



### Introducción

El uso adecuado del laboratorio inmunológico permite diagnosticar afecciones reumáticas, definir sus bases inmunopatogénicas y clasificar diferentes enfermedades inmunológicas con cuadros clínicos similares. Además proporciona información relevante relacionada con la actividad de la enfermedad, algunos órganos diana, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Estas pruebas son de utilidad en el estudio de las enfermedades reumáticas; sin embargo, también se emplean en otras enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune, esclerosis múltiple, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedades de la tiroides, entre otras).

Las pruebas serológicas en reumatología son útiles para confirmar un diagnóstico sospechado clínicamente; no obstante, su empleo inadecuado puede resultar en un diagnóstico erróneo y condicionar un excesivo gasto en salud, por lo que se requieren **guías orientadas al uso racional**.

### Factor Antinuclear

Los anticuerpos antinucleares (ANA) o factor antinúcleo (FAN) se detectan por inmunofluorescencia indirecta (IFI). El sustrato empleado puede ser **células de hígado y riñón de rata** o cultivos celulares como **células de carcinoma de laringe humano (HEP-2)** y se informa el **título y patrón del FAN**. Los ANA se pueden determinar también por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o inmunotransferencia (*Western blot*), pero mediante la IFI se detectan la mayor cantidad de anticuerpos.

**Esta prueba es considerada el estándar dorado para la detección de autoanticuerpos. Un resultado clínicamente significativo requiere la confirmación de anticuerpos específicos mediante Inmunoblot, ELISA, ensayo de Farr, inmunodifusión, contraelectroforesis, u otra técnica de detección y/o confirmación.**

A pesar que un FAN positivo es sugestivo de enfermedad inmunológica algunos **controles sanos** tienen FAN en títulos bajos ( $1/40 = 25\%-30\%$ ;  $1/80 = 10\%-15\%$ ;  $1/160 =$  alrededor del  $5\%$ ). Títulos de  $1/80$  o menores no son de valor diagnóstico a causa de la alta prevalencia de FAN positivo en esos títulos en la población general. **Valores de  $1/160$  a  $1/320$  constituyen un punto de corte razonable.** Existen, sin embargo, personas sanas con títulos mayores de  $1:320$ .

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	28/05	12/06



***Entonces ni el diagnóstico ni la sospecha de una enfermedad del tejido conectivo debe ser hecha solamente por la positividad del FAN. Se requieren elementos clínicos para la interpretación de esta prueba. Además, para una orientación diagnóstica debe analizarse el título y el patrón de la inmunofluorescencia.*** Un valor de corte de 1/160 discrimina mejor aquellos sujetos “sanos” de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia (Scl), síndrome de Sjögren (SS), pero no de aquellos individuos con artritis reumatoidea (AR). Se espera que el FAN sea positivo en el 100% de pacientes con lupus inducido por fármacos (LIF), 99% en LES, 97% en SS y Scl, 93% en enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y 78% de las polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM).

En raros casos (1% o menos) los pacientes con LES podrían mostrar FAN negativo por IFI. Esto se ha observado en sustrato de células de hígado y riñón de rata, dado que tienen baja concentración de antígeno Ro. Estos casos de LES con FAN negativo tienen positividad para Ac anti-Ro detectado por ELISA.

Además, existen otras causas de FAN positivo que no se relacionan con enfermedades del tejido conectivo (neoplasias, leucemias agudas, hepatopatías agudas o crónicas, enfermedades tiroideas, insuficiencia renal, mononucleosis). Incluso pueden observarse durante el embarazo y la vejez. En general, en estas situaciones el FAN está presente en títulos bajos. Por otra parte, en familiares “sanos” de personas con enfermedades del tejido conectivo se observó FAN positivo en títulos menores a 1/320, a menudo con patrón homogéneo.

Según el **sitio celular**, los patrones de FAN pueden ser informados como **nuclear, nucleolar, citoplasmático**. Según la **distribución de fluorescencia** dentro de cada sitio celular el patrón puede ser: **homogéneo; periférico; moteado (discreto, grueso, pleomórfico, etc.) y centromérico**. La combinación de sitios celulares con la distribución de la fluorescencia de los patrones de FAN brinda diferentes posibilidades de resultados y éstos se pueden correlacionarse con determinados anticuerpos específicos y patologías específicas.

