

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en enfermedades distintas a las vasculitis idiopáticas: correlaciones clínicas y especificidades antigénicas

A. Eiras^a, L. Vizcaíno^b y P. Eiras^b

^aUnidad de Biología Molecular e Histocompatibilidad. Centro de Transfusión de Galicia. Santiago de Compostela. La Coruña.

^bUnidad de Inmunología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña.

Es bien conocido el valor de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) en el diagnóstico de varios tipos de vasculitis idiopáticas. En estas enfermedades estos autoanticuerpos muestran dos patrones clásicos de inmunofluorescencia, C-ANCA y P-ANCA, que poseen, respectivamente, especificidad antigénica por la proteinasa 3 y la mieloperoxidasa. Sin embargo, en los últimos años se ha documentado la aparición de ANCA en muy diversas patologías distintas a las mencionadas vasculitis. En estas enfermedades los ANCA suelen mostrar patrones atípicos por inmunofluorescencia e ir dirigidos a antígenos neutrofílicos distintos de los dos anteriores, estando su valor clínico aún sujeto a debate.

Eiras A, Vizcaíno L, Eiras P. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en enfermedades distintas a las vasculitis idiopáticas: correlaciones clínicas y especificidades antigénicas. *Rev Clin Esp.* 2007;207(7):341-3.

Antineutrophil cytoplasmic antibodies in nonvasculitis diseases: clinical correlates and target antigens

The value of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the diagnosis of several types of idiopathic vasculitis has been well-documented: In these diseases the ANCA show two classical immunofluorescence patterns, C-ANCA and P-ANCA, which have antigen specificity for the myeloperoxidase and proteinase 3, respectively. However, the appearance of ANCA in very different diseases other than the mentioned vasculitis, has been documented in recent years. In these diseases, the ANCA generally have atypical immunofluorescence patterns and are directed against neutrophil antigens that are different from the previous two, their clinical value still being under debate.

Aunque los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) se muestran especialmente importantes en el diagnóstico y en la patogenia de las vasculitis idiopáticas, en nuestra rutina diaria es más frecuente verlos asociados a otras muchas enfermedades y condiciones clínicas. En estos casos estos autoanticuerpos suelen ir dirigidos a antígenos neutrofílicos diferentes a los clásicos mieloperoxidasa (MPO) y proteinasa 3 (PR3); especialmente al antígeno BPI (proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad), a la lactoferrina (LF), lisozima (LZ), catepsina G (CG), azurocidina (AZ) y a la elastasa (EL). Las enfermedades en las que más frecuentemente se detectan y el valor clínico que puede aportar su determinación en las mismas, si bien aún sometido a debate, es esencialmente el siguiente:

ANCA en la enfermedad inflamatoria intestinal

Los ANCA en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se presentan preferentemente en la colitis ulcerosa (CU)

(36,5-85%) y más raramente en la enfermedad de Crohn (EC) (8-30%). Este hecho, unido a que la distribución de los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) es justamente la inversa, hace que la determinación conjunta de ANCA/ASCA en la EII esté especialmente indicada en aquellos pacientes con inflamación atípica o colitis indeterminada, en los que puede servir de ayuda para orientar el cuadro en un razonable porcentaje de los casos¹. Por otra parte los casos de EC con ANCA positivos son preferentemente aquellos en los que existe afectación colónica². Un reciente estudio prospectivo indica que en la EII los ANCA, al igual que los ASCA, pueden preceder en años al inicio clínico de la enfermedad³, mientras que anteriores trabajos ya habían demostrado la presencia de ANCA+ en el 16-30% de parientes en primer grado de enfermos de CU. Las principales especificidades antigénicas a las que van dirigidas los ANCA en la EII son la LF, el BPI y la CG, siendo frecuentes las reactividades múltiples. También se han correlacionado con una mayor incidencia de manifestaciones extraintestinales⁴, especialmente en aquellos casos en donde se detecta la especificidad BPI.

