

# Pruebas de laboratorio en reumatología pediátrica

SILVIA RICART CAMPOS

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

sricart@hsjdbcn.org

### Puntos clave

- No existe una única prueba de laboratorio que permita excluir la presencia de una enfermedad reumática.
- El hemograma con bioquímica y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular) son exploraciones básicas que permiten orientar a los pacientes con síntomas musculoesqueléticos hacia procesos inflamatorios u otros (neoplasias, infecciones).
- El diagnóstico de las artritis inflamatorias en la infancia es clínico y, a diferencia de las artritis del adulto, la mayoría son factor reumatoide negativo.
- La ferritina es un marcador inespecífico de inflamación, pero en la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico los altos niveles de ferritina son un dato clave para el diagnóstico.
- Solo debería solicitarse el estudio de anticuerpos antinucleares cuando haya una alta sospecha de enfermedad reumática, ya que es frecuente encontrar anticuerpos antinucleares positivos en población sana sin traducción patológica.

## Introducción

El diagnóstico de las enfermedades reumáticas en niños se basa en la historia clínica y la exploración física. No existe una única prueba que permita considerar o excluir una enfermedad reumática<sup>1</sup>. Las pruebas de laboratorio son de utilidad para obtener evidencia de inflamación, ayudar al diagnóstico, determinar la actividad de la enfermedad y medir la respuesta al tratamiento. Para su uso apropiado y racional, deben ser solicitadas e interpretadas en el contexto de la situación clínica del paciente<sup>2</sup>. Las exploraciones para el estudio de un niño con sospecha de enfermedad reumática se han clasificado en 2 grupos: exploraciones básicas, disponibles en la mayoría de laboratorios, y exploraciones específicas, dirigidas a orientar el diagnóstico o realizar el seguimiento.

## Exploraciones básicas

### Hemograma y bioquímica

El estudio inicial de laboratorio debe incluir un hemograma para el diagnóstico diferencial entre procesos inflamatorios y no inflamatorios que pueden simular una enfermedad reumática, como infecciones y leucemias. En enfermedades inflamatorias es común el hallazgo de una anemia normocítica normocroma. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) puede haber anemias hemolíticas autoinmunitarias, leucopenia (con linfopenia y/o neutropenia) y trombocitopenia<sup>2</sup>. Una bioquímica con transaminasas, enzimas musculares (creatincinasa, aldolasa) y lactato deshidrogenasa (LDH) serán de utilidad para valorar afectación sistémica, presencia de miositis u otras afecciones, especialmente neoplasias en caso de valores muy altos de LDH.

### Reactantes de fase aguda: proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y procalcitonina

Los valores de velocidad de sedimentación globular (VSG) pueden afectarse por muchos factores (edad, sexo, valores de hemoglobina...). Es de utilidad para monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, pero tiene baja especificidad. La proteína C reactiva (PCR) tiene como ventajas sobre la VSG: *a)* sus valores cambian más rápidamente en respuesta a la inflamación (aumenta en 4 h, alcanzan el máximo a las 24-48 h y disminuyen rápidamente con tratamiento apropiado), y *b)* sus niveles no se ven influidos por factores externos. En el LES, la PCR generalmente es normal y su aumento puede indicar una infección concomitante. La procalcitonina (PCT) se produce principalmente durante infecciones bacterianas graves, siendo su nivel habitualmente bajo durante infecciones virales y enfermedades autoinmunitarias. En pacientes con enfermedades autoinmunitarias y/o con inmunodepresión farmacológica con alto riesgo de infecciones graves, la PCT es de utilidad para ayudar a distinguir entre infección bacteriana y brote de enfermedad inflamatoria<sup>3</sup>.

## Antiestreptolisinas

Son anticuerpos frente al antígeno O del estreptococo beta-hemolítico del grupo A. El hallazgo de antiestrep-tolisinas (ASLO), independientemente de su cifra, solo indica infección estreptocócica previa. Para el diagnóstico de fiebre reumática es necesario cumplir los criterios de Jones<sup>4,5</sup> (tabla 1). Niños sanos en edad escolar generalmente presentan títulos alrededor de 100-400 UI/ml<sup>6</sup>. Después de una faringitis estreptocócica, el pico de ASLO aparece a las 4-5 semanas, que corresponde habitualmente a la segunda o tercera semana de fiebre reumática. Los títulos disminuyen rápidamente en los siguientes meses y no son útiles como medida de la actividad de la fiebre reumática, que debe monitorizarse con reactantes de fase aguda. En el seguimiento, un aumento en el título de ASLO respecto al previo puede ser signo de reinfección, que puede ser debido a un mal cumplimiento del tratamiento profiláctico con penicilina. Un 20% de los pacientes no muestran un aumento en el título de ASLO; en estos casos, se pueden determinar otros anticuerpos frente al estreptococo (anti-ADNasa B, estreptocinasa, antihialuronidasa), siendo los anti-ADNasa B los más utilizados<sup>7</sup>.

