

Importancia diagnóstica de la determinación de los anticuerpos antinucleares

BRIAN B. ADAMS, DIYA F. MUTASIM

Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, Ohio.

■ Técnicas de investigación de los anticuerpos antinucleares

Se utilizan dos técnicas para la detección de los anticuerpos antinucleares (ANA) que son la prueba de ANA fluorescente y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). La prueba de ANA fluorescente es un ensayo de inmunofluorescencia indirecta en la que originalmente se utilizaron sustratos animales, como hígado de rata y riñón de ratón (1,2). Posteriormente, se encontró que con el uso de sustratos humanos se conseguía mayor sensibilidad (2-4). Actualmente, la mayoría de los laboratorios utilizan células de carcinoma de células escamosas de esófago, llamadas células HEp-2, como sustrato (2-4). Recientemente se han desarrollado varias pruebas de ELISA para detectar los ANA. La prueba de ELISA es menos dificultosa en cuanto a trabajo, más corta, menos subjetiva y más barata (5,6). Las diferentes pruebas de ELISA tienen diferente sensibilidad y especificidad (7,8). Para evaluar una prueba de ANA son importantes el título y el patrón.

Título de ANA

El título de una prueba positiva de ANA es importante para el diagnóstico de los trastornos del tejido conectivo (TTC). Un título bajo tiene menos importancia que un título alto.

Los individuos sanos tienen títulos negativos o bajos. Los pacientes con TTC generalmente tienen títulos elevados (especialmente, los casos de TTC sistémicos). Pueden observarse títulos intermedios o altos en familiares no afectados de individuos con TTC9, en personas mayores (9,10), en mujeres gestantes (11,12), en pacientes con infecciones crónicas (1,13), en pacientes con neoplasias (1,13) y en individuos sanos (2,9,14). En un estudio se examinaron los títulos de pruebas de ANA positivas de

individuos sanos y se encontró que cerca de un tercio de las personas sanas tienen un resultado positivo a una prueba de ANA, con un título de 1:4014. Con títulos progresivamente más altos, el porcentaje de individuos sanos con ANA positivos se redujo. Los porcentajes de individuos sanos con títulos de ANA 1:80, 1:160 y 1:320 son del 13, 5 y 3%, respectivamente (Figura 1). Por lo tanto, un título > 1:160 es significativo para el diagnóstico de pacientes con TTC.

Valor predictivo de las pruebas de ANA

El conocimiento del valor predictivo de las pruebas de ANA es extremadamente importante para la evaluación diagnóstica de los pacientes con TTC. La sensibilidad de una prueba mide el porcentaje de individuos con enfermedad que tienen un resultado positivo a esta prueba. La especificidad se refiere al porcentaje de individuos sin enfermedad cuya prueba es negativa (9). El valor predictivo positivo es una medida del número de individuos con una prueba positiva que tienen la enfermedad comparado con todos los individuos que tienen un resultado positivo (9). El valor predictivo negativo se define como el número de pacientes sin enfermedad que tienen un resultado negativo en comparación con el total de individuos con una prueba negativa, incluidos aquellos que tienen la enfermedad (9) (tabla 1).

El valor predictivo negativo y el valor predictivo positivo dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población. Por ejemplo, si la prevalencia de una enfermedad es baja, la tasa de falsos positivos será alta y, por tanto, el valor predictivo positivo del test será bajo.

Muchos estudios han examinado el valor predictivo positivo de la prueba de ANA fluorescente. En un estudio retrospectivo se examinaron 1.010 pacientes a los que se les realizó una prueba de ANA (15). Ciento cin-

cuenta y tres individuos tuvieron resultados positivos. Se confirmó lupus eritematoso sistémico (LES) en 17 pacientes, todos los cuales tenían resultados positivos a la prueba de ANA. La sensibilidad de la prueba de ANA para el LES fue del 100% y la especificidad, del 86%. El valor predictivo negativo de la determinación de ANA fue del 100%. Debido al número relativamente grande de resultados falsos positivos, el valor predictivo positivo fue sólo del 11%. En este estudio también se investigó la utilidad clínica de la prueba de ANA fluorescente en otras enfermedades reumáticas, como síndrome de Sjögren, artritis reumatoide juvenil, esclerosis sistémica progresiva (ESP), LES inducido por fármacos, artritis reumatoide, policondritis y TTC indiferenciado. La sensibilidad y la especificidad de la prueba de ANA en estos individuos fueron del 42 y 85%, respectivamente, para todas las enfermedades juntas. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para estas otras enfermedades reumáticas fueron del 11 y del 97%, respectivamente.