**El patrón periférico junto con el homogéneo se relaciona con LES; el nucleolar, con Scl, EMTC y LES; el patrón anti centromérico, con CREST; el moteado, con EMTC, LES, Scl y SS.**

Un patrón de **FAN homogéneo** se corresponde con la presencia de anticuerpos anti-DNA nativo, a histonas solas o ambos; las enfermedades asociadas con este patrón son LES, LES-like, hepatitis autoinmune, Scl o AR, entre otras. Sin embargo, los modelos de fluorescencia pueden variar con la dilución del suero; los sueros que contienen anticuerpos frente a histonas y a las ribonucleoproteínas nucleares o anti-snRNP (anti Sm,



anti RNP) pueden producir un patrón homogéneo de anticuerpos anti histonas a bajas diluciones y también producir un **patrón moteado** de anti-snRNP a diluciones más altas.

En caso de un **FAN con patrón periférico cromosoma y metafase (+)**, se corresponde con la presencia de anti DNA nativo, el cual es un anticuerpo específico de LES; si, en cambio, es **cromosoma y metafase (-)** podría deberse a lamininas (Gp210, LBR). En tal caso, los diagnósticos posibles son LES, hepatitis crónicas o cirrosis biliar primaria (CBP).

La determinación del FAN en HEP 2 ha introducido nuevos patrones de IF como ser el **FAN moteado discreto**, que sólo se ve en Hep2, en células en interfase. Éste se produciría por la presencia de proteínas CEMP A, B y C; también llamado **patrón ANTICENTRÓMERO**, es sugestivo de CREST, Scl difusa, Raynaud y CBP.

Otro patrón que sólo se observa en Hep2 y en células en división es el **FAN moteado pleiomórfico**, producido por la presencia de anti PCNA (*Protein cell nuclear antigen*) y que se ve el 3% de pacientes con LES.

Hay que tener presente que existen numerosos patrones de FAN en Hep2, los cuales presentan relación con enfermedades autoinmunes reumatológicas y no reumatológicas. Por todo lo mencionado, se requiere cautela a la hora de interpretar los niveles y patrones de FAN por IFI; debe aceptarse que es una prueba de detección sistemática efectiva que requiere siempre la confirmación adicional.

### **Anticuerpos Antiantígenos Nucleares Insolubles**

Estos anticuerpos (Ac) están dirigidos contra antígenos constituidos por ácidos nucleicos y las proteínas ligadas a ellos (anti histonas). También se los llama antígenos asociados con la cromatina.

#### **Ac Antiácidos Nucleicos**

Existen diferentes anticuerpos anti ADN: los que se dirigen exclusivamente contra en **anti ADN monocatenario o DENATURADO**, los dirigidos contra en **anti ADN bicatenario o NATIVO** y contra **ambos**.

El Ac anti ADN nativo posee una importancia indiscutida en el diagnóstico, pronóstico y en la medición de la actividad del LES. Su rol patogénico ha sido documentado en pacientes con LES y daño renal. Se presentan en el **73% de pacientes con lupus**; sin embargo, pueden estar presentes en bajo porcentaje en otras enfermedades del tejido conectivo (EMTC: 24%; AR, SS y Scl: menos del 5%) detectados por método ELISA. Las mejores



pruebas para detectar anti ADN nativo son el ensayo de Farr y la prueba de *Crithidia luciliae*.

La mayor contribución de los anticuerpos **anti ADN monocatenarios** es que nos orientan hacia un cuadro de LIF. Estos Ac están también presentes en LES, AR, SS, Scl, EMTC y hepatitis crónica.

