

Autoanticuerpos en las enfermedades reumáticas en pediatría

JAIME DE INOCENCIO^a Y ROSA MERINO^b

^aCentro de Salud Estrecho de Corea. Instituto Madrileño de la Salud. Atención Primaria Área 4. Madrid. España.

^bUnidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.
deinojcm@eresmas.net; reumaped.hulp@salud.madrid.org

La presencia de anticuerpos dirigidos contra determinantes del propio organismo (autoanticuerpos) es una característica de las enfermedades autoinmunes. Estos autoanticuerpos pueden contribuir a la enfermedad (anticuerpos antitiroideos) o bien representar un marcador cuya relación con la patogenia del proceso patológico no es tan evidente (anticuerpos antinucleares en niños con artritis idiopática juvenil).

A continuación se discute la utilidad clínica de 5 autoanticuerpos: el factor reumatoide (FR), los anticuerpos antinucleares (AAN), antifosfolípidos (AAF), anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) y antipéptidos cíclicos citrulinados.

Factor reumatoide

¿Qué es?

Los FR son autoanticuerpos dirigidos contra el fragmento Fc de la inmunoglobulina G humana¹. Habitualmente corresponden a una IgM 19S, aunque también existen de tipo IgG e IgA.

¿Cómo se determina?

Inicialmente se usaron técnicas de aglutinación, expresando el resultado con un título. Más recientemente se emplean técnicas nefelométricas y se expresa el resultado en unidades internacionales.

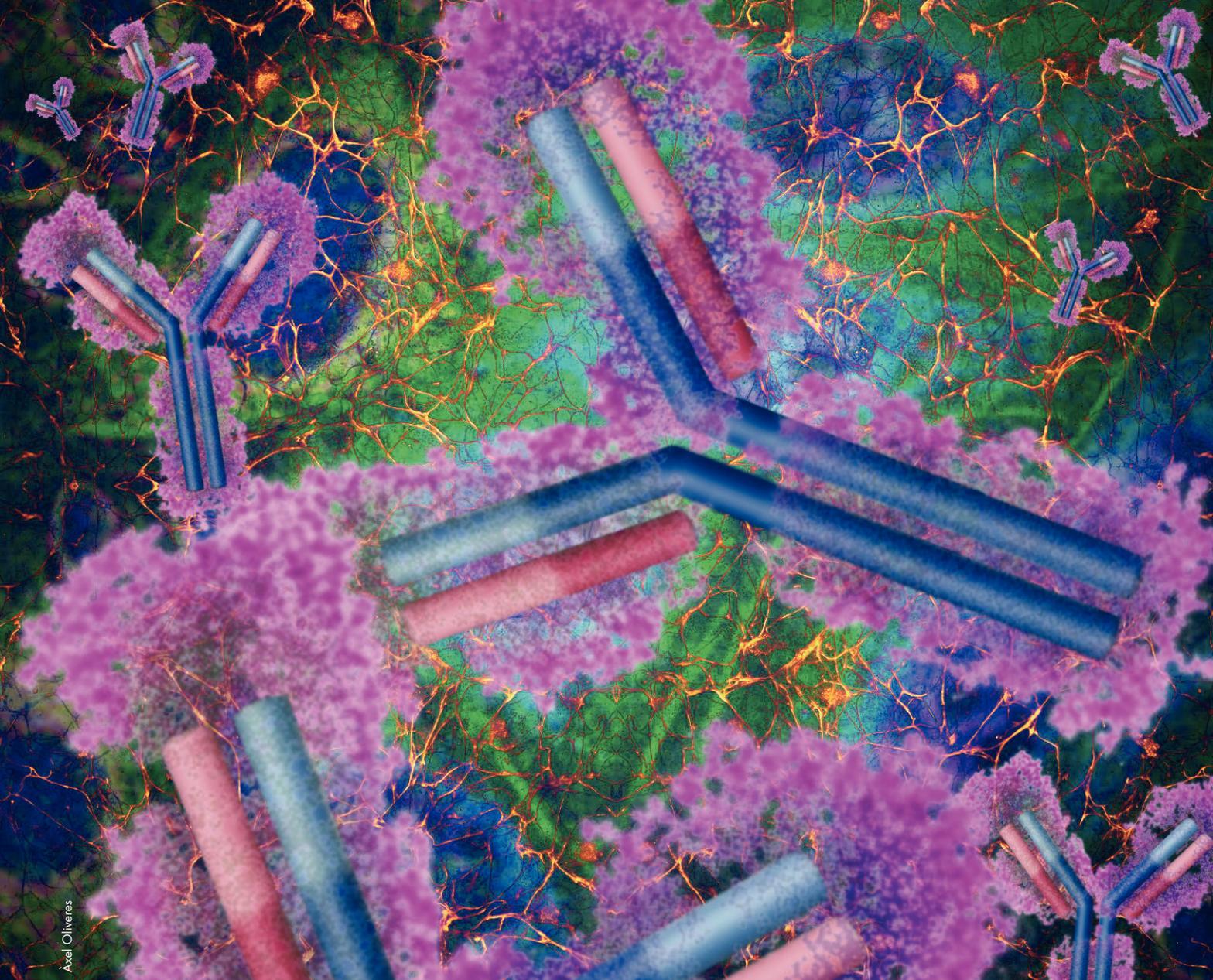
¿Cuál es su significado clínico?