En otro estudio se examinó la importancia de la prueba de ANA fluorescente para detectar las enfermedades reumáticas en la infancia (16).

Los investigadores encontraron que una prueba de ANA fluorescente negativa indicaba que el diagnóstico de LES o de trastorno mixto del tejido conectivo (TMTC) era extremadamente improbable. Se encontraron títulos moderadamente altos (1:160) frecuentemente en niños sin enfermedades reumáticas y, por tanto, una prueba de ANA positiva, con un título de 1:160 tiene escaso valor diagnóstico.

Tipos de ANA

Además del valor del título de la prueba de ANA es importante evaluar los distintos tipos de ANA. Algunos tipos se asocian con determinadas enfermedades. Hay cinco tipos básicos de ANA: moteados, homogéneos, periféricos (anillo), centroméricos y nucleolares. El modelo moteado se correlaciona con anticuerpos frente a varias fibronucleoproteínas y se observa en TMTC, LES y ESP (figura 2a) (13). Los modelos homogéneo (13) y periférico (13), que se correlacionan con anticuerpos frente al ADN nativo (ADNn) [o ADN de doble hélice (ADNdh)], se asocian con LES (figura 2b). Estos dos modelos pueden coexistir. El modelo centromérico es característico del síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) (13,17). Finalmente, los anticuerpos dirigidos contra el ARN nucleolar producen un modelo nucleolar (13) y se asocian con LES y ESP (figura 2d) (tabla 2).

Anticuerpos específicos y enfermedades asociadas

Los anticuerpos de TTC se dirigen contra algunos

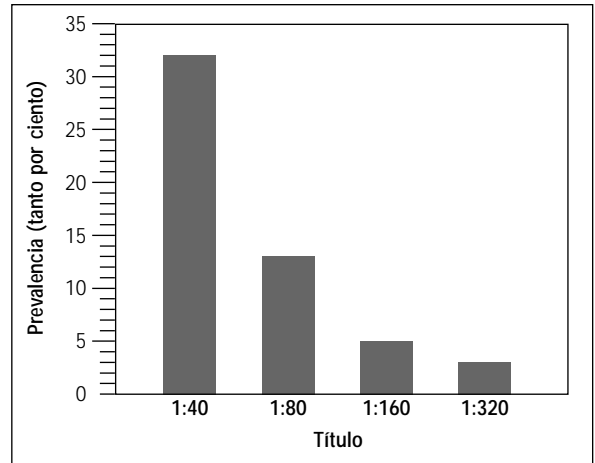


Figura 1. Prevalencia de una prueba de ANA positiva con títulos diferentes en individuos sanos (14).

Tabla 1

Valores diagnósticos

	Enfermedad	Sin enfermedad
Prueba positiva	Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)
Prueba negativa	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)

Sensibilidad=VP/(VP + FN); especificidad=VN/(VN + FP);
valor predictivo positivo=VP/(VP + FP); valor predictivo negativo =VN/(VN + FN).

componentes celulares, como las moléculas nucleares y citoplásmicas.

Muchos de estos anticuerpos son específicos de algunas enfermedades, mientras que algunos de ellos no son específicos de ninguna enfermedad.

