



ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO: OTRAS ESPECIFICIDADES ANTIGÉNICAS

PABLO EIRAS

Unidad de Inmunología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

RESUMEN

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 2 patrones clásicos de inmunofluorescencia (C-ANCA y P-ANCA) y poseen, respectivamente, especificidad antigenica 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 estos casos suelen mostrar patrones atípicos por inmunofluorescencia e ir dirigidos a antígenos neutrofílicos distintos de los 2 anteriores. Esta revisión pretende sintetizar el valor clínico que, en el momento actual, la determinación de estos autoanticuerpos puede aportar al estudio de las enfermedades en las que más frecuentemente se presentan.

Palabras clave: ANCA. BPI. Lactoferrina.

ABSTRACT

The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the diagnosis of several types of idiopathic vasculitis is well-documented: in these diseases, ANCA show two classic immunofluorescence patterns (C-ANCA and P-ANCA), which are directed against myeloperoxidase and proteinase-3, respectively. However, in recent years, new ANCA antigens have been discovered, showing atypical immunofluorescence patterns in patients with diverse diseases and clinical conditions. This review attempts to summarize the clinical value of determining these autoantibodies and their role in the study of the diseases in which they most frequently appear.

Key words: ANCA. BPI protein. Lactoferrin.

INTRODUCCIÓN

Hace ya más de 2 décadas que se describió la primera asociación de los anticuerpos, anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) con una enfermedad, en concreto con la enfermedad de Wegener (EW). Seguidamente también se demostró su aparición en enfermos con vasculitis de pequeños vasos. Al principio el único método para su determinación fue la inmunofluorescencia indirecta (IFI), con la que se podían distinguir 2 patrones distintos de tinción: perinuclear (P-ANCA) o citoplasmático (C-ANCA). Más tarde se identificaron los antígenos neutrofílicos contra los que estos autoanticuerpos iban dirigidos: las enzimas proteinasa 3 (PR3), que por IFI muestran un patrón C-ANCA y son característicos de la EW, y la mieloperoxidasa (MPO), que se corresponde con un patrón P-ANCA y se asocia a vasculitis de pequeños vasos, especialmente a la

poliangeítis microscópica y al síndrome de Churg Strauss. Sin embargo, con el paso de los años ha ido creciendo el número de enfermedades o condiciones clínicas distintas a las ya citadas vasculitis idiopáticas en las que aparecen ANCA en porcentajes significativos de pacientes. La gran mayoría de estas entidades tienen en común la persistencia de un fenómeno inflamatorio crónico, aunque no siempre de causa autoinmune, y en ellas los autoanticuerpos suelen dirigirse contra antígenos de los neutrófilos distintos de los 2 hasta hoy considerados principales. Actualmente, los más relevantes de estos nuevos antígenos son la proteína incrementadora de la permeabilidad y de la actividad bactericida (BPI), la lactoferrina (LF), la catepsina G (CG), la elastasa (EL), la lisozima (LZ) y la azurocidina (AZ). Todos ellos comparten con los 2 antígenos clásicos la característica de formar parte de los gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos.



Concretamente, la LF y la LZ forman parte de los gránulos específicos o secundarios, y todos los demás antígenos citados pertenecen a los gránulos azurofilos o primarios. En cuanto a sus funciones fisiológicas principales, desarrollan actividades tanto bactericidas como proteolíticas sobre la matriz extracelular e intervienen de forma vital en la génesis, el mantenimiento y la resolución de los procesos inflamatorios.

Aunque el valor clínico, ya sea diagnóstico o pronóstico, de la aparición de los ANCA en estas enfermedades está aún en debate, en la actualidad su determinación se realiza cada vez más frecuentemente. Este artículo de revisión pretende compendiar la información existente actualmente sobre el tema.

PAPEL PATOGÉNICO DE LOS ANCA

Hay controversia sobre el posible papel patogénico de los ANCA. Muchos autores han visto en ellos sólo un epifenómeno que sucedería en casos de inflamaciones crónicas de índole diversa. Sin embargo resultados alcanzados mediante estudios *in vitro* y/o experimentación animal sostienen para los ANCA, al menos en algunas de las enfermedades en las que aparecen, un papel patogénico. Estas implicaciones patogénicas dependen de la especificidad antigenica a la que vayan dirigidos. De esta forma, y básicamente mediante los resultados obtenidos en distintos estudios animales de transferencia adoptiva, primeramente se estableció la responsabilidad de los ANCA dirigidos contra MPO en la génesis y el mantenimiento del proceso inflamatorio vascular, facilitando directamente la activación y la desgranulación de los neutrófilos¹. La liberación por parte de ellos de radicales de oxígeno, enzimas líticas y citoquinas proinflamatorias acarrea la lesión endotelial característica de las vasculitis. También se ha demostrado una implicación similar de los ANCA dirigidos contra PR3 en la patogenia EW².

