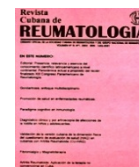


Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 18, Número 2, Suplemento 1; 2016 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO DE OPINIÓN Y ANÁLISIS

Importancia diagnóstica de los anticuerpos antinucleares

Diagnostic significance of antinuclear antibodies

Teresita de los Ángeles Fernández Mesa ^I, Consuelo Sánchez Martínez ^{II}, Ricardo Junco-Calzadilla ^{III}, Gladys Denises González González ^{IV}, Ivonne Margarita Iglesias-González ^V

^I Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador.

^{II} Laboratorio clínico Hospital Dr. Miguel Enríquez. Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.

^{III} Policlínico Docente Luis Puente Uceda. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.

^{IV} Centro municipal de Salud Mental, Nuevitas. Facultad de Ciencias Médicas Martín Champuga. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

^V Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL), Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los anticuerpos antinucleares se presentan en el suero de pacientes con enfermedades de origen reumáticas, como el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica progresiva y polimiositis. En 1948, descubrieron la célula lupus eritematoso y su relación con el lupus eritematoso sistémico, señalando el carácter autoinmune de la enfermedad, al demostrar la existencia de unas sustancias que la llamarían autoanticuerpos. Las pruebas de los anticuerpos antinucleares son muy útiles en el estudio de las enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo. Cada una de ellas dispone de una colección particular de anticuerpos que ayuda, en unos casos, a poder establecer el diagnóstico y, en otros, además, a señalar el pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave: Anticuerpos antinucleares, enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo, inmunofluorescencia Indirecta.

Abstract

Antinuclear antibodies present in the serum of patients with rheumatic diseases origin, such as Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren's syndrome, Progressive Systemic Sclerosis and Polymyositis. In 1948, they discovered the lupus Erythematosus cell and its relationship with Systemic Lupus Erythematosus, pointing to the autoimmune nature of the disease, by demonstrating the existence of substances that autoantibodies call. Testing antinuclear antibodies are very useful in the study of autoimmune connective tissue diseases. Each has a private collection of antibodies that help, in some cases, be able to establish the diagnosis, in others point the prognosis of the disease. There proteins is very important, and it constitutes a valuable tool like marker inflammatory in rheumatologic illnesses of immunological origin.

Keywords: Antinuclear antibodies, rheumatologic illnesses, Indirect Immunofluorescence.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se presentan en el suero de pacientes con enfermedades de origen reumáticas, como el lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS), esclerosis sistémica progresiva (ESP) y polimiositis (PM).¹ Hargraves y colaboradores, en 1948, descubrieron la célula LE y su relación con LES,² señalando el carácter autoinmune de la enfermedad, al demostrar la existencia de unas sustancias que la llamarían autoanticuerpos, los mismos que están dirigidos contra antígenos específicos del núcleo celular. Las pruebas de los ANA son útiles en el estudio de las enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo. Cada una de ellas dispone de una colección particular de anticuerpos que ayuda, a poder establecer el diagnóstico y además, a señalar el pronóstico de la enfermedad. La descripción de los diversos ANA, realizada a lo largo de estos últimos años, ha supuesto que se pueda establecer una colección de autoanticuerpos, propia para enfermedades reumatológicas de origen inmunológico, de la que se desprenden dos utilidades de gran interés: como ayuda en el diagnóstico y guía en el pronóstico de la enfermedad.

DESARROLLO

Con la descripción, realizada en 1948 por Hargraves, Richmond y el médico residente Morton (Clínica Mayo, Rochester),¹ de una célula, hasta entonces desconocida y después denominada célula LE (de lupus eritematoso) en la médula ósea de una paciente con lupus eritematoso sistémico y la demostración, casi 10 años más tarde por Kunkel,² de que la presencia del fenómeno LE era debida a la interacción de un factor o factores séricos anticuerpos y determinados elementos nucleares antígenos :ADN, ADN-proteínas,^{1,2} comienza el estudio y la investigación de un vasto y complejo capítulo de la autoinmunidad.

La observación de la célula LE hasta la actualidad, el número de ANA identificados ha superado la cincuentena. Su presencia, ha traspasado el ámbito de las enfermedades en las que son más característicos y se las ha detectado en una

considerable variedad de afecciones, he incluso en personas sanas.³ Sin embargo, el grupo donde han alcanzado más significación, tanto por su mayor porcentaje de positividad como por sus especiales implicaciones clínicas, es, sin duda, el correspondiente a las enfermedades sistémicas autoinmunes del tejido conjuntivo y en particular el LES, la esclerodermia, las miopatías inflamatorias idiopáticas el SS y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo como se evidencia en la (tabla 1). En estas patologías, los anticuerpos van dirigidos contra diversos componentes celulares, nucleares y citoplásmicos, como son, el ADN nativo o bicatenario, el ADN monocatenario, histonas, pequeñas ribonucleoproteínas como Ro (SS-A), La (SS-B), U1-RNP y Sm, proteínas del centrómero e incluso contra enzimas como la ADN topoisomerasa I (Scl-70), diversas polimerasas (I, II y III) y las tARN sintetasas (como la histidil tARN sintetasa o Jo-1).^{4,5}

Tabla 1. Tipos de anticuerpos antinucleares y enfermedades asociadas.