Los anticuerpos de ADN de doble hélice o ADNn tienen implicaciones diagnósticas y pronósticas. Los anticuerpos ADNn son muy específicos del LES (9,18,19). Sin embargo, sólo entre el 30 y el 83% de los pacientes con LES tienen anticuerpos ADNn (5,20). Además, pueden encontrarse bajos niveles de ADN en otras enfermedades, como la enfermedad autoinmune hepática (18), síndrome de Sjögren (21), enfermedad de Grave y artritis reumatoide (22). La presencia de anticuerpos ADNn se correlaciona con la afectación renal en el LES y generalmente implica peor pronóstico (2,23). Los anticuerpos ADN de doble hélice no son específicos y pueden detectarse en diversas enfermedades, como morfea (24), dermatomiositis (25) y síndrome de Sjögren (26).

Los anticuerpos anti-histona, que se dirigen contra estas proteínas y son importantes para la formación de

Tabla 2

Tipos de ANA y enfermedades asociadas (13)

	Moteados	Homogéneos	Periféricos (anillo)	Centroméricos	Nucleolares
LE	x	x	x		x
ESP	x				x
TMTC	x				
DM	x				
CREST				x	

CREST, calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangietasias; DM, dermatomiositis; LE, lupus eritematoso; TMTC, trastorno mixto del tejido conectivo; ESP, esclerosis sistémica progresiva.

la superhélice de ADN, se detectan clásicamente en el LES inducido por fármacos (27). El 90% de los pacientes con LES inducida por fármacos tiene anticuerpos anti-histona (18,20,28). Un tercio de pacientes con LES no relacionado con la medicación, sin embargo, también pueden tener anticuerpos anti-histona (2,18).

Los anticuerpos Ro (SSA), La (SSB), RNPn y SM se dirigen frente a ribonucleoproteínas pequeñas (RNPP), que son un pequeño constituyente del ARN celular. Los anticuerpos Ro (SSA) se detectan principalmente en el lupus eritematoso neonatal (LEN) (25%) (2), en las madres de niños con LEN (25%),