Si los ANCA clásicos parecen ser determinantes en el desarrollo de los procesos vasculíticos a los que se asocian, los dirigidos contra otros antígenos pueden tener implicaciones patogénicas totalmente distintas. De esta forma, en los últimos años se ha postulado que los dirigidos contra el antígeno BPI –una proteína que posee potentes acciones frente a infecciones por gérmenes gramnegativos y que actúa tanto de una forma directamente bacte-

rica como neutralizante de su endotoxina– bloquean su acción afectando negativamente a la función neutrofílica^{3,4}. Este hecho podría relacionarse con su cada vez más demostrada frecuente aparición en pacientes de fibrosis quística con infecciones por *Pseudomonas* y de otras infecciones de las que se hablará más adelante. De forma equivalente, aunque menos estudiada, también los ANCA dirigidos contra las otras nuevas especificidades anteriormente mencionadas pueden bloquear su función, interfiriendo de esta forma en la normal evolución de fenómenos inflamatorios en curso.

TEORÍAS SOBRE LA GENERACIÓN DE ANCA

Por otra parte, e independientemente de su papel patogenético, es poco lo que se sabe de los motivos que inducen la formación de estos autoanticuerpos, aunque lo variado de los procesos en los que se han documentado hace difícil pensar en un mecanismo causal idéntico y único para todos ellos. Es posible que, al menos en algunos casos, pudiera estar relacionado con una activación policlonal de los linfocitos B o con un déficit en sus mecanismos naturales de inmunorregulación. Esto estaría en consonancia con su constatada aparición en infecciones por gramnegativos, cuyo lipopolisacárido capsular puede causar estos fenómenos dadas sus características funcionales como superantígeno, o con la documentada presencia asociada a la ingesta de determinados fármacos, que podrían actuar bien activando directamente a los linfocitos B o bien modificando otros sistemas homeostáticos del organismo que, como el endocrino, tienen un profundo efecto sobre el funcionamiento del sistema inmune y una clara participación en la génesis de múltiples enfermedades autoinmunes.

Por otra parte, una reciente y atractiva hipótesis vincula la aparición de los ANCA a infecciones por microorganismos que contengan péptidos antisentido de las enzimas neutrofílicas, hecho que, en virtud de la teoría de la red idiotípica, podría desencadenar secundariamente la génesis de autoanticuerpos contra dichas enzimas⁵. Por último, otros investigadores sugieren la participación de una disfunción en los mecanismos de presentación antigenica en la aparición de los ANCA. De esta forma, la captación por parte de células dendríticas de neutrófilos apoptóticos podría desembocar, bajo determinadas circunstancias

favorecedoras como puede ser un medio ambiente de citocinas que promueva una inapropiada expresión de moléculas coestimuladoras por parte de las células presentadoras, en una presentación efectiva de los péptidos de los gránulos neutrofílicos a los linfocitos T cooperadores, con el consiguiente desarrollo de una respuesta autoinmune^{6,7}.

MÉTODOS DE DETERMINACIÓN Y TERMINOLOGÍA

Los ANCA son posiblemente la prueba autoinmunitaria de mayor complejidad de ejecución e interpretación, y a lo largo de las 2 últimas décadas se han postulado distintas estrategias para su determinación y variadas terminologías para su denominación. Hoy en día en la mayoría de los laboratorios clínicos se usa, de forma secuencial, un cribado por IFI sobre portas de neutrófilos humanos fijados con etanol seguido, en los casos positivos, de la determinación de la o las especificidades antigenicas implicadas por métodos de determinación antígeno-específicos en fase sólida, como el ELISA o el DOT-BLOT.

En cuanto a la terminología, y a falta aún de un consenso definitivo, parece razonable en aras de la simplicidad, y para minimizar posibles confusiones clínicas, reservar los términos P-ANCA+ y C-ANCA+ para los casos en que se detecten las especificidades MPO y PR3, respectivamente, utilizando para las nuevas especificidades –que en su gran mayoría muestran también en IFI patrones P-ANCA o P-ANCA atípicos– expresiones alternativas como X-ANCA o P-OTROS. Un problema añadido lo constituye la posible presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), que pueden en algunos casos ser confundidos con ANCA y ser causa por tanto de falsos positivos, y en otros casos enmascararlos, lo que puede provocar falsos negativos. Esta posibilidad debe descartarse con la determinación conjunta de ellos sobre portas de células Hep-2.

Seguramente tras las dificultades técnicas anteriormente expuestas subyace una de las causas de las diferencias, a veces muy pronunciadas, en los porcentajes de aparición de estos autoanticuerpos descritos por distintos grupos en una determinada enfermedad. Sin embargo, otro factor que puede estar relacionado con la señalada disparidad entre grupos es que, al igual que sucede en muchas en-

fermedades autoinmunes, pueda existir variabilidad geográfica, ligada tanto a diferencias genéticas poblacionales dentro del complejo principal de histocompatibilidad humano (HLA) y otros genes claves implicados en el funcionamiento del sistema inmune, como a diversos posibles factores ambientales concurrentes.