**Los Ac anti histonas (nucleosomas)** son proteínas que se dirigen contra a los componentes proteínicos de los nucleosomas. Cada nucleosoma consta de 140 pares de bases del ADN de la cromatina, enrollados alrededor de un núcleo de las histonas H1, H2A, H2B, H3 y H4. Todas producen un patrón de FAN homogéneo, a excepción de H3 que da un patrón moteado intenso. Los Ac dirigidos contra estas proteínas están presentes principalmente en el LIF (60%-80%), en LES (40%-50%), en AR (5%-8%) y en sujetos normales (hasta un 4%).

Otros anticuerpos asociados con la cromatina (**anti Ku, anti PCNA, anti ARN polimerasa II**) se ven en el LES en un 30%, 5% y 10% respectivamente:

- El anti Ku originariamente ha sido descrito en el síndrome de solapamiento Scl-PM, pero, además del LES, está presente en el 50% de sueros procedentes de la enfermedad de Graves, 20% en hipertensión pulmonar primaria e incluso en AR. Su presencia se asocia con fenómeno de Raynaud, artralgias, engrosamiento de la piel y reflujo esofágico.
- El anti PCNA es específico de LES, con una baja frecuencia de presentación (3%); produce un patrón de FAN pleomórfico en células en división.
- En cambio la presencia de anti ARN polimerasa II en LES es puramente observacional.
- Por otra parte los anti **ARN polimerasa I** son específicos de **Scl**; sin embargo también pueden estar presentes en LES, EMTC y AR.

### **Antígenos Nucleares Extraíbles o Solubles (ENA)**

Existe un grupo de proteínas no histonas asociadas al ARN que pueden solubilizarse y extraerse de los tejidos con soluciones salinas de baja fuerza iónica, son los llamados **ENA**. El primer anticuerpo de este grupo en ser aislado fue el Ac **anti Sm** en un paciente con LES, luego se identificó el **Ac anti U1 RNP**, generalmente asociado con el anterior. Luego se descubrieron los **Ac anti Ro y anti La**. En la actualidad continúa la identificación de nuevos anticuerpos y sus antígenos nucleares. Los ENA usualmente dan una imagen de **FAN moteado**, la cual podría corresponderse con enfermedades como EMTC, SS, LES, Scl, AR, PM y DM.

- **Ac anti Sm:** se observan en 20% al 30% de los pacientes con LES y es considerado uno de los anticuerpos específicos de esta enfermedad. Sin embargo se han descrito casos de positividad de este Ac en la EMTC (asociados también con la presencia de Ac anti U1 RNP).
- **Ac anti U1 RNP:** se encuentran en casi el 100% de los pacientes con EMTC, por lo general en altos títulos. En el LES se los ve en un 30%-40% en asociación con miositis, hipomotilidad esofágica, fenómeno de Raynaud, carencia de nefritis, artralgias y artritis, esclerodactilia y cambios intersticiales en las radiografías torácicas.
- **Ac anti Ro (SS-A):** están presentes en un 46% al 70% de los pacientes con SS y en un 35% de los pacientes con LES, en 85% a 95% de madres de hijos portadores de lupus neonatal, en un 80% de lupus cutáneo subagudo y en menos de un 5% en pacientes con EMTC y polidermatomiositis.
- **Ac anti La (SS-B):** estos Ac parecen ser más específicos de SS que los Ac anti Ro, ya que están presentes en el 40% a 50% de los pacientes con esta patología y estarían sólo en el 15% de pacientes con LES. Se le ha adjudicado un rol “protector” de daño renal en el LES. También se asocian con LES neonatal, LES de aparición tardía y a la superposición del lupus con SS.
- **Ac anti P ribosomal:** estos Ac exhiben reactividad a un complejo molecular de 3 fosfoproteínas constituyentes de la subunidad mayor del ribosoma denominadas de P0 (38 kD), P1 (19 kD) y P2 (17 kD). El interés creciente en los Ac anti P ribosomal proviene de su **alta especificidad para LES**, lo que les atribuye su inserción en el menú de anticuerpos propios de esta patología. La incidencia del Ac anti P ribosomal en el lupus es muy variable (10%-38%). Se ha descrito una asociación entre la presencia de anti P ribosomal y actividad del LES, principalmente con manifestaciones de **lupus neuropsiquiátrico**, aunque esto último se encuentra en revisión.