A diferencia de la artritis reumatoide (AR) del adulto, donde se detecta hasta en un 75% de los pacientes, el FR es muy poco frecuente en las artritis inflamatorias pediátricas. Así, sólo está presente en un 5-10% de los niños con artritis idiopática juvenil (AIJ), cifra algo más elevada que la encontrada en población pediátrica sana (3%)².

Dados el bajo porcentaje de niños con positividad del FR y la prevalencia de la AIJ, el valor predictivo positivo y negativo de padecer artritis crónica cuando se detecta FR es del 0,7 y el 0,3% en atención primaria, y del 70 y el 49% en las consultas de reumatología pediátrica³, respectivamente, cifras muy inferiores a las correspondientes en adultos⁴.

Puntos clave

- Los factores reumatoides son autoanticuerpos dirigidos contra el fragmento Fc de la inmunoglobulina G humana. Se detectan en un 5-10% de los niños con artritis idiopática juvenil y en un 3% de la población pediátrica sana, por lo que carecen de utilidad para la detección de enfermedades reumáticas en pediatría.
- Son varias las enfermedades reumáticas que se caracterizan por la presencia de anticuerpos antinucleares. Éstos también se detectan en un 3-5% de niños sanos, por lo que, en ausencia de otros síntomas de enfermedad reumática, poseen un bajo valor predictivo.
- El estudio de trombosis siempre debe incluir la determinación de anticuerpos antifosfolípidos.
- La determinación de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo puede ayudar al diagnóstico de enfermedades poco frecuentes, como la granulomatosis de Wegener o la poliarteritis nodosa microscópica.
- Los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados son los autoanticuerpos más específicos de artritis reumatoide del adulto detectados hasta la fecha, aunque su baja prevalencia en niños con artritis idiopática juvenil y negatividad del factor reumatoide (3%) limita su utilidad clínica en pediatría.



Áxel Oliveres

Dado que la probabilidad de detectar FR es prácticamente la misma en niños con artritis crónica que en niños sanos, no debe utilizarse para el cribado de la AIJ. Por otro lado, en niños con artritis el FR tiene importancia pronóstica, ya que suele anticipar una enfermedad más erosiva y con peor evolución. En la mayoría de los casos se trata de niñas mayores con poliartitis simétrica, el equivalente pediátrico de la AR del adulto.

Anticuerpos antinucleares

¿Qué son?