ANCA en artritis reumatoide y otras artropatías

Existe gran discrepancia en los valores de sensibilidad de los ANCA en la artritis reumatoide (AR) publica-

Correspondencia: P. Eiras Martínez.
Unidad de Inmunología.
Hospital Clínico Universitario.
C/ Choupana s/n.
15706 Santiago de Compostela. La Coruña.
Correo electrónico: pablo.eiras.martinez@sergas.es
Aceptado para su publicación el 2 de febrero de 2007.

dos en las diferentes series, oscilando entre el 16 y el 68%. Los títulos de los ANCA parecen asociarse significativamente con peores valores de determinados índices y parámetros clínico-analíticos: índice DAS, grado de actividad y distintos marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG)⁵. También es posible una asociación positiva con otros parámetros como: factor reumatoide, afectación pulmonar o la presencia de vasculitis asociada. Por todo ello, se ha sugerido que podrían servir como un marcador temprano indicativo de un curso más agresivo de la enfermedad⁶. Las especificidades antigénicas encontradas son múltiples, especialmente LF, CG, BPI y MPO. Otras artropatías con frecuente aparición de ANCA son las artritis reactivas, preferentemente en formas de evolución crónica, la artritis crónica juvenil, preferentemente en las formas de comienzo oligoarticular, y, en menor medida, la espondilitis anquilosante.

ANCA en hepatopatías crónicas autoinmunes

Los ANCA son especialmente frecuentes en las enfermedades autoinmunes hepáticas en las cuales, según varios estudios, están presentes en un 42-74% de pacientes afectados de hepatitis autoinmune (HA), en un 50-65% de colangitis esclerosante primaria (CEP) y en un 26-39% de las cirrosis biliares primarias (CBP)^{7,8}. En todas ellas la aparición de los ANCA se considera generalmente como un dato de peor pronóstico, asociándose a una mayor incidencia de recidivas en el caso de las HA, a una peor función de síntesis hepática en el caso de las CBP y a un mayor grado de colestasis en los pacientes con CEP. Las especificidades preferentemente encontradas son LF, EL, BPI y CG. Hay que destacar también la presencia de ANCA en un importante porcentaje de pacientes afectados de hepatitis C, relacionándose los mismos con una mayor prevalencia de afectación de la piel, anemia y peores parámetros de función hepática⁹.

ANCA en fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es posiblemente la enfermedad en la que es más frecuente la aparición de ANCA con especificidad BPI¹⁰, encontrándose hasta en un 90% de pacientes, muy frecuentemente desde estadios iniciales de la enfermedad e incluso antes de que la misma se haga clínicamente evidente. Existe correlación entre altos valores de ANCA dirigidos contra BPI y peores parámetros clínicos, como menor volumen de espiración forzada y radiológicos¹¹. Ello parece indicar que la determinación de los ANCA permite distinguir a aquellos pacientes en los que la enfermedad sigue un curso más destructivo, existiendo correlación entre el título de estos autoanticuerpos, el curso de la infección crónica por *Pseudomonas* y el daño pulmonar causado por la misma.

ANCA en el lupus eritematoso sistémico

La prevalencia de ANCA en el lupus eritematoso sistémico (LES) fluctúa mucho en diversas series, la mayoría de las cuales la cifran entre el 25 y el 69%. Las especificidades antigénicas más frecuentemente observadas son la LF, el BPI y la CG, aunque también pueden aparecer otras, especialmente MPO. Existen datos que los correlacionan positivamente, especialmente cuando aparecen a títulos altos, con la actividad de la enfermedad renal, así como con la presencia de distintas manifestaciones clínicas, como la serositis, el fenómeno de Raynaud, la miocarditis o la afectación neuropsiquiátrica¹².

ANCA e infecciones

Se han descrito en múltiples tipos de infección pero, aparte de los casos ya anteriormente citados de frecuente aparición de ANCA en pacientes con FQ e infección por *Pseudomonas*, así como en la infección por el virus de la hepatitis C, las asociaciones clínicamente más relevantes son las endocarditis infecciosas, en donde pueden aparecer C-ANCA con especificidad PR3 y signos clínicos de vasculitis, y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en donde se encuentran en cerca del 20% de los pacientes, siendo además superior la prevalencia en las fases sintomáticas de la enfermedad. Otras infecciones en las que frecuentemente se documenta la aparición de estos autoanticuerpos son la tuberculosis, la malaria y la amebiasis invasiva.