### **Anticuerpos de Utilidad en Esclerodermia**

- **Ac anti centrómero/kinetocoro:** se dirigen contra componentes del huso mitótico que permite la separación de los cromosomas durante la mitosis y por lo tanto se ven en HEp2 o necesitan ser determinados por ELISA. Existen varios antígenos del centrómero; los más frecuentes son las proteínas CENP-B y CENP-C. Los Ac anti centrómero se describen en 60% a 90% de los pacientes con CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) y en el 8% a 15% de los pacientes con esclerodermia difusa.
- Pueden estar presentes también en la EMTC (10%), hipertensión pulmonar, AR, tiroiditis de Hashimoto y fenómeno de Raynaud, así como también en la CBP.
- **Ac anti DNA topoisomerasa I (Scl 70):** La topoisomerasa es una enzima nuclear involucrada en la replicación y transcripción del ADN. Los Ac anti Scl 70 se manifiestan en pacientes con **esclerodermia difusa** en el 40% al 75%, en sujetos con CREST en un 15% y en menos de 5% en la EMTC. Su presencia se asociaría con

mayor riesgo de desarrollo de **fibrosis pulmonar** en esclerodermia. También se observó que la positividad de este Ac en pacientes con **Raynaud** aumentaría el riesgo de desarrollar esclerodermia; sin embargo, se requieren mayores estudios.

- **Ac anti PM-Scl:** aproximadamente un 3% de los pacientes con Scl tiene este anticuerpo, que produce tinción nuclear homogénea por IFI. Se lo observa en la **superposición de Scl-miositis**, sin aspectos del LES (50% de los pacientes positivos para Ac anti PM-Scl tienen solapamiento). También se encuentran presentes en pacientes con PM sin solapamiento hasta en un 8% de los casos.
- Otros anticuerpos específicos de Scl son los **anti ARN polimerasa I y III**. Se encuentran en un 25% de los casos y se asocian con compromiso cutáneo difuso. Los anticuerpos **antifibrilarina (snoRNP U3)** se observan en un 6%-8% de pacientes con Scl y parecen tener asociación con enfermedad difusa, afección cardíaca, muscular y pulmonar. Además se han identificado **anticuerpos anti Th (snoRNP Th)** en un 4%-16% de pacientes con Scl con enfermedad limitada e hinchazón de dedos.
- Otros anticuerpos no específicos que se encuentran en la Scl son anti Ro, anti La, anti snRNP U1, ANCA, anti Ku y anti sn RNP U3 (fibrilarina), entre otros.

### **Anticuerpos de Utilidad en Enfermedad Muscular Inflamatoria**

Los anticuerpos específicos de miositis son: anticuerpos **anti-sintetasa**, **anti-partícula de reconocimiento de la secuencia señal** y **anti Mi-2**. Los anticuerpos de solapamiento son anticuerpos **anti snRNP** y **anti PM-Scl**.

- **Anticuerpos anti-sintetasa:** constituyen un grupo de anticuerpos dirigidos contra diferentes enzimas citoplasmáticas que catalizan la unión de aminoácidos a sus respectivos ARNt (aminoacil-ARNt sintetasa). Éstas incluyen anti Jo1 (histidina), PL7 (treonina), PL12 (alanina), EJ (glicina) y OJ (isoleuquina).
- El **Ac anti Jo-1 (histidina ARN sintetasa)** es el marcador serológico más frecuente y de utilidad tanto en **miopatías inflamatorias, como PM/DM**. Se lo encuentra presente en el 35% de los casos. Estos Ac distinguen un subgrupo de pacientes con alta incidencia de **síndrome anti sintetasa** (enfermedad intersticial pulmonar, manos de mecánico, esclerodactilia, telangiectasias faciales, calcinosis, síntomas secos, artritis y fenómeno de Raynaud).
- **Ac anti-partícula de reconocimiento de la secuencia señal:** están presentes sólo en el 4% de los pacientes con miositis y se asocian con aparición aguda, enfermedad grave, resistencia a la terapia, compromiso cardíaco y mayor mortalidad.
- **Anti Mi-2:** aparece en el 15% al 20 % de los pacientes con DM, pero más del 95% de los pacientes con Mi-2 tienen DM en lugar de PM. Además los anti Mi-2 se han asociado con los signos del “chal” y en “V” de la DM.