Son autoanticuerpos que reconocen distintos componentes nucleares. Su diferente especificidad motiva variaciones en la frecuencia con que se detectan en distintas enfermedades reumáticas (tabla 1).

¿Cómo se determinan?

Mediante inmunofluorescencia indirecta. Inicialmente se usaban líneas celulares murinas, que no permitían la detección de anticuerpos antinucleares o anti-Ro. El empleo de

células epiteliales humanas tipo 2 (Hep-2) aumenta la sensibilidad de la prueba, con lo que prácticamente todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan AAN, pero también el número de falsos positivos, lo que disminuye su especificidad. Se consideran positivos a concentraciones de 1:40 o mayores.

Otros autoanticuerpos contra antígenos nucleares se determinan por enzimoanálisis (anti-Ro, anti-La, etc.).

¿Cuál es su significado clínico?

Clásicamente se ha dado mucho valor al patrón de tinción de los AAN⁵: homogéneo, moteado fino, moteado difuso y anticentromérico. En la actualidad se sabe que, con la excepción del patrón anticentromérico, característico del síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasia), existe un gran solapamiento entre patrones de tinción y enfermedad de base⁶.

En pediatría tienen especial interés los AAN presentes en la AIJ⁷, dado que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar uveítis crónica anterior, sobre todo en niñas pequeñas con formas oligoarticulares, y en el LES⁸, ya que están presentes en la práctica totalidad de los casos y que disponemos de au-

toanticuerpos con una gran especificidad para confirmar el diagnóstico (anti-ADN de doble cadena). En otras enfermedades son mucho menos frecuentes, o el porcentaje de pacientes con AAN es inferior.

Por otro lado, está bien documentado que un porcentaje variable de la población aparentemente sana presenta AAN. Así, un 31,7% de los adultos presenta títulos de AAN de 1:40, un 13,3% de 1:80, un 5% de 1:160 y un 3,3 de 1:320⁹. Algo similar ocurre en niños y adolescentes, que presentan AAN en una proporción que oscila entre un 53% a títulos iguales o mayores de 1:40 a nivel hospitalario¹⁰ y un 3-5% a títulos bajos en el ámbito poblacional^{2,11}.

Otros autores han analizado la evolución de niños aparentemente sanos con AAN positivos. Cabral et al¹² y Deane et al¹³ siguieron a un total de 54 niños con título igual o mayor de 1:40 (algunos de hasta 1:1.280) durante una media de 38-39 meses (rango: 1-103), y sólo uno de ellos (1,8%), con una titulación inicial de 1:1.280, desarrolló una hepatitis autoinmune¹³.

Por tanto, mientras que la negatividad de los AAN prácticamente excluye el diagnóstico de LES, su presencia, incluso a títulos moderados, no permite realizar este diagnóstico si no existen otras manifestaciones indicativas de la enfermedad. En otras enfermedades reumáticas pediátricas el porcentaje de pacientes con AAN es muy inferior al detectado en el LES, por lo que la probabilidad de que se trate de un falso positivo, máxime si no existen otros hallazgos clínicos de enfermedad reumática, es todavía más elevada.

Anticuerpos antifosfolípidos

¿Qué son?

Son una familia heterogénea de autoanticuerpos que reaccionan con fosfolípidos con carga negativa y que incluyen al anticoagulante lúpico (AL), a los anticuerpos anticardiolipina y

antiproteínas unidas a fosfolípidos (antiglucoproteína I- β_2 [anti-GPI- β_2], antiprotrombina, etc.).

In vitro el AL es un inhibidor que prolonga los tiempos de coagulación en que participan fosfolípidos, como el tiempo de tromboplastina parcial activado. Sin embargo, *in vivo* tiene una acción procoagulante y favorece las trombosis. Su denominación es poco afortunada, ya que se detectan en pacientes con y sin LES. Los anticuerpos anticardiolipina son IgG, IgM e IgA.