ANCA inducidos por fármacos, agentes ambientales o tóxicos

Son varios los medicamentos cuyo uso se ha asociado a la aparición de ANCA de forma idiosincrásica. Entre ellos destacan especialmente el propiluracilo¹³, la hidralacina¹⁴ y el alopurinol¹⁵. En todos los casos pueden cursar con clínica vasculítica similar a las idiopáticas, aunque generalmente suele ser menos grave. Es frecuente la aparición simultánea de otros autoanticuerpos como antihistonas y anticardiolipina. En cuanto a las especificidades antigénicas, además de las clásicas MPO y PR3, también pueden detectarse la LF y la EL. Generalmente la suspensión del tratamiento va seguida de la remisión clínica y analítica del cuadro. Una asociación especialmente interesante es la aparición de ANCA en pacientes con lesiones de la línea media inducidas por cocaína (LLMIC), en los que estos autoanticuerpos se detectan en más de la mitad de los casos. Este hecho, sumado a las posibles similitudes clínicas y a la frecuente dificultad de desarrollar una anamnesis veraz en este tipo de enfermos, puede plantear la necesidad de realizar diagnóstico diferencial con la enfermedad de Wegener (EW). Un análisis de laboratorio más pormenorizado puede ayudar a establecer dicho diagnóstico: los C-ANCA identificados en enfermos con EW van casi invariablemente

dirigidos a la PR3, mientras que en los enfermos con LLMIC es característico un patrón P-ANCA atípico, teniendo a la enzima EL como antígeno¹⁶.

Por último, también es conocida la aparición de ANCA en neumoconiosis, especialmente en silicosis y asbestosis. En estos casos se suele tratar de P-ANCA con especificidad MPO y frecuentemente con clínica vasculítica¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42(6):788-91.
2. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Sero-logic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(11):2235-41.
3. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(9):1232-6.
4. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydinoglu OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2006;26(7):663-8.
5. Manolova I, Dantcheva M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis: characterization and clinical associations. *Rheumatol Int*. 2005;26(2):107-14.
6. Mustila A, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Huhtala H, Miettinen A. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with early rheumatoid arthritis: an early marker of progressive erosive disease. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1371-7.
7. Lindgren S, Nilsson S, Nassberger L, Verbaan H, Wieslander J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic liver diseases: prevalence, antigen specificity and predictive value for diagnosis of autoimmune liver disease. Swedish Internal Medicine Liver Club (SILK). *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(4):437-42.
8. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CG. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol*. 2000;32(5):734-41.
9. Wu YY, Hsu TC, Chen TY, Liu TC, Liu GY, Lee YJ, et al. Proteinase 3 and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol*. 2002;128(2):347-52.
10. Zhao MH, Jayne DR, Ardiles LG, Culley F, Hodson ME, Lockwood CM. Autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein in patients with cystic fibrosis. *QJM*. 1996;89(4):259-65.
11. Dorlochter L, Carlsson M, Olafsdottir EJ, Roksund OD, Rosendahl K, Fluge G. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and lung disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2004;3(3):179-83.
12. Caccavo D, Rigon A, Picardi A, Galluzzo S, Vadacca M, Ferri GM, et al. Anti-lactoferrin antibodies in systemic lupus erythematosus. Isotypes and clinical correlates. *Clin Rheumatol*. 2005;24:381-7.
13. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet*. 1993;342(8872):651-2.
14. Nassberger L, Sjöholm AG, Jonsson H, Sturfelt G, Åkesson A. Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. *Clin Exp Immunol*. 1990;81(3):380-3.
15. Choi HK, Merkel PA, Niles JL. ANCA-positive vasculitis associated with allopurinol therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16(6):743-4.
16. Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):2954-65.
17. Mulloy KB. Silica exposure and systemic vasculitis. *Environ Health Perspect*. 2003;111(16):1933-8.