Enfermedad	Anticuerpos
Lupus eritematoso sistémico	ADNn, Sm, RNPn
Síndrome de Sjögren	Ro (SSA0, La (SSB)
Dermatomiositis	Jo-1
Calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias	Centroméricos
Esclerosis sistémica progresiva	Scl-70
Lupus eritematoso cutáneo subagudo	Ro (SSA), La (SSB0
Trastorno mixto del tejido conectivo	RNPn

En cuanto a la posibilidad de establecer una determinada relación entre la presencia en el suero sanguíneo de ciertos anticuerpos y algunos síndromes clínicos, debe indicarse que los progresos en el conocimiento de este propósito han ido por los avances que han experimentado las técnicas y métodos de laboratorio utilizados para la detección de los ANA. De las diversas técnicas utilizadas, la

inmunofluorescencia indirecta (IFI) que fue introducida por Friou en 1957,² sigue siendo, la prueba más utilizada y recomendable para la detección sistemática de los ANA. Su relativa poca especificidad se suple, con una elevada sensibilidad, particularmente si se utilizan como sustratos histológicos líneas celulares provenientes de tumores humanos como la Hep-2 (carcinoma escamoso de esófago).^{3,6} La capacidad para determinar las correspondientes especificidades antigénicas está asegurada con el desarrollo y la aplicación de otras técnicas, como la hemaglutinación pasiva, la doble inmunodifusión, la contraelectroforesis, el enzimoanálisis, el radioinmunoanálisis, la inmunotransferencia y la inmunoprecipitación de proteínas.⁷

De las líneas de investigación propuestas, la que más interrogantes tiene aún es, la que se ocupa del papel que los AAN pueden desempeñar en la patogenia de las enfermedades sistémicas autoinmunes del tejido conjuntivo, sólo dos han demostrado tener esta capacidad (anti-ADN y anti-Ro); el resto, de momento, parece que no está directamente implicado en la patogenia de la enfermedad, sino que más bien se lo puede considerar un epifenómeno.⁸

Detección y significado de los Anticuerpos antinucleares.

Los ANA son autoanticuerpos que pueden estar presentes en la circulación de todos los individuos, pero sólo se detectan, mediante las técnicas disponibles, cuando su concentración sobrepasa el valor sérico normal. Puede que incluso sean fisiológicos e intervengan en un mecanismo normal del organismo para eliminar elementos de desecho celular. Con esta premisa es necesario, advertir que la presencia aislada de ANA, sin manifestaciones clínicas acompañantes no puede utilizarse como prueba diagnóstica: sólo indica que debe realizarse un seguimiento clínico del paciente.^{4,9} En la práctica clínica, ANA significa la presencia en el suero del paciente de este tipo de autoanticuerpos demostrables por IFI sobre cortes de tejido o líneas celulares, o por técnicas de enzimoanálisis. Aunque el término ANA continúa utilizándose de manera habitual, a medida que se han caracterizado los antígenos se ha podido comprobar que éstos no sólo se hallan en el núcleo, sino también en el citoplasma y en la membrana celular.¹⁰ La designación de los diferentes anticuerpos es un elemento que se convierte en muchas ocasiones en un sinfín de letras y siglas de difícil comprensión. La nomenclatura obedece unas veces a las primeras letras del nombre del enfermo en quien se detectó por primera vez (Sm, Ro, La), en otras adopta la abreviatura de la enfermedad donde más habitualmente se encuentra (SS-A, SS-B, Scl-70), también según la identidad de su correspondiente antígeno (snRNP) o, por fin, por su naturaleza química (ADN bicatenario o nativo).¹¹

En la valoración de los ANA por IFI tiene importancia, por lo que puede desprenderse de su interpretación, el título de la última dilución obtenida y el patrón de fluorescencia observado.¹¹ La magnitud del título es relevante, ya que los ANA pueden ser positivos en muchas enfermedades y, como ya se ha dicho, hasta en personas sanas. Los pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo tienen, habitualmente, títulos elevados, mientras que en los individuos sanos los títulos son bajos; las cantidades intermedias pueden detectarse en parientes de enfermos con conectivopatías, ancianos, embarazadas, enfermos con infecciones crónicas o con neoplasias, y también en los sujetos sanos.¹² El umbral a partir del cual se considera que la reacción es positiva no está establecido, pero se consideran significativos los títulos de 1:80 o mayores (o menores si se determina una especificidad por técnicas más sensibles).¹³ La prevalencia de AAN positivos en las personas sanas depende del sexo y de la edad: mujeres por encima de los 65 años tienen con mayor frecuencia AAN; en este grupo también es importante el título: en el 20 % de las personas sanas alcanza 1:40 y en un 5 % puede ser de 1:160 o más. En cualquier caso, cifras por encima de 1:160 o 1:320 apuntan a enfermedad del tejido conjuntivo, si bien la presencia de estos títulos, o incluso superiores, puede observarse en alguna ocasión en individuos sanos.¹⁴