- **Anti snRNP:** anticuerpos presentes principalmente en los síndromes de solapamiento; los **anti snRNP U1** se asocian con la EMTC (que incluye aspectos de PM/DM, Scl y LES) y también en lupus con otras manifestaciones de solapamiento. Los **anti snRNP U2** se asocian con miositis y esclerodactilia, a menudo con LES sin enfermedad pulmonar intersticial. Estos Ac pueden coexistir con Ac específicos de la miositis.
- Los **Ac anti PM-Scl, anti Ku y anti fibrilarina** también son marcadores de solapamiento Scl-miositis.

### **Anticuerpos de Utilidad en AR**

#### **Factor Reumatoideo**

Se emplea tanto para el diagnóstico como predictor pronóstico de la gravedad de la AR. Está constituido por Ac dirigidos contra determinantes antigénicos del fragmento Fc de la inmunoglobulina G (IgG). Existen diferentes métodos de detección, siendo los más empleados la prueba de látex, Rose Ragan, la inmunoturbidimetría y la nefelometría. Un método es aceptable si el porcentaje de falsos positivos (individuos normales) es menor al 5%.

Si bien la sensibilidad y especificidad del factor reumatoideo es buena, existen numerosas situaciones en las que la prueba puede dar positiva a tener en cuenta:

- ETC: LES, Scl, EMTC y síndrome de Sjögren.
- Infecciones virales: sida, mononucleosis, hepatitis, gripe (3 meses previos a la toma de muestra de sangre)
- Parasitosis: tripanosomiasis, kala-azar, malaria, esquistosomiasis, filariasis.
- Infecciones bacterianas crónicas: tuberculosis, lepra, sífilis, brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, salmonelosis.
- Estados de hiperglobulinemia: púrpura hipergamma-globulinémica, crioglobulinemia, enfermedad hepática crónica, sarcoidosis, enfermedades pulmonares crónicas
- Neoplasias.

#### **Anticuerpos contra Antígenos de Proteínas Citrulinadas (APCA)**

La citrulinación es un cambio postraduccional producido por la enzima peptidil arginina deaminasa (PAD) sobre residuos de arginina, cuyo producto final es la citrulina; éste no es un evento específico de la membrana sinovial, sino que se produce en diversos tejidos asociados con la inflamación. Lo que sí es específico es la producción de Ac contra proteínas citrulinadas a nivel de la sinovial inflamada.



El desarrollo de los APCA ha sido un gran avance tanto para el diagnóstico como para comprender la fisiopatogenia de la AR. Dentro de este grupo los de mayor utilidad son los Ac anti péptido citrulinado de 3ra generación y los Ac anti vimentina mutada:

- **Anticuerpos anti citrulina o anti Péptido Citrulinado (anti CCP):** varios estudios han establecido que los anti-CCP de 3ra generación son más sensibles y específicos que el FR en el diagnóstico de la AR. También se demostró que su presencia se asocia con peor pronóstico. En la actualidad su empleo se ha tornado rutinario y se lo ha incluido en los nuevos criterios de clasificación de la AR y en las recomendaciones de estrategias dirigidas a un blanco terapéutico (*treat to target*).
- **Anticuerpos anti vimentina mutada (anti-MCV):** esta prueba tiene su origen en el anticuerpo anti-Sa y ha demostrado ser altamente específica para AR con un rendimiento diagnóstico similar al anti-CCP de 3ra generación.

### **Ac de Utilidad en SS**

El **FAN** es un hallazgo común entre pacientes con SS (aproximadamente un 96% de positivos), y las dianas autoinmunes primarias son los **autoantígenos Ro y La**, aunque también se han encontrado otras especificidades menos caracterizadas como los **Ac anti MA-I y anti colina-p80**.