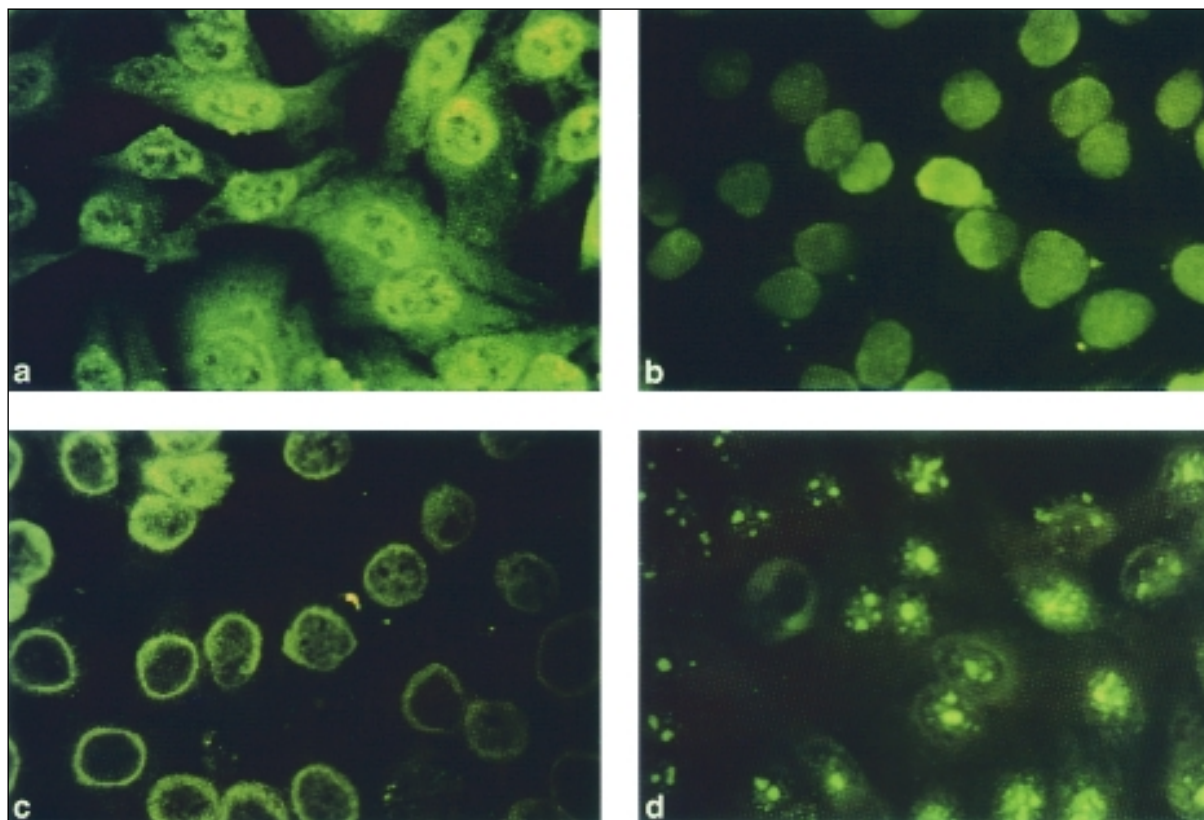


Figura 2. Tipos de ANA fluorescente: (a) moteados, (b) homogéneos, (c) periféricos (anillo) y (d) nucleolares.

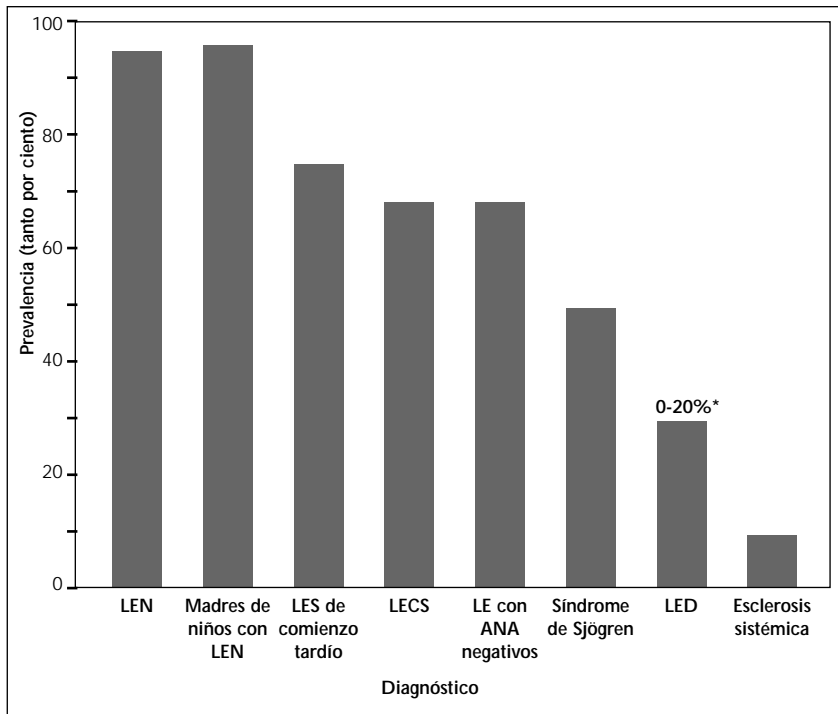


Figura 3. Prevalencia de anticuerpos Ro (SSA) en varias enfermedades (por inmunodifusión) (2). LED, lupus eritematoso discoide; LEN, lupus eritematoso cutáneo subagudo, LES, lupus eritematoso sistémico. *Véase el intervalo.

Tabla 1

Anticuerpos antinucleares asociados con enfermedades (2,18,29,41)

Enfermedad	Anticuerpos
LES	ADNn, Sm, RNPn
Síndrome de Sjögren	Ro (SSA0, La (SSB)
Dermatomiositis	Jo-1
LECS	Ro (SSA), La (SSB0
ESP	Scl-70
CREST	Centroméricos
TMTC	RNPn

CREST, calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias; TMTC, trastorno mixto del tejido conectivo; ESP, esclerosis sistémica progresiva; LECS, lupus eritematoso cutáneo subagudo; LES, lupus eritematoso sistémico.

en LE cutáneo subagudo (LECS) (70%) (29,30), en el síndrome de Sjögren (50%) (2,29), en el LE discoide (LED) (0-20%) y en la esclerosis sistémica (2-3%).