ARTRITIS REUMATOIDE, ARTRITIS REACTIVAS Y OTRAS ARTROPATÍAS

Como sucede en la mayoría de enfermedades, hay una gran discrepancia en los valores de sensibilidad de los ANCA en la artritis reumatoide (AR) publicadas por distintos grupos, oscilando entre el 16 y el 68% según las series⁸⁻¹¹. Tampoco existe consenso acerca de si la presencia de estos autoanticuerpos se acompaña de un peor pronóstico evolutivo. De esta forma, para muchos autores la presencia de los ANCA se asocia significativamente con peores valores de determinados índices y parámetros clínico-analíticos: índice DAS (Disease Activity Score), grado de actividad y distintos marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular¹². También se ha publicado una asociación positiva con otros parámetros, como altos títulos de factor reumatoide, la afectación pulmonar o la presencia de vasculitis asociada⁹. Es por todo ello que se ha sugerido que podrían servir como un marcador temprano indicativo de un curso más rápido y destructivo de la enfermedad a nivel articular¹³. Sin embargo, existen series que niegan estos aspectos y no encuentran correlaciones clínicas estadísticamente significativas¹⁴. En cuanto a las especificidades antigenicas a las que van dirigidos, se han destacado especialmente BPI, LF, CG y MPO^{11,12,15}.

También en otras artropatías es frecuente la aparición de ANCA. Su incidencia destaca en las artritis reactivas, en las que la mayoría de las series los estiman positivos en un 32-56% de los casos^{14,16}, preferentemente en formas de evolución crónica¹⁵. Entre los microorganismos más frecuentemente implicados se encuentran enterobacterias gramnegativas de los géneros *Salmonella* y *Yersinia*¹⁷, y las especificidades más señaladas son la LF y el BPI¹⁵. También se ha documentado la presencia de ANCA en el 35% de pacientes con artritis crónica juvenil, preferentemente en las formas de comienzo pauciarticular y poliarticular y más raramente en las



sistémicas¹⁸, y en el 14% de espondilitis anquilosante¹⁶.

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%^{19,20}. En esta elevada disparidad influye con seguridad el hecho de la concurrencia en esta enfermedad de gran número de autoanticuerpos, particularmente los anti-ADN y otros anticuerpos antinucleares, que pueden enmascarar y dificultar la apreciación correcta de los ANCA por inmunofluorescencia. Las especificidades antigenicas más frecuentemente observadas son la CG y la LF²¹, aunque también pueden aparecer otras, especialmente MPO. Tampoco aquí existe unanimidad acerca del valor clínico y pronóstico de estos autoanticuerpos, aunque existen datos que los correlacionan positivamente, sobre todo cuando aparecen a títulos altos, tanto con la actividad de la enfermedad renal²¹ como con la presencia de distintas manifestaciones clínicas, como la serositis, el fenómeno de Raynaud, la miocarditis o la afectación neuropsiquiátrica^{21,22}.

Un reciente estudio incluye un nuevo antígeno neutrofílico, las defensinas, como otra diana a la que pueden dirigirse los ANCA en pacientes con LES y constata la disminución de los valores séricos de estos autoanticuerpos con la instauración de la terapia corticosteroidea²³.

SÍNDROME DE SJÖGREN Y OTRAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

La presencia de ANCA en el síndrome de Sjögren primario es relativamente poco frecuente, y se encuentra entre el 11 y el 6% de los pacientes analizados^{24,25}. Aunque en estas series sólo se llevó a cabo la determinación de las especificidades clásicas (PR3 y MPO), el hecho de que en la mayoría de los casos ANCA+ por IFI ambas fueran negativas indica indirectamente la participación de nuevas especificidades antigenicas. En cuanto a su significación clínica, es raro que lleven aparejada una asociación con vasculitis sistémica, y sin embargo en los pacientes ANCA+ es más frecuente la aparición

de manifestaciones extraglandulares, especialmente fenómeno de Raynaud, así como afectación pulmonar o articular²⁴.

También aparecen estos anticuerpos en otras enfermedades del tejido conectivo, y se encuentran en el 33-77% de pacientes con síndrome de Felty, en los que predomina la especificidad LF^{26,27}, así como en algunos casos de dermatomiositis, de esclerosis sistémica progresiva o de enfermedad mixta del tejido conectivo.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) los ANCA 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 el valor clínico fundamental referenciado de la determinación conjunta de ANCA/ASCA en la EII esté en su aporte al diagnóstico de los pacientes con inflamación atípica o colitis indeterminada, en que puede ser de ayuda para clasificar el cuadro en un alto porcentaje de los casos²⁸⁻³⁰. Sin embargo, otras series difieren de estos resultados, debido básicamente a la escasa sensibilidad registrada en ellas³¹. Varios autores coinciden en señalar que los casos EC con ANCA+ son preferentemente aquellos en los que existe afectación colónica³²⁻³⁴. 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 enfermedad³⁵, mientras que anteriores trabajos ya habían demostrado la presencia de ANCA+ en el 16-30% de parientes en primer grado de enfermos de CU^{36,37}. Esto ha motivado que estos autoanticuerpos hayan sido postulados como un posible marcador de susceptibilidad a padecer la enfermedad.