¿Cómo se determinan?

El AL requiere un método coagulométrico complejo en 3 fases: *a)* demostración de tiempo de tromboplastina parcial activado alargado; *b)* detección de la presencia de un inhibidor (requiere descartar un déficit de factores), y *c)* caracterización del inhibidor como dependiente de fosfolípidos.

Los anticuerpos anticardiolipina se determinan por enzimoanálisis y, por acuerdo internacional, se cuantifican, al igual que los anti-GPI- β_2 y los antiprotrombina, en concentraciones bajas (15-30 U/ml), medias (30-50 U/ml) y altas (> 50 U/ml).

¿Cuál es su significado clínico?

Los AAF no siempre producen enfermedad. Se han descrito en: *a)* el síndrome antifosfolípido primario y secundario a LES¹⁴; *b)* infecciones virales, generalmente sin producir trombosis, excepto en algún caso posvaricela¹⁵; *c)* enfermedades autoinmunes como la AIJ, sin trombosis, y *d)* hallazgo analítico en el preoperatorio de niños que van a ser adenoidectomizados o amigdalectomizados, sin repercusión clínica¹⁶.

Los criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido definido¹⁷ en pediatría, donde los abortos de repetición son improbables, exigen: *1)* trombosis confirmada por imagen, Doppler o histología y *2)* anticuerpos anticardiolipina y anti-GPI- β_2 en títulos medios/altos o *3)* AL positivo. Los títulos de AAF deben confirmarse en 2 ocasiones con un intervalo de 6 o más semanas.

Tabla 1. Representación de la frecuencia con la que se detectan anticuerpos antinucleares (AAN) en las distintas enfermedades reumáticas, los principales autoantígenos reconocidos, así como los anticuerpos específicos de cada enfermedad

Enfermedad	AAN (%)	Autoantígenos reconocidos	Anticuerpos específicos
Lupus eritematoso sistémico	> 95%	ADN nativo y monocatenario, histonas, PCNA, Sm, U1-RNP, Ro, La, proteína P ribosomal, fosfolípidos	Anti-Sm, anti-dsADN
Artritis idiopática juvenil ^a	35%	-	-
Dermatomiositis	25%	Mi2, Antiaminoacil ARN+ sintetasas (Jo1, PL-12, PL-7), nucléolos	Anti-Jo1, anti-PL-12, anti-PL-7
Esclerosis sistémica	60-90%	Centrómeros, topoisomerasa I (Scl 70), nucléolos	Anti-centrómero, anti-Scl 70
Enfermedad mixta del tejido conectivo	> 95%	U1-RNP	Anti-U1-RNP
Síndrome de Sjögren	75%	Ro/SS-A, La/SS-B	Anti-Ro, anti-La

PCNA: anticuerpo contra el antígeno nuclear de células en proliferación.

^aLa frecuencia representada corresponde al total de los niños con artritis idiopática juvenil. La presencia de AAN varía con las distintas formas clínicas de la enfermedad, desde un 75-80% en las formas oligoarticulares hasta cifras similares a las detectadas en población general en niños con formas sistémicas.

En la tabla 2 se indica cuándo solicitar la determinación de los AAF, la actitud terapéutica a seguir^{18,19} y sus riesgos.

Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo

¿Qué son?

Son autoanticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en el citoplasma de neutrófilos y monocitos, principalmente la proteinasa 3 y la mieloperoxidasa.

¿Cómo se determinan?

La detección inicial se suele realizar mediante inmunofluorescencia indirecta sobre neutrófilos fijados con etanol. Esta técnica distingue 3 patrones: *a*) tinción citoplásmica (c-ANCA); *b*) tinción perinuclear (p-ANCA), y *c*) tinción mixta. Se sabe que el patrón p-ANCA es un artefacto de la fijación con etanol y que, aunque la mayoría de los patrones c-ANCA corresponden a anticuerpos antiproteinasa 3, menos del 50% de p-ANCA son antimieloperoxidasa. La confirmación del tipo de ANCA se realiza mediante enzimoanálisis con antígenos purificados proteinasa 3, mieloperoxidasa y otros.

