolla (intraepidérmica o subepidérmica) y aporta las características del infiltrado. Sin embargo, para la confirmación del diagnóstico de EAA y diferenciación con otras enfermedades ampollas no autoinmunes, es necesaria la detección de Ac depositados en piel o mucosas, por IFD, o circulantes en suero. Además, la cuantificación de los valores de Ac puede ser de utilidad en la monitorización de la enfermedad respecto a la progresión y respuesta al tratamiento.

Los tipos de auto-Ac y su asociación con las diferentes EAA así como los datos de sensibilidad y especificidad de los distintos Ac vienen referidos en las tablas 19.1 y 19.2.

Valor de los anticuerpos en la monitorización de las enfermedades ampollas autoinmunes

Se ha demostrado una correlación estadísticamente significativa entre los valores de Ac anti-Dsg-1 y Dsg-3 (ELISA), la gravedad clínica y la respuesta al tratamiento en PF y PV. Los Ac anti-BP180-NC16A también han mostrado correlación con la actividad y la respuesta terapéutica en el PA. Esto no ocurre cuando se determinan mediante técnicas de IFI debido a que esta no permite discriminar entre los Ac anti-BP230 y los anti-BP180, puesto que detecta ambos simultáneamente.

Por todo esto, se recomienda cuantificar los Ac implicados para la monitorización de estos pacientes. Deben utilizarse técnicas de ELISA. En fase activa cada 4 semanas y en fase estable trimestralmente para ambos, tanto pénfigos como penfigoides.

Para el estudio de estos pacientes, es importante la colaboración entre los servicios de anatomía patológica, dermatología e inmunología. Por ello, algunos hospitales han creado unidades multidisciplinares de EAA.

En resumen, la importancia de la determinación de los Ac en las EAA radica en:

- El valor diagnóstico de dichos Ac en la identificación y clasificación de las EAA.

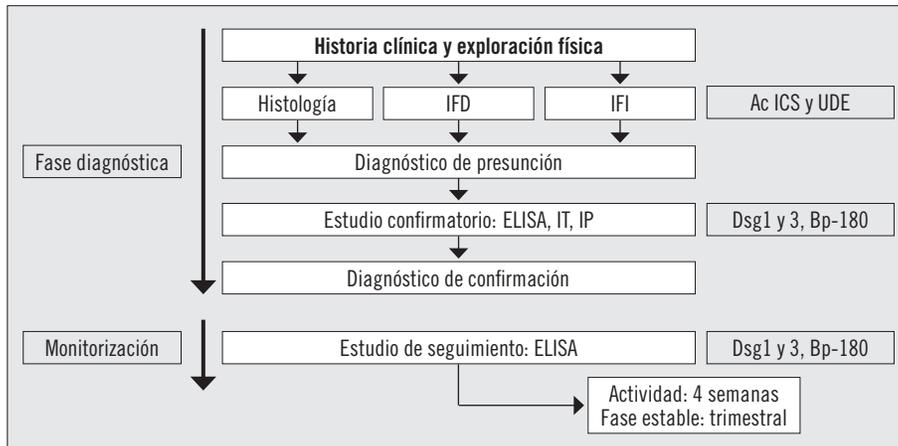
- El diferente pronóstico de las distintas EAA y su diferente abordaje terapéutico.
- La posibilidad de control de la enfermedad y del ajuste de la medicación inmunosupresora.
- La posibilidad del tratamiento precoz de los brotes de la enfermedad.

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

La EpAA adquirida está asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y el PPN se asocia a diversas neoplasias de origen hematológico.

Por otro lado, la DH es una entidad diferenciada de las EAA, con características clínicas y autoinmunes diferentes, caracterizada por pérdida de adhesión dermal. Constituye la forma dermatológica de la enfermedad celíaca requiriéndose para su diagnóstico la determinación de Ac IgA anti-transglutaminasa.

El protocolo establecido por Eming y Hertl en 2006 para el diagnóstico de las EAA tiene como objetivo establecer un protocolo de actuación definiendo los pasos adecuados para el correcto manejo del diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes con EAA, disminuyendo así la variabilidad de actuaciones con el fin de obtener unos resultados lo más homogéneos posible.



Protocolo de Eming y Hertl para el diagnóstico de las enfermedades ampollasas autoinmunes (EAA). Dsg: desmogleína; ELISA: enzimoimmunoanálisis; ICS: *intercellular substance* (sustancia intercelular); IFD: inmunofluorescencia directa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; IP: inmunoprecipitación; IT: inmunotransferencia; UDE: unión dermoepidérmica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baroni A, Lanza A, Cirillo N, Brunetti G, Ruocco V. Vesicular and bullous disorders: pemphigus. *Dermatol Clin.* 2007;25:597-603. ix.
- Campos Domínguez M, Suárez Fernández R, Lázaro Ochaita P. Métodos diagnósticos en las enfermedades ampollasas subepidérmicas autoinmunes. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:485-502.
- Eming R, Hertl M. Autoimmune Diagnostics Working Group. Autoimmune bullous disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:144-9.
- Kanitakis J. Indirect immunofluorescence microscopy for the serological diagnosis of autoimmune blistering skin diseases: a review. *Clin Dermatol.* 2001;19:614-21.
- Lee FJ, Silvestrini R, Fulcher DA. False-positive intercellular cement substance antibodies due to group A/B red cell antibodies: frequency and approach. *Pathology.* 2010;42:574-7.
- Li N, Liu Z, Hilario-Vargas J, Díaz LA. Bullous skin diseases: pemphigus pemphigoid. In: Rose NR, Mackay IR, editors. *The Autoimmune Diseases.* St. Louis: Elsevier Academic Press; 2006. p. 789-803.
- Sánchez-Mateos S, Pérez Gala S, Eguren Michinela C, Navarro R. Enfermedades ampollasas autoinmunes. *Medicine.* 2010;10:3204-12.
- Schmidt E, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol.* 2010;19:458-63.
- Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM. Manejo práctico de las enfermedades ampollasas autoinmunes más frecuentes. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:441-55.
- Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Hofmann SC, Hunziker T, Bernard P, et al. BP230- and BP180-specific auto-antibodies in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1413-22.