Las imágenes observadas por IFI, con el microscopio, se diferencian en diversos patrones de fluorescencia que, en realidad, sólo traducen, aunque de forma imperfecta, la estructura y ubicación celular del antígeno al que va dirigido el anticuerpo: homogéneo-difuso, moteado, con refuerzo periférico, centromérico y nucleolar.¹⁵ El siguiente paso es poder establecer una primera relación entre los distintos patrones observados, el posible antígeno específico y la enfermedad subyacente.¹⁵ Excepto en algunos casos como es el caso de anticentrómero o anti-Ro, los patrones de IF no aportan la identificación definitiva de la especificidad de los anticuerpos presentes. Es muy habitual la mezcla de especificidades que se corresponde con la mezcla de patrones. Algunos patrones se producen por más de una especificidad y otros patrones sólo tienen diferencias muy sutiles. Por tanto, la información que puede dar la IFI, aunque útil, sólo tiene valor orientativo. La disponibilidad de nuevas técnicas para determinar anticuerpos frente a antígenos específicos ha relegado las deducciones, que se desprendían de la interpretación de los patrones de IFI, a un grado informativo menos relevante.

Esta circunstancia, y la de que también pueden detectarse en múltiples enfermedades, condicionan que la interpretación de unos ANA positivos, sin la indudable utilidad que tienen, debe llevarse a cabo con cautela y siempre considerándolos como un parámetro más del cuadro clínico. La solicitud de la

prueba se debe sustentar en una razonable sospecha clínica basada en la sintomatología y los datos de laboratorio que presente el paciente. Los ANA no pueden usarse como prueba de cribado de las conectivopatías. En los pacientes con poca sintomatología atribuible a una de estas enfermedades, los ANA positivos no constituyen un elemento decisivo para el diagnóstico, mientras que si las manifestaciones clínicas apuntan a una determinada enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo, los ANA acrecientan la probabilidad de tenerla.

CONCLUSIONES

La descripción de los diversos anticuerpos antinucleares, realizada a lo largo de estos últimos años, ha supuesto que se pueda establecer una colección de autoanticuerpos, propia para enfermedades reumatológicas de origen inmunológico, de la que se desprenden dos utilidades de gran interés: una, como ayuda en el diagnóstico y la otra, como guía en el pronóstico de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández-Madrid F, Mattioli M. Anti-nuclear antibodies (ANA): immunologic and clinical significance. *Semin Arthur Rheum.* 1976;VI:83-124.
2. Fong KY, Boey ML, Howe HS, Feng PH. Antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia.* 1989;44:151-5.
3. Smeenk RJT, van der Brink HG, Brinkman K, Termaat RM, Berden JHM, Swaak AJG. Anti-dsDNA: choice of assay in relation to clinical value. *Rheumatol Int.* 1991;11:101-7.
4. Sontheimer RD, McCauliffe DP, Zappi E, Targoff I. Antinuclear antibodies: clinical correlations and biologic significance. *Adv Dermatol.* 1991;7:3-52.
5. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in 'healthy' individuals. *Arthr Rheum.* 1997;40:1601-11.
6. Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies; comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthr Rheum.* 2007;40:1612-8.

7. Ward MM. Laboratory testing for systemic rheumatic diseases. *Postgrad Med.* 2008; 103: 93-100.

8. Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ. Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child.* 1997;77:299-304.

9. Evans J. Antinuclear antibody testing in systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med.* 1998;19:613-25.

10. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brien E. Significance of the anti-Ro (SS-A) antibody in evaluation of patients with cutaneous manifestations of a connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:147-69.

11. Xavier RM, Yamauchi Y, Nakamura M, et al. Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. *Mech Ageing Dev.* 1995;78:145-54.

12. Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:636-43.

13. Minoru Satoh, Mónica Vázquez - Del Mercado, Edward K. L. Chan. Mod Rheumatol. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. 2009;19:219-28.

14. Stinton LM, Fritzler MJ. A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmun Rev.* 2007;7:77-84.

15. Lee SJ, Kavanaugh A. Autoimmunity, vasculitis, and autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:S445-50.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 12 de agosto de 2016

Aprobado: 25 de septiembre de 2016

Autor para la correspondencia: *Dra. Ivonne Margarita Iglesias-González*. E-mail: iiglesia@infomed.sld.cu

Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL), Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.