

# Interpretación diagnóstica de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) en las vasculitis

F. J. Barbado Hernández y J. Gómez Cerezo

*Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.*

Desde la década de los ochenta<sup>1</sup> se ha ido generalizando el empleo de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) en las vasculitis como un valioso instrumento diagnóstico y marcador de actividad de la enfermedad. Su aparición ha tenido tal repercusión que incluso ha condicionado cambios en la clasificación de las vasculitis, considerándose en el momento actual a las vasculitis ANCA positivo como un grupo individualizado que incluye granulomatosis de Wegener, Churg-Strauss, poliangeítis microscópica y glomerulonefritis extracapilar primaria paucimune<sup>2</sup>. La especificidad de los ANCA obliga a su determinación por ELISA para confirmar los datos de inmunofluorescencia de forma que podamos concluir si son antiproteinasa 3 (PR3), generalmente patrón perinuclear o pANCA, o bien antimieloperoxidasa (MPO), habitualmente patrón citoplásmico o cANCA. La sensibilidad y especificidad de los ANCA oscila según el tipo de vasculitis, por lo que su papel en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas es muy variable. Además, la ausencia de estudios amplios en algunos tipos de vasculitis dificulta conocer con precisión su auténtico valor diagnóstico. Analizamos a continuación la rentabilidad diagnóstica de los ANCA en los diversos tipos de vasculitis y su valor en algunas situaciones clínicas específicas.

### Granulomatosis de Wegener

En un metaanálisis<sup>3</sup> sobre la rentabilidad de los cANCA en la granulomatosis de Wegener revisando 747 artículos se demostró una sensibilidad conjunta del 66% (IC 95%: 57%-74%) y especificidad del 98% (IC 95%: 96%-99,5%). Sin embargo, cuando se considera la situación clínica, la sensibilidad es muy superior en las fases activas de la enfermedad, 91% (IC 95%: 87%-95%). El descenso de la sensibilidad en las fases inactivas, pero manteniéndose en un rango alrededor del 60%, sugiere que no deben ser utilizados como el único parámetro de monitorización clínica<sup>4</sup>.

Existe gran controversia en la utilidad de la cuantificación de los cANCA como predictor de mejoría o recaída. Kerr<sup>5</sup> en 106 pacientes estudiados encontró que en sólo el 24% de los que tenían exacerbación clínica aumentaron los títulos de cANCA. Por el contrario otros autores<sup>6</sup> consideran que en el 57% de las recaídas se produce un aumento previo de los ANCA y, por tanto, consideran su cuantificación de gran ayuda en el diagnóstico de la recidiva. Esta situación no está aún resuelta debido a que títulos elevados se pueden detectar en pacientes en remisión y a que notables aumentos en la titulación no se acompañan necesaria-

mente de recaídas. Por todo ello no pueden considerarse marcadores fiables de actividad y, por tanto, no se justifica el aumento o reintroducción del tratamiento inmunosupresor basándose únicamente en el título de los ANCA si no se acompaña de recaída clínica.

### Vasculitis de Churg-Strauss

Su escasa incidencia sólo permite extraer conclusiones limitadas en relación con el uso diagnóstico de los ANCA. Guillevin encuentra que en la mayor parte de los casos los pANCA son positivos: 60% de doce pacientes y en una serie reciente el 47,6% de 42<sup>7,8</sup>, aunque considera que su determinación no es útil para la monitorización evolutiva de la enfermedad. En nuestra experiencia con 16 casos observados durante veinte años<sup>9</sup>, en los seis en que se determinó, únicamente en dos los pANCA fueron positivos. En contraste con Guillevin otros autores no han confirmado esta elevada incidencia. Así, Hauschild<sup>10</sup> encuentra en un total de 35 pacientes un 2% pANCA y 14% cANCA. Esta variabilidad puede deberse a que el síndrome de Churg-Strauss suele ser diagnosticado atendiendo a diversos criterios, lo cual puede restringir o ampliar su espectro.

### Poliangeítis microscópica

Esta entidad caracterizada por vasculitis sistémica de pequeño vaso, con o sin afectación renal, cobra cada vez una identidad más relevante y separada de la poliarteritis nudosa clásica desde que se comprobó su estrecha asociación con los pANCA. Aproximadamente el 80% son ANCA positivos<sup>11</sup>. Este dato ayuda a diferenciar la poliangeítis microscópica de otros tipos de vasculitis de pequeño vaso ANCA negativo.

