



Revisión

Utilidad de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en reumatología

Luis Felipe Flores-Suárez

Clinica de Vasculitis Sistémicas Primarias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2012

Aceptado el 17 de marzo de 2012

On-line el 4 de junio de 2012

Palabras clave:

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

Vasculitis

Utilidad diagnóstica

Reumatología

R E S U M E N

Las vasculitis primarias son patologías complejas, con manifestaciones clínicas variadas y proteas, las que pueden ser comunes a las que se presentan en múltiples enfermedades. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) constituyeron una revolución en el diagnóstico y la investigación de estas enfermedades, al ser el primer, y hasta ahora único, biomarcador para tres de estas patologías que afectan vasos de calibre pequeño. Desde su descripción, mucho se ha avanzado, pero aún hay aspectos poco claros o mal entendidos en cuanto a su mejor uso en la clínica. Ello puede llevar a errores como hacer de esta prueba un sinónimo de la existencia de vasculitis, o a sobreestimar su relevancia. Esta revisión abordará aspectos como su nomenclatura, el empleo en el diagnóstico y seguimiento de las vasculitis, su presencia en otras enfermedades, algunos comentarios respecto de sus métodos de detección, y finalmente, observaciones respecto de otros potenciales biomarcadores en las vasculitis.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antineutrophil cytoplasm autoantibodies: Usefulness in rheumatology

A B S T R A C T

The primary vasculitides are complex diseases with varied clinical manifestations, which may be common to those present in multiple diseases. The antineutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA) led to a revolution in the diagnosis and research of these diseases, being the first and so far, the only biomarkers for three of these diseases, which affect small caliber vessels. From their description, much progress has been made, but there are still gray or misunderstood areas regarding their best use in the clinic. This can lead to errors as making a positive test synonym for vasculitis, or to overestimation of its importance. This review will address aspects such as nomenclature, employment in the diagnosis and monitoring of vasculitis, their presence in other diseases, their methods of detection, and finally, some comments on other potential biomarkers in vasculitis.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

«Que algo no funcione como tú esperabas no quiere decir que sea inútil».

Thomas Alva Edison.

Después de más de 25 años, no hay duda alguna de la utilidad de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Sin embargo, y como en cualquier actividad humana, su uso, lo que incluye su indicación, realización e interpretación, es lo que determina su real utilidad. Es tal su relevancia que constituyen, hasta la fecha, el único biomarcador en un grupo de enfermedades heterogéneas, de difícil diagnóstico y de complejidad en su tratamiento y seguimiento. Al cabo de más de 150 años del reconocimiento de la

primera de estas patologías¹, y del tiempo que ha transcurrido entre la firme descripción de los ANCA como marcador diagnóstico en una entidad considerada todavía rara, la granulomatosis con poliangeitis (Wegener) (GPA)², no existe por el momento otra prueba que nos ayude en la misma magnitud. Como todo estudio de laboratorio, está sujeto a muchas variables, entre las que se encuentran su metodología de detección y donde se efectúa, además de lo anotado líneas arriba que en conjunto la hacen verdaderamente útil o no. En este manuscrito me circunscribiré a elaborar sobre los aspectos relatados en el resumen.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en el diagnóstico

Es una verdad incontrovertible: los ANCA son útiles en el diagnóstico de ciertas vasculitis primarias, de hecho, las más frecuentes con excepción, en ciertas latitudes, de la arteritis de células

Correo electrónico: felipe98@prodigy.net.mx

Tabla 1

Indicaciones clínicas para solicitar la realización de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

Glomerulonefritis, especialmente rápidamente progresiva
Hemorragia pulmonar, especialmente síndromes neumorrenales
Vasculitis cutánea con afección sistémica
Nódulos pulmonares múltiples
Enfermedad crónica, destructiva de vías aéreas superiores
Sinusitis u otitis crónicas
Estenosis traqueal, estenosis subglótica
Mononeuritis múltiple o neuropatías periféricas
Masas retroorbitarias

Modificado de Savige et al.⁸.

gigantes. Desde el artículo original de van der Woude y Wiik, fue evidente que en una condición infrecuente como la GPA, los ANCA detectados por inmunofluorescencia indirecta eran altamente específicos para esa enfermedad². A esa publicación siguió la identificación de la asociación del patrón perinuclear (P-ANCA) con nefritis paucimunes^{3,4} y la identificación de los antígenos relevantes para cada patrón de inmunofluorescencia^{5,6}, el desarrollo de métodos de fase sólida para tales antígenos, y con ambas herramientas, la corroboración de su utilidad conjunta a través del estudio del grupo europeo publicado en 1998⁷. Uno de los aspectos relevantes fue establecer que 3 patologías —GPA, poliangeitis microscópica (MPA) y vasculitis limitada a riñones (en presencia o no de glomerulonefritis rápidamente progresiva)— se encuentran fuertemente asociadas a estos anticuerpos y que la realización de ambas pruebas incrementa de forma importante la sensibilidad y la especificidad de las mismas, en comparación con controles enfermos que en el diagnóstico diferencial pueden mostrar características clínicas semejantes a las observadas en estas patologías. Con ello, se establecieron ciertas indicaciones por un grupo de expertos, las cuales han servido como guía general para la solicitud de estos anticuerpos (tabla 1)⁸, si bien, en tal recomendación, se establece que la IFI es una prueba de escrutinio a la cual puede continuar la realización de ELISA, en caso de ser la primera positiva. Esto a pesar de que en las patologías antes citadas, que establecen *per se* una posibilidad preprueba positiva mayor, quedó demostrado que la realización simultánea de ambos métodos ofrece un mejor desempeño.