¿Cuál es su significado clínico?

El hallazgo de ANCA ha sido un gran avance en el campo de las vasculitis sistémicas. Sin embargo, las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA son excepcionales en pediatría, por lo que gran parte de los datos que se manejan se han extrapolado de la información disponible en adultos^{20,21}.

En la tabla 3 se muestra una aproximación a enfermedades asociadas a ANCA, aunque en la práctica clínica las diferencias no son tan claras y se observan patrones de solapamiento entre ANCA y las distintas entidades clínicas.

Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados

¿Qué son?

Son autoanticuerpos dirigidos contra fragmentos citrulinados de la filagrina. Son muy específicos de AR²² y tienen un elevado valor predictivo en la artritis de reciente comienzo en adultos. Esta particularidad despertó un gran interés por valorar su utilidad en las artritis pediátricas.

¿Cómo se determinan?

Mediante enzimoanálisis. En la AR, la sensibilidad es del 75% y la especificidad del 97%.

¿Cuál es su significado clínico?

A pesar de su utilidad en la AR, sólo un 2-3%^{23,24} de los pacientes con AIJ y negatividad del FR presentan estos anticuerpos, por lo que en la actualidad no presentan gran utilidad clínica.

Tabla 2. Manejo clínico de los anticuerpos antifosfolípidos

Situaciones clínicas en las que se deben determinar	Actitud si son positivos	Riesgo
Trombosis	Anticoagulación ^{18,19}	Trombosis recurrente
Lupus eritematoso sistémico	Aspirina, 100 mg/día	Trombosis
<i>Livedo reticularis</i> ^a , mielitis transversa ^a , trombopenia ^a	Según cuadro clínico	Según cuadro clínico
Hallazgo de TTPa alargado	Controlar periódicamente hasta que desaparezcan	No demostrado

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

^aCuadros clínicos o alteraciones de laboratorio que se pueden asociar al síndrome antifosfolípido.

Tabla 3. Entidades asociadas con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA)

Patrón en IF	Autoantígeno	Enfermedad asociada	Sensibilidad	Especificidad
c-ANCA	PR3	Granulomatosis de Wegener	50-90%	> 90%
p-ANCA	MPO	Poliarteritis nodosa microscópica Vasculitis de Churg-Strauss Lupus eritematoso sistémico Glomerulonefritis idiopática	60%	Baja

IF: inmunofluorescencia; c-ANCA: ANCA con patrón citoplásmico; p-ANCA: ANCA con patrón perinuclear; PR3: proteinasa 3; MPO: mieloperoxidasa.

Conclusión

El pediatra, tanto de atención primaria como de especializada, debe tener claro antes de solicitar cualquier análisis cuál es su indicación, cuáles sus características, y cómo va a actuar en función del resultado. Asimismo, los resultados de las pruebas de laboratorio siempre deben interpretarse en el contexto clínico del paciente para quien se solicitan. Esta afirmación, siempre válida, tiene especial importancia al abordar el diagnóstico de enfermedades con una prevalencia baja, como son las enfermedades reumáticas pediátricas, dado que el resultado positivo de un análisis (FR, AAN o AAF), en ausencia de otros hallazgos indicativos de enfermedad, hace más que probable que se trate de un falso positivo.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Newkirk MM. Rheumatoid factors: what do they tell us? *J Rheumatol.* 2002; 29:2034-40.
2. Kasapcopur O, Ozbakir F, Arisoy N, Ingol H, Yazici H, Ozdogan H. Frequency of antinuclear antibodies and rheumatoid factor in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr.* 1999;41:67-71.
3. Eichenfield AH, Athreya BH, Doughty RA, Cebul RD. Utility of rheumatoid factor in the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 1986;78: 480-4.