En el LED es probable que el 20% de los pacientes con anticuerpos Ro (SSA) tengan LES con lesiones discoides o LECS (Figura 3). Cuando se aplican criterios muy estrictos para diferenciar el LED del LECS, los pacientes con LED no tienen anticuerpos Ro (SSA). No hay anticuerpos específicos de LED. Los anticuerpos Ro (SSA)/La (SSB) se asocian fuertemente con la fotosensibilidad (2,29,30) y pueden asociarse con mayor incidencia de vasculitis (29,30). Los anticuerpos anti Sm son muy específicos y diagnósticos del LES. Los anticuerpos anti Sm están presentes en el 15 al 40% de los pacientes con LES (18,20,31). Los anticuerpos anti RNP son característicos de los TMTC. Todos los pacientes con TMTC tienen anticuerpos anti RNP (18,32-34). También pueden detectarse anticuerpos RNPn en aproximadamente el 30% de los pacientes con LES (18,35) y rara vez en la esclerosis sistémica (36). Debido a que la prevalencia de LES excede poco a la de los TMTC, la mayoría de los pacientes con anticuerpos anti RNP tendrán LES en vez de TMTC.

Hay otros tres anticuerpos que tienen un valor diagnóstico importante. Los anticuerpos anticentromero son característicos del síndrome de CREST (18,37), que es una enfermedad que tiene mejor pronóstico que la ESP. Los anticuerpos Scl-70 se dirigen contra la enzima topoisomerasa-3818 y se asocian con la ESP (18,39,40). La utilidad clínica de la prueba de anticuerpos Scl-70 es limitada, puesto que estos anticuerpos se encuentran poco frecuentemente en la esclerosis sistémica (10-20%) (40). Finalmente, los anticuerpos Jo-1 se dirigen frente a la enzima histidil-

ARNt-sintetasa y están presentes en algunos pacientes con polimiositis y dermatomiositis (41) (tabla 3).

Conclusiones

La detección de los anticuerpos antinucleares aporta una información muy valiosa para la evalua-

ción diagnóstica de los pacientes con TTC. El conocimiento del valor predictivo de la prueba de ANA y la importancia de su título y tipo es fundamental para la evaluación del resultado de esta prueba. Además, algunos anticuerpos específicos se relacionan con algunas enfermedades y la presencia de estos anticuerpos tiene consecuencias muy importantes.