Las principales especificidades antigenicas a los que van dirigidas los ANCA en la EII son la LF, el BPI y la CG, y es muy frecuente encontrar sueros que reaccionan a la vez contra varias de estas especificidades³⁸. En cuanto a la influencia de los ANCA en la evolución clínica de la enfermedad es poco lo descrito, aunque se ha documentado que su positividad se correlaciona con una mayor incidencia de manifestaciones extraintestinales³⁹, es-

pecialmente en los casos en donde se detecta la especificidad BPI⁴⁰.

HEPATOPATÍAS CRÓNICAS AUTOINMUNES

Los ANCA son autoanticuerpos especialmente frecuentes en las enfermedades autoinmunes hepáticas en las cuales, según varios estudios, están presentes en el 74-42% de pacientes afectos de hepatitis autoinmune (HA), en el 65-50% de colangitis esclerosante primaria (CEP) y en el 39-26% de las cirrosis biliares primarias (CBP)^{32,41-42}. En todas ellas, la aparición de los ANCA se considera un dato de mal pronóstico y se asocia a una mayor incidencia de recidivas en el caso de las HA, con una peor función de síntesis hepática en el caso de las CBP y con un mayor grado de colestasis en los pacientes con CEP⁴². En esta última enfermedad estos autoanticuerpos se han relacionado también con la presencia de CU asociada⁴³. Las especificidades preferentemente encontradas son LF, EL, BPI y CG^{41,44}. Se ha sugerido que, al menos en el caso de la CEP, las distintas especificidades antigenicas anteriormente citadas pueden tener un diferente valor clínico, de modo que el BPI y la CG indicarían una mayor tendencia de evolución hacia cirrosis hepática, mientras que la LF se encontraría especialmente en pacientes con CU asociada. También se ha documentado la presencia de ANCA en un importante porcentaje de pacientes con hepatitis C, en este caso con especificidad PR3, y éstos se relacionan con una mayor prevalencia de afectación de la piel, anemia y peores parámetros de función hepática⁴⁵.

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es posiblemente la enfermedad en que es más frecuente la aparición de ANCA con especificidad BPI⁴⁶, puesto que la mayoría de los estudios coinciden en afirmar que estos autoanticuerpos se encuentran en más del 60% de los pacientes. Parece además que los ANCA pueden estar presentes desde estadios muy iniciales de la enfermedad, incluso antes de que ésta se haga clínicamente evidente⁴⁷. Clínicamente parece existir consenso en que existe correlación entre altos valores de los ANCA dirigidos contra BPI y peores parámetros clínicos –como menor volumen de expiración forzada– y radiológicos⁴⁸. Todo lo anterior

parece indicar que en la FQ la determinación de los ANCA permite distinguir a los pacientes en los que la enfermedad sigue un curso más destructivo⁴⁹. La razón de ello puede estar íntimamente relacionada con el hecho de que el BPI sea una de las proteínas con mayor acción antimicrobiana contra gramnegativos que poseen los neutrófilos y con la reciente constatación experimental de que la presencia de ANCA dirigidos contra ésta inhiben su acción, afectando gravemente a la capacidad bactericida de los neutrófilos contra este tipo de gérmenes^{4,50}. No resulta por ello extraño que el título de estos autoanticuerpos se correlate con el curso de la infección crónica por *Pseudomonas* y con la lesión pulmonar causada por ella⁵¹.

INFECCIONES

Como ya se ha indicado, diversas teorías relacionan a las infecciones con la aparición de ANCA, lo que concuerda con el hecho de que la presencia de ANCA haya sido documentada en un amplio espectro de ellas. Aparte de los casos ya anteriormente citados de la frecuente aparición de ANCA en pacientes con FQ e infección por *Pseudomonas*, así como en la infección por el virus de la hepatitis C, tal vez las asociaciones clínicamente más relevantes sean las siguientes.

Endocarditis infecciosa

Se ha comunicado la aparición de C-ANCA con especificidad PR3 y signos clínicos de vasculitis en algunos pacientes. En cuanto a los agentes etiológicos, destacan el estreptococo y el estafilococo⁵².

Infección por VIH

Se encuentran en cerca del 20% de los pacientes, no se relacionan con fenómenos vasculíticos ni otras enfermedades autoinmunes y pueden ir dirigidos a diversos antígenos⁵³, aunque el principal antígeno implicado es el BPI, y su aparición se correlaciona con una mayor actividad inflamatoria⁵⁴. La prevalencia es muy superior en los pacientes que se encuentran en la fase sintomática de la enfermedad, hecho que parece desligar la aparición de estos autoanticuerpos del efecto directo del virus⁵⁵. Se ha documentado también ANCA en pa-

cientes con infección por *Mycobacterium avium-intracellulare*⁵⁶.