4. Shmerling RH, Delbanco TL. How useful is the rheumatoid factor? An analysis of sensitivity, specificity and predictive values. *Arch Intern Med.* 1992;152:2417-20.
5. López-Longo FJ, Rodríguez Mahou M, Grau R, Carreño L. Autoanticuerpos en las enfermedades reumáticas. Clasificación y técnicas de detección. *Rev Esp Reumatol.* 1996;23:343-9.
6. ●● Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:71-81.
7. Modesto C. Anticuerpos antinucleares y artritis reumatoide crónica juvenil. *An Esp Pediatr.* 1996;44:305-9.
8. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:561-77.
9. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1601-11.
10. Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ. Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child.* 1997;77:299-304.
11. Craig WY, Ledue TB, Jonson AM, Ritchie RF. The distribution of antinuclear antibody titers in "normal" children and adults. *J Rheumatol.* 1999;26:914-9.
12. Cabral DA, Petty RE, Fung M, Malleson PN. Persistent antinuclear antibodies in children without identifiable inflammatory rheumatic or autoimmune disease. *Pediatrics.* 1992;89:441-4.
13. Deane PMG, Liard G, Siegel DM, Baum J. The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. *Pediatrics.* 1995;95:892-5.
14. ● Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:657-76.
15. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, Moertel C, Jacobson L, Meech S, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatrics.* 1996;128:319-23.
16. Aguilar Franco C, Lucía Cuesta JF. Anticuerpos antifosfolípido en población pediátrica asintomática. *An Esp Pediatr.* 2001;54:444-9.
17. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Pitte JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309-11.
18. ● Levy DM, Massicotte MP, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Thromboembolism in paediatric lupus patients. *Lupus.* 2003;12:741-6.
19. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Math M, Denburg J, Hirsh J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:1133-8.
20. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:411-25.
21. Yalgindag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13:422-7.
22. Gómez Centeno A. Anticuerpos antipeptidos citrulinados en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:165-8.
23. Avcin T, Cimaz R, Falcini F, Zulian F, Martini G, Simonini G, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:608-11.
24. Van Rossum M, Van Soesbergen R, De Kort S, Ten Cate R, Zwinderman AH, De Jong B, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:825-8.

Bibliografía recomendada

Hal Scofield R. Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet.* 2004;363:1544-6.

Breve puesta al día del potencial de algunos autoanticuerpos como marcadores del futuro desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH and the American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002;47:434-44.

Metaanálisis exhaustivo sobre la utilidad de los anticuerpos antinucleares en el diagnóstico, la monitorización y el pronóstico de distintas enfermedades autoinmunes. Recoge las conclusiones de un comité creado por la Sociedad Americana de Reumatología para, aplicando criterios de medicina basada en la evidencia, lograr optimizar la utilización clínica de los estudios inmunológicos.

Levy DM, Massicotte MP, Harvey E, Hebert D, Silverman ED.

Thromboembolism in paediatric lupus patients. *Lupus.* 2003;12:741-6.

Estudio retrospectivo de 149 niños con lupus eritematoso sistémico (LES). Tenían anticoagulante lúpico 24 (16%), de los cuales 13 (54%) presentaron 21 episodios de trombosis. En 12 de ellos se detectaron además anticuerpos anticardiolipina. Los autores recomiendan que los niños con LES y trombosis que tengan anticoagulante lúpico reciban, como los adultos, anticoagulación de por vida.

Tucker LB. Controversies and advances in the management of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:471-80.

Revisión actualizada del tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) pediátrico. En el apartado de síndrome antifosfolípido concomitante con LES, los autores destacan la ausencia de estudios controlados que, cuantificando el riesgo, determinen cuál es el mejor tratamiento. De hecho, la recomendación de administrar aspirina a dosis bajas para la profilaxis de trombosis no está basada en la evidencia científica que sería deseable.