Los Ac anti Ro se ven en el 40%-95%, anti La en el 87%, anti MA-I 8% y anti colina-p80 en el 4% de los sueros de pacientes con SS. El **factor reumatoideo** es un marcador presente en SS y que forma parte de los criterios de clasificación de Fox RI (1986) para SS. Por otro lado, en el SS podemos encontrar anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos perinucleares (**ANCAp**) en un 40%, anticuerpos antimitocondriales (**AMA**) en un 6% y aisladamente **Ac anti centrómero**, entre otros.

### **Ac de Utilidad en Vasculitis Sistémicas**

**Ac anti-citoplasma del Neutrófilo (ANCA):** son Ac dirigidos frente a los gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos detectados por Inmunofluorescencia que generalmente aparecen en las vasculitis sistémicas.

Existen distintos patrones de tinción sobre el citoplasma de los neutrófilos:

- **ANCA citoplasmático (ANCA c):** el antígeno es una proteína sérica denominada **proteína 3 (PR3)**.
- **ANCA perinuclear (ANCA p):** su antígeno es una proteína denominada **mieloperoxidasa (MPO)**.
- **ANCA atípico:** sus antígenos son: catepsina G, elastasa, lactoferrina, lisozima, entre otros. Los antígenos específicos pueden detectarse por ELISA.



Se observan **ANCA c** en más del 90% de los pacientes con **granulomatosis de Wegener** activa (compromiso de vías respiratorias y enfermedad glomerular) y en el 65% de los que tienen una enfermedad limitada (sin nefropatía activa). Los **ANCA p** han sido encontrados en el suero de pacientes con **síndrome de Churg-Strauss, poliangitis microscópica, glomerulonefritis idiopáticas e inducida por drogas**.

Los **ANCA atípicos** producen un patrón ANCA p, pero por anticuerpos que no se dirigen contra PR3 ni MPO. Una amplia variedad de patologías también pueden asociarse con ANCA: **enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades hepáticas, infecciones crónicas (tuberculosis, VIH), artritis reumatoidea y otras enfermedades del tejido conectivo, síndrome de Felty** y ocasionalmente en individuos normales.

Algunos autores han propuesto que la producción anormal de ANCA podría desarrollar una vasculitis mediada por neutrófilos, pero aún se sigue investigando sobre el rol patogénico de los ANCA. Se sabe que un aumento de los **títulos de ANCA c** tendría cierta correlación con la actividad de la granulomatosis de Wegener.

### Complemento

Una reducción de los niveles séricos de C3 y C4 se correlaciona con el incremento del consumo observado en las enfermedades mediadas por inmunocomplejos activos como el LES. En cambio, las enfermedades inflamatorias presentan niveles elevados de complemento debido a que son proteínas y, por lo tanto, reactantes de fase aguda.

La hipocomplementemia no es específica de ninguna enfermedad y puede ser consecuencia de enfermedades no reumáticas como la endocarditis bacteriana subaguda y la glomerulonefritis postestreptocócica. Los niveles de C4 desproporcionadamente bajos en comparación con los de C3 pueden indicar la presencia de crioglobulinas. Los pacientes con déficit genético de componentes del complemento C1-C4 tienen un mayor riesgo de enfermedades por inmunocomplejos, especialmente algunas formas de LES.

### Crioglobulinas

Son inmunoglobulinas que precipitan de forma reversible a bajas temperaturas. En algunas enfermedades se fijan a proteínas del complemento y otros péptidos para formar Inmunocomplejos. Se clasifican en 3 tipos:

- Tipo I: inmunoglobulinas monoclonales del isotipo IgM.
- Tipo II: son una mezcla de IgG policlonal e IgM monoclonal.
- Tipo III: son una combinación de IgG e IgM ambas policlonales.



En las de tipo II y III el componente IgM tiene actividad de factor reumatoideo, por lo que todos los pacientes con estos trastornos son positivos para este factor. Para una obtención idónea, debe extraerse la sangre entera y mantenerse a temperatura corporal hasta que coagule. Luego, la muestra se centrifuga, se retira el coágulo y se deja reposar el suero restante a 4°C varios días hasta que se observe precipitación. La muestra se centrifuga de nuevo y se mide el criocrito en un tubo calibrado.