## Exploraciones especializadas

### Ferritina sérica

Es una proteína de almacenamiento de hierro. Sus intervalos de referencia en la edad pediátrica varían ampliamente dependiendo de la edad y sexo pero, en todas las edades, una ferritina inferior a 12 g/l indica ferropenia. No obstante, los procesos inflamatorios (incluso en casos de ferropenia) ocasionan una acumulación de hierro en los macrófagos que conduce a una sobreproducción de ferritina. La ferritina, pues, se comporta como un marcador inespecífico de proceso inflamatorio. En la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJis), los altos niveles de ferritina son un dato clave para el diagnóstico de la enfermedad y constituyen una herramienta para monitorizar su actividad. Niveles extremadamente altos (> 10.000 g/l) son muy sospechosos de linfocitosis hemofagocítica (HLH), con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96% para HLH<sup>8</sup>. La HLH primaria es una enfermedad genética de comienzo habitual en el primer año de vida, mientras que las formas de HLH adquiridas pueden ser debidas a infección, neoplasia o enfermedad reumática, recibiendo en este último caso la denominación de síndrome de activación del macrófago. Otras condiciones que aumentan los niveles de ferritina son el shock séptico, enfermedades hepáticas y transfusiones repetidas sin quelación.

### Complemento

El sistema del complemento consiste en > 30 proteínas que pueden promover la respuesta inflamatoria y aumen-

tar o «complementar» la inmunidad humoral<sup>9</sup>. La actividad hemolítica total del complemento (CH50) valora la integridad de todo el sistema del complemento. Las fracciones C3 y C4 del complemento son las que se determinan habitualmente: niveles bajos de C3 y/o C4 son habituales en LES, glomerulonefritis aguda postinfecciosa, enfermedades hepáticas y deficiencias congénitas del sistema de complemento. En procesos inflamatorios podemos encontrar un aumento de los niveles de complemento con una actividad hemolítica aumentada. El déficit hereditario de C1q, C4 y C2 se asocia a un aumento de riesgo de enfermedad autoinmunitaria, especialmente LES<sup>2</sup>.

### Factor reumatoide

Es un anticuerpo IgM dirigido contra el fragmento constante de la inmunoglobulina G. Es una prueba básica en el cribado de adultos con síntomas musculoesqueléticos, siendo positivo en el 85% de adultos con artritis reumatoide. No obstante, podemos encontrar un factor reumatoide positivo en otras situaciones, especialmente en enfermedades donde hay una estimulación antigénica crónica (endocarditis bacteriana subaguda, hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, leishmaniasis)<sup>10</sup>. Además, en la AIJ solo es positiva en un 5-10% de los pacientes, por lo que en niños solo sería de utilidad solicitarlo en unidades especializadas donde se efectúa el seguimiento de niños con AIJ<sup>11</sup>, pero nunca como test de cribado en caso de síntomas musculoesqueléticos<sup>1</sup>.

**Tabla 1.** Criterios de Jones para el diagnóstico de fiebre reumática: la presencia de 2 criterios mayores, o de 1 criterio mayor y 2 menores, junto a la evidencia de infección previa por estreptococo beta-hemolítico del grupo A indican una alta probabilidad de fiebre reumática

<b>Criterios mayores</b>
Carditis
Poliartritis
Corea de Sydenham
Eritema marginatum
Nódulos subcutáneos
<b>Criterios menores</b>
Artralgias (dolor sin inflamación articular)
Fiebre
Aumento de los reactantes de fase aguda (VSG o PCR)
Intervalo PR alargado en el ECG
<b>Evidencia de infección previa por estreptococo del grupo A</b>
Cultivo faríngeo positivo, o
positividad del test rápido de detección de antígeno estreptocócico, o
título de anticuerpos contra estreptococo muy elevado, o
título de anticuerpos en aumento

ECG: electrocardiograma; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

## Anticuerpos antinucleares

Son diferentes autoanticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en los núcleos celulares, que pueden desarrollarse en el contexto de una enfermedad autoinmunitaria pero también como respuesta a una infección, fármacos o tóxicos (tabla 2). El título de anticuerpos antinucleares (ANA) (número de veces que se diluye la sangre hasta que el anticuerpo no se detecta) va a ser de utilidad, conjuntamente con la clínica del paciente, para tomar decisiones acerca de la importancia de un resultado positivo. En un alto porcentaje de población sana adulta podemos encontrar ANA, sobre todo a títulos bajos (1:40 en un 31,7% de sujetos, descendiendo al 3,3% a títulos 1:320<sup>12</sup>). A pesar de que la prevalencia en niños sanos es inferior, dada esta alta tasa de falsos positivos el estudio de ANA tampoco se recomienda como test de cribado en niños con síntomas musculoesqueléticos<sup>13</sup>. Además, hay muchas enfermedades reumáticas en las que los ANA son negativos (AIJis, artritis reactivas, fiebre reumática, púrpura de Schönlein-Henoch). Algunos autores sugieren que el hallazgo de ANA no sería