Bibliografía

1. Fernández-Madrid F, Mattioli M. Antinuclear antibodies (ANA): immunologic and clinical significance. *Semin Arthr Rheum* 1976; VI: 83-124.
2. Provost TT, Watson R. Antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. In: Norris DA, ed. *Immune Mechanisms in Cutaneous Disease*. New York: Marcel Dekker, 1989: 333-357.
3. Cook L. New methods for detection of anti-nuclear antibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88: 211-220.
4. Saitta MR, Keene JD. Molecular biology of nuclear antigens. *Rheum Dis Clin N Am* 1992; 18: 283-310.
5. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998; 338: 1359-1368.
6. Carey JL. Enzyme immunoassays for antinuclear antibodies. *Clin Lab Med* 1997; 17: 355-365.
7. Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies; comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthr Rheum* 1997; 40: 1612-1618.
8. Jaskowski TD, Schroder C, Martins TB, et al. Screening for antinuclear antibodies by enzyme immunoassay. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 468-473.
9. Ward MM. Laboratory testing for systemic rheumatic diseases. *Postgrad Med* 1998; 103: 93-100.
10. Xavier RM, Yamauchi Y, Nakamura M, et al. Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. *Mech Ageing Dev* 1995; 78: 145-154.
11. Kiuttu J, Hartikainen AL, Makitalo R, Ruuska P. The outcome of pregnancy in antinuclear antibody-positive women. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 160-163.
12. Kiuttu J, Hartikainen-Sorri AL, Makitalo R. Occurrence of antinuclear antibodies in an unselected pregnancy population. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 33: 21-25.
13. Sontheimer RD, McCauliffe DP, Zappi E, Targoff I. Antinuclear antibodies: clinical correlations and biologic significance. *Adv Dermatol* 1991; 7: 3-52.
14. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in 'healthy' individuals. *Arthr Rheum* 1997; 40: 1601-1611.
15. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing. A study of clinical utility. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1421-1425.
16. Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ. Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child* 1997; 77: 299-304.
17. Bernstein RM, Steigerwald JC, Tan EM. Association of antinuclear and antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 43-51.
18. Moder KG. Use and interpretation of rheumatologic tests: a guide for clinicians. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 391-396.
19. Fritzler MJ. Antinuclear antibodies in the investigation of rheumatic diseases. *Bull Rheum Dis* 1985; 35: 1-10.
20. Evans J. Antinuclear antibody testing in systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 613-625.
21. Jansen EM, Deng J-S, Beutner EH, et al. Comparison of commercial kits for the detection of anti-nDNA antibodies using *Crithidia lucilliae*. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 461-469.
22. Lange A. Evaluation of the simultaneous estimation of anti-dsDNA and anti-ssDNA antibodies for clinical purposes. *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 472-481.
23. Thompson D, Juby A, Davis P. The clinical significance of autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2: 15-19.
24. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M. Antinuclear and antisingle-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. *Arch Dermatol* 1987; 123: 350-353.
25. Buskila D, Berezin M, Gur H, et al. Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia. *J Autoimmun* 1995; 8: 415-424.
26. Gripenberg M, Helve T, Kurki P. Profiles of antibodies to histones, DNA and IgG in patients with systemic rheumatic diseases determined by ELISA. *J Rheumatol* 1985; 12: 934-939.
27. Rubin RL, Waga S. Antihistone antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14 (Suppl 13): 118-126.
28. Grossman L, Barland P. Histone reactivity of drug-induced antinuclear antibodies. *Arthr Rheum* 1981; 24: 927-931.
29. 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: 147-169.
30. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a royear follow-up. *Medicine* 1995; 74: 109-130.
31. Field M, Williams DG, Charles P, Maini RN. Specificity of anti-Sm antibodies by ELISA for systemic lupus erythematosus: increased sensitivity of detection using purified peptide antigens. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 820-825.
32. Hamburger M, Hodes S, Barland P. The incidence and clinical significance

ce of antibodies to extractable nuclear antigens. *Am J Med Sci* 1977; 273: 21-28.

33. Combe B, Rucheton M, Graafland H, et al. Clinical significance of anti-RNP and anti-Sm autoantibodies as determined by immunoblotting and immunoprecipitation in sera from patients with connective tissue diseases. *Clin Exp Immunol* 1989; 75: 18-24.

34. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease - An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 149-159.

35. Craft J. Antibodies to snRNPs in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 1992; 18: 311-335.

36. Riboldi P, Asero R, Origgi L, et al. Antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 205-211.

37. Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH, et al. Anticentromere antibody: an immunological marker of a subset of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1985; 113: 381-389.

38. Shero JH, Bordwell B, Rothfield NF, Earnshaw WC. Antibodies to topoisomerase I in sera from patients with scleroderma. *J Rheumatol* 1987; 14 (Suppl 13): 138-140.

39. Jarzabek-Chrozelska M, Blaszczyk M, Jablonska S, et al. Scl 70 antibody - a specific marker of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1986; 115: 393-401.

40. Rothfield NF. Autoantibodies in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 1992; 18: 483-498.

41. Vázquez-Abad D, Rothfield NF. Sensitivity and specificity of anti-Jo-1 antibodies in autoimmune diseases with myositis. *Arthr Rheum* 1996; 39: 292-296.