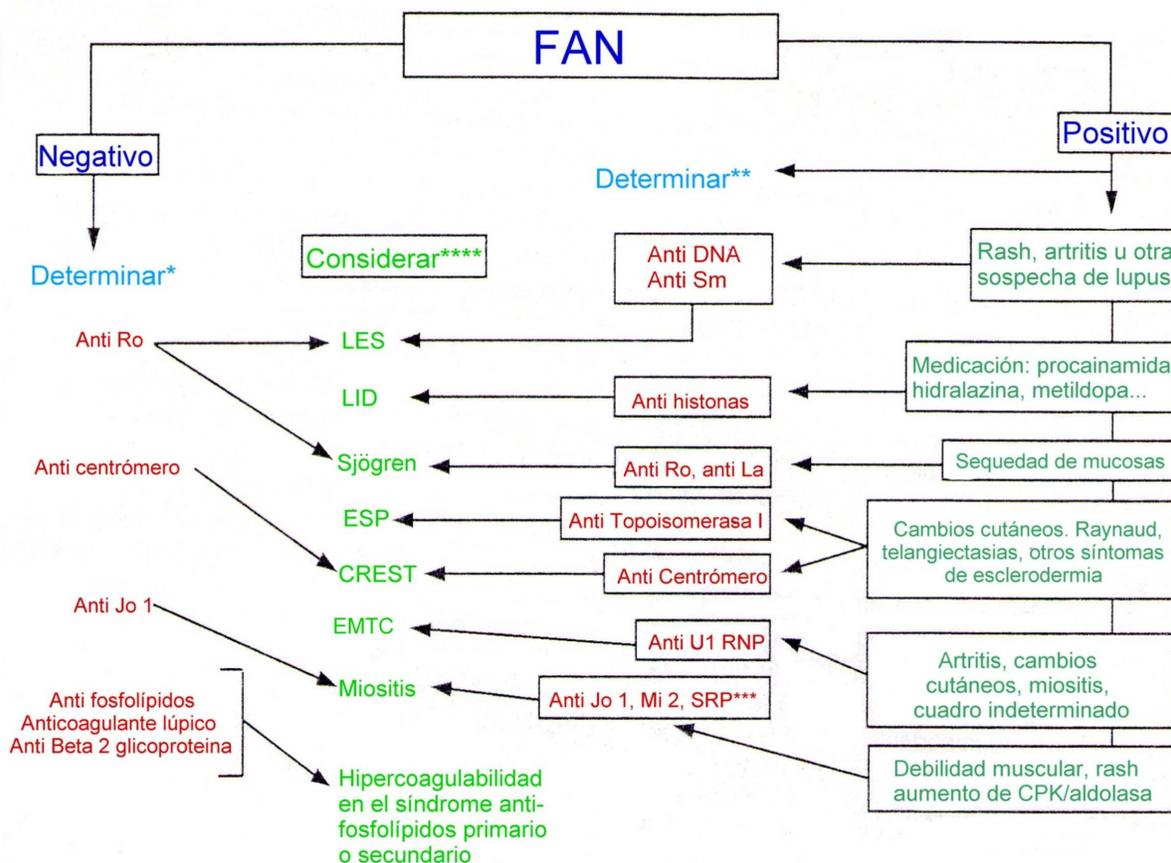
Las crioglobulinas no son específicas de ninguna enfermedad. Las de tipo I no activan el complemento (complementemia normal). Se asocian con trastornos linfoproliferativos, neoplasias malignas, síndromes de hiperviscosidad y aglutinación en los vasos de extremidades, ojos o cerebro. Las de tipo II y III fijan complemento y se relacionan con infecciones por virus de hepatitis C y un síndrome de vasculitis de pequeños vasos.