Amebiasis invasiva

En este caso muestran, en la mayoría de estos pacientes, especificidad PR3⁵⁷.

Aunque las 3 asociaciones citadas son las más habituales, también es común la aparición de ANCA en el curso de otras muchas infecciones, como la tuberculosis, el paludismo, la lepra, la aspergilosis, la histoplasmosis o la leptospirosis⁵⁸.

Una aparente paradoja la aporta el hecho de que si bien, como hemos visto, los procesos infecciosos, especialmente los de tipo crónico, suelen favorecer la aparición de ANCA, también hay en la literatura casos constatados en los que infecciones por agentes oportunistas pueden hacer desaparecer los C-ANCA en pacientes con EW⁵⁹ o hacer cambiar la clásica especificidad PR3 de éstos por otras⁴.

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 en algunos pacientes. Entre ellos destacan especialmente por la alta incidencia de aparición de estos autoanticuerpos los fármacos antitiroideos, especialmente el propiluracilo⁶⁰ y el metimazol^{61,62}, empleados en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Graves-Basedow (EGB). Sin embargo, hay que tener en cuenta que también se ha comprobado la existencia de estos autoanticuerpos en pacientes de EGB antes de la instauración de ningún tipo de terapia⁶², lo que necesariamente plantea la incógnita de cuál es la parte de responsabilidad atribuible a los distintos fármacos y cuál a la enfermedad de base en la aparición de los ANCA. Este aparente dilema puede ser en parte explicable si recordamos que el sistema inmune y el endocrino son 2 sistemas homeostáticos en íntima conexión y que una gran cantidad de enfermedades autoinmunes se inician, o presentan brotes, a causa de cambios hormonales bruscos de diversa índole y no necesariamente patológicos, como son la menopausia, los embarazos o la pubertad. Desde este punto de vista es posible que la génesis de los

ANCA en la EGB pueda atribuirse, de forma genérica, a los intensos cambios hormonales, en un sentido o en otro, que se registran durante el período comprendido entre el inicio clínico de la enfermedad y el establecimiento de un tratamiento efectivo. Esto podría estar en consonancia con la documentada tendencia a la desaparición de ellos, en la mayoría de los pacientes, a lo largo del primer año de tratamiento⁶², una vez que se tiende a restablecer el estado eutiroideo.

En cuanto a las especificidades antigenicas, parecen variar dependiendo de cuál sea el fármaco implicado, pues si bien en el caso del propiluracilo una reciente serie señala a la LF como el antígeno más frecuentemente identificado, siendo por el contrario rara la detección de BPI⁶³, otro estudio realizado en pacientes tratados con metimazol encuentra una distribución antigenica muy distinta, con predominio de positividad BPI, seguida de la CG⁶². Es destacable además la asociación encontrada entre la aparición de ANCA BPI+ y una peor evolución de la enfermedad de Graves, expresada como una mayor necesidad de tratamiento con yodo radiactivo así como una mayor tendencia al relapso precoz⁶², dato que está en consonancia con otros trabajos, ya comentados, que señalan a los autoanticuerpos ANCA BPI+ como un indicador de mal pronóstico en casi todas las enfermedades en las que aparecen. Aunque no suele ser frecuente, algunos de estos casos pueden acompañarse de vasculitis clínica, especialmente cuando se detecta la especificidad MPO, que remeda a las idiopáticas. Sin embargo, en estos casos la clínica suele ser menos intensa, es común la afectación de la piel y rara la renal, y es frecuente la aparición simultánea de otros autoanticuerpos, como antihistonas y anti-cardiolipina⁶⁴. La suspensión del tratamiento suele ir seguida de la remisión clínica y analítica del cuadro^{61,65}. Por último cabe indicar que, aunque con menor frecuencia, la aparición de ANCA se ha relacionado con otros muchos fármacos, como la hidralazina⁶⁶, la penicilamina⁶⁷ y el allopurinol⁶⁸.

En cuanto a las drogas de abuso, 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 casos⁶⁹. Este hecho, sumado a las posibles similitudes clínicas así como a la frecuente dificultad de desarrollar una anamnesis veraz en este tipo de pacien-

tes, puede plantear la necesidad de realizar diagnóstico diferencial con la EW⁷⁰. Un análisis de laboratorio más pormenorizado ayudará a establecer dicho diagnóstico: Ya hemos visto que en la EW clásica el patrón IFI que aparece en la práctica totalidad (80-95%) de los pacientes es el patrón C-ANCA. Este patrón también puede presentarse en casos de LLMIC, pero en esta última entidad las escasas series publicadas coinciden en afirmar que es más frecuente la aparición de un patrón P-ANCA (X-ANCA), altamente infrecuente en la EW⁷¹. Este primer aporte al diagnóstico diferencial puede completarse con la determinación de la especificidad antigénica contra la que van dirigidos los ANCA. Los C-ANCA identificados en enfermos con EW van casi invariablemente dirigidos a la enzima PR3, mientras que en los enfermos con LLMIC, aunque también puede verificarse en algunos pacientes la especificidad PR3⁷², es mucho más frecuente que los ANCA vayan dirigidos contra la enzima elastasa, especificidad no referenciada hasta el momento en pacientes afectos de EW.