**Tabla 2.** Condiciones asociadas a ANA positivos. En los casos de enfermedad autoinmunitaria, entre paréntesis se detalla la prevalencia de positividad de los ANA

<b>Sujetos sanos</b>
Incremento de la frecuencia con la edad.
<b>Enfermedades autoinmunitarias sistémicas</b>
LES (93%)
Enfermedad mixta del tejido conectivo (93%)
Esclerodermia (85%)
Síndrome de Sjögren (48%)
AIJ oligoarticular (71%)
Dermatomiositis juvenil (61%)
Lupus inducido por fármacos (100%)
<b>Enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas</b>
Hepatitis autoinmunitaria (63-91%)
Tiroiditis autoinmunitaria (50%)
<b>Infecciones</b>
Virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, VIH, VHC
Tuberculosis
Endocarditis bacteriana subaguda
Enfermedad de Lyme
<b>Neoplasias</b>
Leucemia linfoblástica aguda
<b>Fármacos y otros</b>
Hidralacina, isoniacida, antiepilépticos
Implantes de silicona

ANA: anticuerpos antinucleares; AIJ: artritis idiopática juvenil; LES: lupus eritematoso sistémico; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

significativo si no se acompaña de una clínica y analítica compatibles con LES<sup>14</sup> u otra enfermedad del tejido conectivo, especialmente si el título es < 1:640<sup>13,15</sup>. De forma inversa, unos ANA negativos hacen que el diagnóstico de colagenopatía sea extremadamente improbable. Además de lo expuesto, los ANA serán de utilidad en la consulta de reumatología pediátrica para identificar a pacientes con AIJ con más riesgo de uveítis<sup>16</sup>. Los tipos de ANA se definen por el antígeno contra el que van dirigidos. Algunos son relativamente específicos para una enfermedad en concreto o para manifestaciones específicas en el LES, mientras que otros van a ser de utilidad para monitorizar la enfermedad. La tabla 3 muestra los principales tipos de ANA y su asociación clínica. En conclusión, en una consulta general los ANA solo deberían solicitarse si hay una alta sospecha de que los síntomas del paciente sean debidos a una enfermedad reumática sistémica.

## Anticuerpos antifosfolípidos

Grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas que se unen a los fosfolípidos de la membrana celular. Su presencia se asocia a trombosis arteriales y venosas, manifestaciones hematológicas, cutáneas y neurológicas. Pueden detectarse en pacientes con LES o, más infrecuentemente, de forma primaria<sup>17</sup>. También se encuentran en individuos sanos tras un proceso infeccioso, donde habitualmente no darán sintomatología protrombótica. Para su diagnóstico se solicita el anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti-β2 glucoproteína, y debe obtenerse la positividad de alguno de estos anticuerpos en 2 o más determinaciones separadas al menos 12 semanas<sup>9</sup>.

## Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) son anticuerpos contra antígenos contenidos en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. Los c-ANCA (patrón granular citoplasmático) son bastante específicos de granulomatosis con angiítis (conocida como granulomatosis de Wegener) siendo positivos en 70-90% de los casos<sup>18</sup>. Los p-ANCA (patrón perinuclear) pueden detectarse en el síndrome Churg-Strauss, poliangeítis microscópica, colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria, siendo su utilidad clínica más limitada<sup>2</sup>.

## HLA B27

La prevalencia del HLA-B27 en la población general europea es del 8%<sup>19</sup>; en cambio, es del 90% en la espondilitis anquilosante juvenil y del 60% en niños con espondiloartropatías. Debe tenerse en cuenta que solo un pequeño porcentaje de pacientes HLA-B27 positivos van a desarrollar alguna de estas enfermedades y, de forma inversa, que no todos los pacientes con espondiloartro-

patías tienen el HLA B27. Por lo tanto, su presencia o ausencia es un dato más para el diagnóstico de estas entidades pero no lo excluye.