### **Ac Antifosfolípidos (aPL)**

Los **aPL** son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos (IgG, IgM, IgA) dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos o sus proteínas de unión. Estos Ac suelen dividirse para su estudio en Ac anticardiolipinas (aCL) y anticoagulante lúpico. Constituyen un grupo de autoanticuerpos que facilitan la formación de trombos y los abortos a repetición. Se describen en afecciones como LES, EMTC, vasculitis sistémicas, lupus discoide, síndrome de Behçet y poliarteritis nodosa. La demostración de su presencia forma uno de los criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido.

Los **aCL (IgG e IgM)** se detectan por ELISA, donde parte del antígeno inmovilizado es cardiolipina, mientras que el anticoagulante lúpico se detecta por su capacidad de alterar las pruebas funcionales de coagulación donde intervienen fosfolípidos. Entre estos Ac, se cita el **anti beta-2 glucoproteína I**. Los **anticuerpos antiprotrombina** se detectan por ELISA utilizando protrombina unida a plaquetas irradiadas, o en complejos con fosfolípidos. Los anticuerpos antiprotrombina se encuentran frecuentemente en pacientes con LES y su presencia se encuentra asociada con trombosis.

## Algoritmo para la utilización de los anticuerpos antinucleares (FAN) en el diagnóstico de las enfermedades del tejido conectivo



\*Anticuerpos que pueden estar presentes en el enfermo a pesar de un resultado de FAN negativo (sobre todo cuando el sustrato de la prueba es murino y no Hep 2).

\*\* Ocasionalmente estos anticuerpos también pueden resultar positivos en una prueba específica de alta sensibilidad a pesar de un resultado negativo en la prueba inicial sobre todo si los anticuerpos presentes en el suero son de escasa avidéz y bajo título. Por lo tanto si el contexto clínico sugiere la presencia de alguna de estas enfermedades puede estar indicado realizar una determinación específica de estos anticuerpos a pesar de un resultado de FAN negativo.

\*\*\* Exceptuando los anticuerpos antisintetasa (anti Jo 1), las pruebas para anticuerpos asociados a miopatías inflamatorias (Mi2) solo están disponibles en laboratorios de referencia.

\*\*\* LES: lupus eritematoso sistémico; LID: lupus inducido por drogas; ESP: esclerosis sistémica progresiva difusa; CREST: ESP localizada; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo.

Modificado de:

Craft J, Hardin JA. Antinuclear antibodies. In Text book of Rheumatology. WL Kelley, ED Harris, S. Ruddy, CB Sledge, editors. W. B. Saunders Co. Philadelphia PA. 1993; 164-71



### Referencias

- Satoh M, Vázquez-Del Mercado M, Chan EK. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2009; 19 (3): 219-28.
- Craft J, Hardin JA. Antinuclear antibodies. In *Text book of Rheumatology*. WL Kelley, ED Harris, S. Ruddy, CB Sledge, editors. W. B. Saunders Co. Philadelphia PA. 1993; 164-71
- Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, and the American College of Rheumatology Ad hoc Committee on Immunologic testing guidelines. *Arthritis Care Res*, 2002,47:434-44.
- Elkon KB. Autoantibodies en SLE. *Rheumatology by Klippel and Dieppe*, 2006, 6.1
- McNeil, HP; Simpson, RJ; Chesterman, CN; Krilis, SA (1990). «Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H)» (pdf). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87** (11): pp. 4120-4124.
- Roubey, R A; Pratt, C W; Buyon, J P; Winfield, J B (1992). «[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC329970/pdf/jcinvest00488-0424.pdf Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta 2-glycoprotein I.]» (pdf). *J Clin Invest* **90** (3): pp. 1100–1104.. doi:10.1172/JCI115926.
- Guía clínica de Pruebas de laboratorio en reumatología (Fisterra). Disponible en: [www.fisterra.com/guias-clinicas/pruebas-laboratorio-reumatologia/](http://www.fisterra.com/guias-clinicas/pruebas-laboratorio-reumatologia/) (acceso 14 Mayo 2012)
- Peng SL and Craft J. Anticuerpos antinucleares. Edición en español de: Kelley's *Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Shaun Ruddy, Edward D. Harris, Jr. Clement B. Sledge, Ralph C. Budd, John S. Sergent. Editorial Marbán 2003. (11) 161-173.