También es conocida la aparición de ANCA en neumoniosis, especialmente en la silicosis⁷³ y la asbestosis⁷⁴, aunque es posible que también pueda suceder en casos de inhalación de otros metales inmunológicamente activos como el berilio. Hay que recordar que todas estas enfermedades cursan con una intensa inflamación del parénquima pulmonar, por lo que se ajustan a la norma no escrita que vincula a estos autoanticuerpos con fenómenos inflamatorios crónicos. Un estudio reciente encuentra ANCA en el 17% de pacientes con historia de inhalación de sílice, porcentaje que sube hasta el 36% en los pacientes con silicosis clínicamente evidente⁷⁵. En estos casos se suele tratar de P-ANCA con especificidad MPO y frecuentemente con clínica de vasculitis sistémica^{76,77}.

CONCLUSIONES

Revisando someramente las principales enfermedades en las que se han documentado ANCA, puede verse que casi todas ellas están dominadas, en menor o mayor medida, por la existencia de procesos inflamatorios subagudos o crónicos de índole muy diversa durante los cuales, posiblemente en virtud de algunos de los mecanismos anteriormente expuestos, se generan autoanticuerpos en pacientes genética o ambientalmente predisuestos.

En cuanto a la significación clínica, parece ser que sólo cuando éstos van dirigidos a alguna de las 2 especificidades clásicas, MPO y PR3, suelen llevar aparejada la presencia de vasculitis clínicamente evidente. En el resto de los casos la presencia de los ANCA suele indicar un mayor grado de afectación de la enfermedad de base así como un peor pronóstico evolutivo, posiblemente debido a su capacidad de interferir en el desarrollo y la resolución del fenómeno inflamatorio. Además de ello, estos autoanticuerpos pueden, cuando se dirigen a especificidades antigénicas como el BPI, comprometer la función bactericida neutrofílica y favorecer la aparición de infecciones, especialmente en el caso de enfermedades ya particularmente proclives a ellas, como es el caso de la FQ.

Sin embargo, el verdadero valor clínico de estos nuevos tipos de ANCA, ya sea diagnóstico o pronóstico, y por ende la conveniencia de su inclusión rutinaria en los protocolos de estudio de las enfermedades en las que aparecen está aún porclarificar, lo que hace que resulte deseable profundizar en su estudio.

Bibliografía

- Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990;87:4115-9.
- Pfister H, Ollert M, Frohlich LF, Quintanilla-Martinez L, Colby TV, Specks U, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. Blood. 2004;104:1411-8.
- Schultz H, Schinke S, Mosler K, Herlyn K, Schuster A, Gross WL. BPI-ANCA of pediatric cystic fibrosis patients can impair BPI-mediated killing of *E. coli* DH5alpha in vitro. Pediatr Pulmonol. 2004;37:158-64.
- Schultz H, Heintz H, van Zandbergen G, Ullrich S, Reinhold-Keller E, Gross WL. ANCA against the bactericidal/permeability increasing protein (BPI-ANCA) can compromise the antibiotic function of BPI in a Wegener's granulomatosis patient. Clin Exp Rheumatol. 2003;21:763-6.



5. Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW Jr, Jennette JC, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med.* 2004;10:72-9.
6. Patry YC, Trewick DC, Gregoire M, Audrain MA, Moreau AM, Muller JY, et al. Rats injected with syngenic rat apoptotic neutrophils develop antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1764-8.
7. Clayton AR, Prue RL, Harper L, Drayson MT, Savage CO. Dendritic cell uptake of human apoptotic and necrotic neutrophils inhibits CD40, CD80, and CD86 expression and reduces allogeneic T cell responses: relevance to systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2362-74.
8. Savage JA, Gallicchio MC, Stockman A, Cunningham TJ, Rowley MJ, Georgiou T, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 1991;86: 92-8.
9. Braun MG, Csernok E, Schmitt WH, Gross WL. Incidence, target antigens, and clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996;23:826-30.
10. Bosch X, Llena J, Collado A, Font J, Mirapeix E, Ingelmo M, et al. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic and anti-neutrophil (peri)nuclear antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:2038-45.
11. Brimnes J, Halberg P, Jacobsen S, Wiik A, Heegaard NH. Specificities of anti-neutrophil autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol.* 1997; 110:250-6.
12. Manolova I, Dantcheva M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis: characterization and clinical associations. *Rheumatol Int.* 2005;26:107-14.
13. Mustila A, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Huhtala H, Miettinen A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with early rheumatoid arthritis: an early marker of progressive erosive disease. *Arthritis Rheum.* 2000;43: 1371-7.
14. Tur BS, Suldur N, Ataman S, Tutkak H, Atay MB, Duzgun N. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with rheumatoid arthritis: clinical, biological, and radiological correlations. *Joint Bone Spine.* 2004;71:198-202.
15. Locht H, Skogh T, Wiik A. Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Ann Rhem Dis.* 2000;59:898-903.
16. Locht H, Skogh T, Kihlstrom E. Anti-lactoferrin antibodies and other types of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:568-73.
17. Schultz H, Csernok E, Nikkari S, Toivanen P, Toivanen A, Gross WL. BPI-ANCA is found in reactive arthritis caused by *Yersinia* and *Salmonella* infection and recognise exclusively the C-terminal part of the BPI molecule. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:226-31.
18. Mulder L, van Rossum M, Horst G, Limburg P, de Graeff-Meeder ER, Kuis W, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24: 568-75.
19. Schnabel A, Csernok E, Isenberg DA, Mrowka C, Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence, specificities, and clinical significance. *Arthritis Rheum.* 1995;38:633-7.
20. Wong SN, Shah V, Dillon MJ. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in childhood systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr.* 1995;154:43-5.
21. Zhao MH, Liu N, Zhang YK, Wang HY. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and their target antigens in Chinese patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2821-4.
22. Yu YW, Liu Zr, Xie D, Chen SX, Li HY. Clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with lupus nephritis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2006;26: 833-6.
23. Tamiya H, Tani K, Miyata J, Sato K, Urata T, Lkhagvaa B, et al. Defensins- and cathepsin G-ANCA in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2006;27:147-52.
24. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, Bosch X, Mirapeix E, García-Carrasco M, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1287-91.
25. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zerón P, Aguiló S, Gil V, Delgado G, et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35:312-21.
26. Juby A, Johnston C, Davis P, Russell AS. Antinuclear and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the sera of patients with Felty's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1992;31: 185-8.
27. Coremans IE, Hagen EC, van der Voort EA, van der Woude FJ, Daha MR, Breedveld FC. Autoantibodies to neutrophil cytoplasmic enzymes in Felty's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11:255-62.
28. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut.* 1998;42:788-91.
29. Gupta A, Derbes C, Sellin J. Clinical indications of the use of antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies in the evaluation of inflammatory bowel disease at an Academic Medical Center. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:898-902.
30. Montanelli A, Mainardi E, Vagni A, Villanacci V, Zambelli C, Cestari R, et al. Immunological markers anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory bowel disease: a helpful diagnostic tool. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005; 51:201-7.
31. Saibeni S, Folli C, de Franchis R, Borsi G, Vecchi M. Diagnostic role and clinical correlates of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2003;35:862-8.
32. Peen E, Almer S, Bodemar G, Ryden BO, Sjolin C, Tejle K, et al. Anti-lactoferrin antibodies and other types of ANCA in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and Crohn's disease. *Gut.* 1993;34:56-62.
33. Zholudev A, Zurkowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic 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: 2235-41.
34. Preda CM, Vermeire S, Rutgeerts P, Joosens S, Diculescu M, Marica C, et al. Prevalence and significance of perinuclear anti-neutrophil antibodies (pANCA) in Romanian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Rom J Gastroenterol.* 2005;14:357-60.
35. 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;54:1232-6.
36. Shanahan F, Duerr RH, Rotter JL, Yang H, Sutherland LR, McElree C, et al. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: familial aggregation and genetic heterogeneity. *Gastroenterology.* 1992;103:456-61.
37. Seibold F, Slametschka D, Gregor M, Weber P. Neutrophil autoantibodies: a genetic marker in primary sclerosing cho-

- langitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;107:532-6.
38. Locht H, Skogh T, Wiik A. Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:898-903.
39. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2006;26:663-8.
40. Schinke S, Fellermann K, Herlyn K, Reichel PH, Fundke R, Stange EF, et al. Autoantibodies against the bactericidal/permeability-increasing protein from inflammatory bowel disease patients can impair the antibiotic activity of bactericidal/permeability-increasing protein. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:763-70.
41. 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;15:437-42.
42. 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;32:734-41.
43. Seibold F, Weber P, Klein R, Berg PA, Wiedmann KH. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1992;33:657-62.
44. Roozendaal C, Van Milligen de Wit AW, Haagsma EB, Horst G, Schwarze C, Peter HH, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis: defined specificities may be associated with distinct clinical features. *Am J Med*. 1998;105:393-9.
45. Wu YY, Hsu TC, Chen TY, Liu TC, Liu GY, Lee YJ, et al. Proteinase 3 and dihydrodilopamido dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol*. 2002;128:347-52.
46. 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;89:259-65.
47. Sediva A, Bartunkova J, Kolarova I, Hrusak O, Vavra V, Macek M Jr, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in children with cystic fibrosis. *J Autoimmun*. 1998;11:185-90.
48. Dorlochter L, Carlsson M, Olafsdottir EJ, Roksund OD, Rosendahl K, Fluge G. Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies and lung disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2004;3:179-83.
49. Carlsson M, Eriksson L, Pressler T, Kornfält R, Mared L, Meyer P, et al. Autoantibody response to BPI predict disease severity and outcome in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6:228-33.
50. Sediva A, Bartunkova J, Bartosova J, Jennette C, Falk RJ, Jethwa HS. Antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against bactericidal/permeability-increasing protein detected in children with cystic fibrosis inhibit neutrophil-mediated killing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbes Infect*. 2003;5:27-30.
51. Carlsson M, Eriksson L, Erwander I, Wieslander J, Segelmark M. *Pseudomonas*-induced lung damage in cystic fibrosis correlates to bactericidal-permeability increasing protein (BPI)-autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 Suppl 32:S95-100.
52. Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL, Merkel PA. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum*. 2000;43:226-31.
53. Cornely OA, Hauschild S, Weise C, Csernok E, Gross WL, Salzberger B, et al. Seroprevalence and disease association of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and antigens in HIV infection. *Infection*. 1999;27:92-6.
54. Schultz H, Csernok E, Herlyn K, Reichel PH, Moosig F, Cornely OA, et al. ANCA against bactericidal/permeability-increasing protein, azurocidin, calprotectin and defensins in rheumatic and infectious diseases: prevalence and clinical associations. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 Suppl 32:S117-20.
55. Habegger de Sorrentino A, Motta P, Illovich E, Sorrentino AP. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with symptomatic and asymptomatic HIV infection. *Medicina*. 1997;57:294-8.
56. Chaiamuay S, Heck LW. Antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis associated with *Mycobacterium avium intracellulare* infection. *J Rheumatol*. 2005;32:1610-2.
57. Pudifin DJ, Duursma J, Gathiram V, Jackson TF. Invasive amoebiasis is associated with the development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Clin Exp Immunol*. 1994;97:48-51.
58. Bosch X, Guilbert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet*. 2006;368:404-18.
59. Palsson R, Choi HK, Niles JL. Opportunistic infections are preceded by a rapid fall in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) titer in patients with ANCA associated vasculitis. *J Rheumatol*. 2002;29:505-10.
60. Dolman KM, Gans RO, Vervaert TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet*. 1993;342:651-2.
61. Kawachi Y, Nukaga H, Hoshino M, Iwata M, Otsuka F. ANCA-associated vasculitis and lupus-like syndrome caused by methimazole. *Clin Exp Dermatol*. 1995;20:345-7.
62. Gumà M, Salinas I, Reverter JL, Roca J, Valls-Roc M, Juan M, et al. Frequency of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' disease patients treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2141-6.
63. Gao Y, Chen M, Ye H, Guo XH, Zhao MH, Wang HY. The target antigens of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) induced by propylthiouracil. *Int Immunopharmacol*. 2007;7:55-60.
64. Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, Zoric S, Bukilica M. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R1072-81.
65. Wiik A. Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:191-2.
66. Nassberger L, Sjoholm AG, Jonsson H, Sturfelt G, Akesson A. Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. *Clin Exp Immunol*. 1990;81:380-3.
67. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother*. 2002;36:130-47.
68. Choi HK, Merkel PA, Niles JL. ANCA-positive vasculitis associated with allopurinol therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:743-4.
69. Trimarchi M, Nicolai P, Lombarda D, Facchetti F, Morais ML, Maroldi R, et al. Sinonasal osteocartilaginous necrosis in cocaine abusers: experience in 25 patients. *Am J Rhinol*. 2003;17:33-43.
70. Rowshani AT, Schot LJ, Berge JM. C-ANCA as a serological pitfall. *Lancet*. 2004;364:782.
71. Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, Morais ML, Manfredini C, Maroldi R, et al. Cocaine induce midline destructive lesions. *Medicine*. 2001;80:391-404.
72. Gendeh BS, Ferguson BJ, Johnson JT, Kapadia S. Progressive septal and palatal perforation secondary to intranasal cocaine abuse. *Med J Malaysia*. 1998;53:435-8.



73. Gregorini G, Ferioli A, Donato F, Tira P, Morassi L, Tardanico R, et al. Association between silica exposure and necrotizing crescentic glomerulonephritis with p-ANCA and anti-MPO antibodies: a hospital-based case-control study. *Adv Exp Med Biol.* 1993;336:435-40.
74. Pelclova D, Bartunkova J, Fenclova Z, Lebedova J, Hladikova M, Benakova H. Asbestos exposure and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity. *Arch Environ Health.* 2003;58:662-8.
75. Bartunkova J, Pelclova D, Fenclova Z, Sediva A, Lebedova J, Tesar V, et al. Exposure to silica and risk of ANCA-associated vasculitis. *Am J Ind Med.* 2006;49:569-76.
76. Mulloy KB. Silica exposure and systemic vasculitis. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1933-8.
77. Nakajima H, Miyazaki M, Imai N, Yokokawa T, Yamamoto S. A case of silicosis with MPO-ANCA-associated glomerulonephritis and alveolar hemorrhage. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2001;43:351-6.