## Conclusión

La anamnesis y la exploración física son claves para orientar el diagnóstico de las enfermedades reumáticas. El estudio de laboratorio inicial debería incluir un hemograma, bioquímica y reactantes de fase aguda. El resto de las pruebas de laboratorio solo deben solicitarse en función de la sospecha clínica, ya que en niños no existe una única prueba que permita confirmar o excluir la presencia de una enfermedad reumática.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

### ■ Epidemiología

1. Jarvis JN. Commentary-ordering lab tests for suspected rheumatic disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6:19.
2. ●● Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:53-72.
3. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases -where are we now? *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:176-83.
4. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA.* 1992;268:2069-73.
5. Ferrieri P; Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation.* 2002;106:2521-3.

**Tabla 3.** Tipos de ANA y principales asociaciones clínicas

Autoanticuerpo	Enfermedades asociadas	Asociaciones clínicas
Anti-ADNds	LES	Correlación con la actividad de nefritis lúpica
Anti-Sm	LES	Asociado a nefritis clase III y afectación del SNC
Anti-RNP	LES EMTC	
Anti-Ro	LES Lupus neonatal Síndrome de Sjögren	Fotosensibilidad, enfermedad pulmonar, linfopenia Bloqueo cardíaco congénito en lupus neonatal
Anti-La	LES Lupus neonatal Síndrome de Sjögren	Afectación del SNC, nefritis clase IV Bloqueo cardíaco congénito en lupus neonatal
Antiribosoma	LES	Psicosis
Antihistonas	LES Lupus inducido por fármacos	
Anticromatina (antinucleosoma)	LES Otros: síndrome de Sjögren, esclerodermia	Mayor riesgo de afectación renal en el LES
Anti-U1-RNP	EMTC LES Esclerodermia lineal	
Anticentrómero	Esclerodermia	Asociado con la forma CREST y el fenómeno de Raynaud
Antitopoisomerasa I (anti-Scl-70)	Esclerosis sistémica	

ADNds: ADN de doble hebra; ANA: anticuerpos antinucleares; CREST: calcinosis, Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias (forma limitada de la esclerodermia); EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; LES: lupus eritematoso sistémico; RNP: ribonucleoproteína; SNC: sistema nervioso central.

6. Danchin MH, Carlin JB, Devenish W, Nolan TM, Carapetis JR. New normal ranges of antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B titres for Australian children. *J Paediatr Child Health*. 2005;41:583-6.
7. ● Hahn RG, Knox LM, Forman TA. Evaluation of poststreptococcal illness. *Am Fam Physician*. 2005;71:1949-54.
8. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1227-35.
9. Wagner-Weiner L. Laboratory evaluation of children with rheumatic disease. *Pediatr Ann*. 2002;31:362-86.
10. Shmerlin RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. *Am J Med*. 1991;91:528.
11. Gilliam BE, Chauhan AK, Low JM, Moore TL. Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:492-7.
12. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in «healthy» individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1601-11.
13. ● Malleson PN, Mackinnon MJ, Sailer-Hoeck M, Spencer CH. Review for the generalist: The antinuclear antibody test in children - When to use it and what to do with a positive titer. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:27.
14. McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. Clinical utility of antinuclear antibody tests in children. *BMC Pediatr*. 2004;4:13.
15. Perilloux BC, Shetty AK, Leiva LE, Gedalia A. Antinuclear antibody (ANA) and ANA profile tests in children with autoimmune disorders: a retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2000;19:200-3.
16. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1824-8.
17. Ávcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008;122:e1100-7.
18. Frosch M, Foell D. Wegener granulomatosis in childhood and adolescence. *Eur J Pediatr*. 2004;163:425-34.
19. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:571-91.

## Bibliografía recomendada

Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:53-72.

*Revisión sistemática sobre las pruebas de laboratorio de utilidad en reumatología pediátrica. Se explican en profundidad desde las exploraciones más básicas a pruebas complejas como los estudios genéticos a realizar en caso de sospecha de enfermedades autoinflamatorias.*

Junnilla JL, Cartwright VW. Chronic musculoskeletal pain in children: part I. Initial evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74:115-22.

Junnilla JL, Cartwright VW. Chronic musculoskeletal pain in children: part II. Rheumatic causes. *Am Fam Physician*. 2006;74:293-300.

*Estos 2 artículos constituyen una excelente revisión para el pediatra general sobre la evaluación del dolor músculo-esquelético crónico en niños. En el primer artículo se revisan los datos clave en la anamnesis y exploración física, así como las exploraciones iniciales de utilidad. El segundo trata sobre las principales causas reumáticas y su tratamiento inicial. Acceso gratuito a través de pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16848385> y <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883927>.*

Brogan PA, Dillon MJ. Autoimmune diseases in children. *Current Paediatrics*. 2005;15:23-31.

*Revisión sobre las principales enfermedades autoinmunitarias en niños, los mecanismos de autoinmunidad y los últimos tratamientos. Incluye una extensa tabla sobre autoanticuerpos y enfermedades asociadas.*