Lo anterior deriva en una pregunta fundamental: ¿quién solicita ANCA? En 2 estudios publicados hace una década se mostró que la solicitud indiscriminada conlleva un alto porcentaje de resultados falso positivos, con bajos valores predictivos positivos y negativos, lo que se relacionó directamente con distintas especialidades médicas. En el primer estudio, incluso se mostró que ciertos especialistas que solicitaron ANCA tuvieron pobre retorno (*yield*) en su petición de esta prueba⁹. Posteriormente, otra publicación, en la que se consideraron como ANCA positivos solo aquellos resultados confirmados en ELISA, y efectuando un tamizaje de solicitudes de acuerdo con indicaciones precisas, se logró el descenso de resultados falso positivos y un incremento, sobre todo, de valores predictivos negativos¹⁰. Este bajo desempeño de los ANCA, incluso en centros especializados, ha sido observado en nuestro entorno también. Resultados publicados hasta ahora en forma de resumen con datos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición en México¹¹, durante un período de 12 meses, analizaron el desempeño de cada método, comparándose los resultados en contra de diagnósticos definidos (tabla 2), particularmente los grupos de vasculitis primarias asociadas a ANCA, y otro importante y muy solicitado mediante el método de IFI (solo el 3% de las solicitudes dentro de este grupo comprendieron también el método de ELISA para determinar especificidades antigénicas), englobando enfermedades gastrointestinales y hepáticas que se han asociado a positividad de esta prueba por IFI. En relación con el grupo de vasculitis, se observa claramente la dispersión de cifras, similar a la de los

Tabla 2

Propiedades de la prueba de ANCA (por IFI, ELISA y juntos) en pacientes con diagnóstico confirmado de vasculitis asociada a ANCA como solicitada por cualquier servicio en un centro de tercer nivel de atención de la ciudad de México

Método	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
IFI ^a	86%	18%	13%	86%
ELISA ^b	54%	82%	64%	69%
IFI + ELISA ^c	86%	23%	14%	92%

IFI: inmunofluorescencia indirecta.

Resumido de Flores-Suárez et al.¹¹.^a Cualquier patrón.^b Especificidad positiva contra cualquier antígeno (PR-3 o MPO).^c Resultado positivo con cualquier método.

estudios presentados antes, si bien con menores valores predictivos positivos, pero similares negativos. Incluso, tomando en cuenta la prueba específica usando el test ELISA directo, los resultados son moderados, sugiriendo que en un centro de tercer nivel de atención, como se le conoce en nuestro país, es conveniente redefinir el uso de estas pruebas en su forma actual. A partir de estos datos, se ha sugerido que el establecimiento de «políticas» de tamizaje y la sujeción a determinadas indicaciones es favorable cuando se decide solicitar ANCA. Estudios recientes apuntan a que ello es posible sin sacrificar la precisión de las pruebas en relación con la potencial pérdida de pacientes con las patologías claramente asociadas con estos anticuerpos. En un centro de tercer nivel neozelandés se evaluaron 1.127 pruebas, de las que solo un tercio fueron guiadas por las indicaciones propuestas en 1999. De ese porcentaje así solicitado, todas las pruebas fueron positivas y en todos los casos, excepto en uno que tuvo endocarditis infecciosa, el diagnóstico fue una vasculitis asociada con ANCA. Del resto de las indicaciones, entre ellas la enfermedad ocular u orbitaria, la enfermedad hepática o inflamatoria intestinal, la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Churg–Strauss)—que no está en las indicaciones propuestas—, muy pocos casos fueron positivos, concluyéndose que en tales situaciones los ANCA son poco útiles como prueba diagnóstica. Más aún, seguir las indicaciones propuestas para su solicitud lleva a que, de forma excepcional, se deje de diagnosticar una vasculitis primaria¹². En forma prospectiva, el grupo de Oxford demostró que la aplicación de las guías permitió incrementar el retorno de pruebas positivas, mientras que de aquellas pruebas rechazadas que no cumplían este control ningún caso de vasculitis primaria asociada a ANCA fue detectado en el seguimiento posterior de 8 meses¹³.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en otras patologías y otros antígenos de los neutrófilos

Pero ¿hay otras patologías ANCA positivas? ¿En ellas el término ANCA es correcto? La tabla 3 cita otras enfermedades donde se han reportado ANCA positivos, remarcando particularmente aquellas

Tabla 3

Otras enfermedades descritas con resultados positivos para ANCA

- Otras vasculitis (arteritis de células gigantes, vasculitis asociada a IgA [púrpura de Schönlein–Henoch], enfermedad de Takayasu, vasculitis crioglobulinémica idiopática)
- Enfermedades del tejido conjuntivo (AR, LEG, escleroderma)
- Enfermedades gastrointestinales y hepáticas (CUCI, Crohn, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria)
- Infecciones (tuberculosis, lepra, infección por el VIH, infección o crioglobulinemia por virus hepatitis C)
- Neoplasias (linfoproliferativas, mieloides, carcinomas)
- Enfermedades diversas (sarcoidosis, nefropatía por IgA, eritema elevatum diutinum)
- Asociadas a fármacos (propiltiouracilo, metilmazol, hidralazina, cocaína, cocaína adulterada con levamisol)

^{*} Excepcional.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3383298>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3383298>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)