### Poliarteritis nudosa

Sorprende el escaso número de estudios con determinación de los ANCA en la poliarteritis nudosa clásica (PAN). Es Guillevin quien encuentra un 25% de positividad en los casos idiopáticos conocidos también como PAN clásica idiopática; sin embargo, en la PAN asociada a virus de la hepatitis B la incidencia es más reducida<sup>7</sup>.

### Glomerulonefritis sin vasculitis sistémica asociada

El descubrimiento de los ANCA ha supuesto un avance importante en el diagnóstico y seguimiento

evolutivo de las formas idiopáticas de glomerulonefritis necrotizante. Ha permitido identificar formas renales limitadas de Wegener, cANCA positivas, o cuando los pANCA son positivos considerarlas como formas paucimunes de vasculitis microscópica, generalmente una poliangeítis microscópica limitada al riñón. Esta última puede llegar a comportarse de forma agresiva, rápidamente evolutiva y con sustrato histológico de semilunas. Recientes estudios<sup>12</sup> encuentran que el 85% de los pacientes con glomerulonefritis necrotizante rápidamente progresiva negatizaron los ANCA a los seis meses de tratamiento y que, por tanto, podrían ser de interés para evaluar la respuesta inicial, aunque perderían valor en el diagnóstico de las recidivas.

### Hemorragia pulmonar

Un sustrato de capilaritis alveolar ANCA positivo, casi siempre anti-MPO, se ha identificado como responsable de hemorragia pulmonar. Estos casos eran anteriormente considerados como idiopáticos y actualmente se acepta que forman parte de la expresión de una granulomatosis de Wegener o poliangeítis microscópica casi siempre con importante afectación renal. La frecuente detección de estos anticuerpos en la hemorragia pulmonar y en el síndrome pulmorenal<sup>13</sup> puede contribuir a esclarecer dudas diagnósticas aun en ausencia de confirmación histológica.

### Vasculitis sistémica como causa de fiebre de origen desconocido

En nuestra experiencia en los últimos diez años sobre un total de 59 casos de fiebre de origen desconocido (FOD), datos no publicados, once presentaron como diagnóstico final una vasculitis sistémica, de las cuales cuatro fueron ANCA positivos (dos poliangeítis microscópica con afectación renal aislada, una glomerulonefritis extracapilar paucimune primaria y una Wegener limitada al riñón). Estos datos nos permiten proponer la determinación de los ANCA en el primer nivel de estudio de la FOD clásica. En líneas generales debería solicitarse esta determinación en las manifestaciones sistémicas de las enfer-

medades: ante síndromes clínicos sugestivos de vasculitis, lesiones cutáneas inexplicadas, glomerulopatía en general, hemorragias pulmonares y FOD.

Los ANCA positivos son un dato coadyuvante muy importante, pero que no debe sustituir al diagnóstico histológico. Sin embargo, su positividad sí puede condicionar la persistencia en la búsqueda de nuevos datos histológicos, bien por repetición de biopsias o la búsqueda por el patólogo de aspectos que orienten, aunque no permitan establecer el diagnóstico patológico de certeza. En casos críticos con riesgo vital y diagnóstico clínico de alta probabilidad de vasculitis la positividad de los ANCA permitiría establecer un tratamiento empírico hasta su ulterior confirmación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Davies DJ, Moran JE, Niall IF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982; 285:606.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192.
3. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic body (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:925-932.
4. Romero Bueno F, Zea Mendoza AC, Álvarez-Mon Soto M. Vasculitis asociadas a ANCA. *Medicine (IDEPSA)* 1997; 7:2.596-2.605.
5. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:365-371.
6. Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, et al. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *Q J Med* 1995; 88:127-133.
7. Guillevin L, Visser H, Noel LH, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome-62 patients. *J Rheumatol* 1993; 20:1.345-1.349.
8. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78:26-37.
9. Ríos JJ, Gómez Cerezo J, Suárez I, Gutiérrez M, Vázquez JJ, Barbado FJ. Síndrome de Churg-Strauss. Nuestra experiencia en dos décadas. *Rev Clin Esp* (en prensa).
10. Hauschild S, Csernock E, Schmitt WH, Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B infection and Churg-Strauss syndrome-62 patients. *J Rheumatol* 1994; 21:1.173-1.174.
11. Jennette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1.512-1.523.
12. Ara J, Mirapeix E, Rodríguez R, Pascual J, Álvarez L, Darnell. Valor de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo, antiproteinasa 3 y antimieloperoxidasa en el seguimiento de las vasculitis de pequeño vaso. *Med Clín (Barc)* 1998; 111:536-538.
13. Bosch X, Mirapeix E. Anticuerpos anticitoplasmáticos: utilidad en la clínica. *MTA Medicina Interna* 1992; 10:9-33.