

Fernández Domínguez, Luis*; Willisch Domínguez, Alfredo*

***Servicio de Reumatología**

DEFINICION:

Las enfermedades difusas del tejido conectivo o conectivopatías, constituyen un grupo heterogéneo de afecciones que se caracterizan por la alteraci3n del sistema inmune y pueden llegar a presentar simultáneamente , o lo largo de su evoluci3n, un espectro clínico muy variado, con multitud de signos y sntomas, y afectar a cualquier 3rgano de la economía.

MANIFESTACIONES CLNICAS Y DE LABORATORIO:

El paciente puede presentar ya al inicio sntomas propios y característicos de una enfermedad concreta, aunque en la mayoría de los casos la forma de inicio más frecuente es el hallazgo de una serie de datos clínicos y de laboratorio comunes a la mayoría de estas enfermedades. No obstante no todos los 3rganos ni tejidos van a estar implicados con la misma probabilidad, ni todos se van a afectar por igual en las diferentes enfermedades. Asimismo, de todo el espectro clínico que se puede observar en estos procesos, hay un grupo de manifestaciones clínicas que son más frecuentes y características, y que cuando se presentan son muy orientativas de estas enfermedades (**Tabla I**).

Tabla I. Manifestaciones clínicas orientativas de conectivopatía.

MANIFESTACIONES MUCOCUTANEAS

- Fotosensibilidad
- Aftas orales y/o genitales
- Esclerodactilia
- Eritema malar, en vespertino, heliotropo
- Paniculitis
- Púrpura palpable
- Xerostomía

MANIFESTACIONES ARTICULARES:

- Artralgias/artritis

MANIFESTACIONES OCULARES

- Queratoconjuntivitis seca
-
- Uveítis

MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

- Disfagia
- Dolor abdominal recidivante

MANIFESTACIONES PULMONARES

- Disnea/neumonitis intersticial
- Disnea/Hipertensi3n pulmonar idiopática

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

- Neutropenia
- Linfopenia
- Anemia hemolítica
- Trombopenia
- Trombosis sin factor de riesgo

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

- Polineuropatía

- Mononeuritis múltiple
- Meningitis recurrentes no infecciosas
- Cuadros vasculares no relacionados con arterioesclerosis
- Cuadros inflamatorios de etiología indeterminada
- Convulsiones
- Psicosis orgánica
- Demencia precoz

ALTERACIONES RENALES

- Proteinuria
- Microhematuria y/o cilindruria
- Alteraciones de la función renal

OTRAS

- Serosistis
 - Fiebre de origen desconocido (FOD)
 - Abortos de repetición
 - Vasculitis
 - Miopatía no filiada
 - Hepatopatía no filiada
-

De igual manera, aunque el laboratorio general puede estar ampliamente alterado, existen determinadas alteraciones más características de estos procesos (**Tabla II**):

Tabla II. Manifestaciones de laboratorio más frecuentes al inicio de una conectivopatía

Elevación de reactantes de fase aguda

Alteraciones hematológicas:

- Leucopenia y/o linfopenia,
- Anemia de proceso crónico,
- Anemia hemolítica,
- Trombopenia

Alteración de la función renal y/o sedimento

Alteración de la función hepática

Hipergammaglobulinemia policlonal

En ausencia de otra causa que lo justifique, estas manifestaciones clínicas y /o de laboratorio constituirán la base de la sospecha clínica inicial, y serán la base a partir de la cual solicitaremos la determinación de los diferentes autoanticuerpos. Síntomas como la poliartritis, cuadros polimiálgicos, vasculitis cutánea, anemia hemolítica etc. son muy sugerentes de enfermedad autoinmune, y hablamos entonces de "alta sospecha clínica". Por el contrario, otros como la fiebre de origen desconocido, las artromialgias, la elevación de VSG etc., son más inespecíficos, hablándose entonces de "baja sospecha clínica", aunque también deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial.

ORIENTACION DIAGNOSTICA DEL PACIENTE

1. ESTUDIO GENERAL BASICO:

El primer paso es realizar una historia clínica completa y un estudio de laboratorio general, con especial atención a los reactantes de fase aguda y/o citopenias, ya que generalmente, va a ser el espectro de las manifestaciones clínicas y el tipo de patrón de afectación articular lo que va a orientar y sustentar la sospecha diagnóstica.

El estudio inmunológico debe iniciarse tras un grado inicial de sospecha de proceso autoinmune, que viene dada en general por la presencia de un síntoma o alteración de laboratorio. Inicialmente, hay que realizar un estudio básico que permita detectar la presencia o ausencia de autoanticuerpos y/o de actividad autoinmunitaria.

Para poner en evidencia un sustrato autoinmune, es suficiente, en una primera fase, determinar:

- Anticuerpos antinucleares (ANA)
- Factor Reumatoide (FR)
- Complemento (C3, C4, CH50)

La determinación de estos tres parámetros es la combinación más eficaz tanto para la detección inicial como la confirmación de la sospecha o presencia de este tipo de enfermedades. Posteriormente, ante la positividad de los resultados o el mantenimiento de una alta sospecha clínica de conectivopatía, se podrán solicitar otros anticuerpos o pruebas de inmunología más específicas (**Figuras 1 y 2**)

Figura 1. Algoritmo de estudio ante la sospecha de EAS

ANA: Anticuerpos antinucleares, FR: Factor Reumatoide, ACA: Anticuerpos anticentrómero, ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, AAF: Anticuerpos antifosfolípido.

Figura 2. Algoritmo de utilización de los ANA para el diagnóstico de enfermedades autoinmunes.

LIF: Lupus inducido por fármacos, ESP: Esclerosis sistémica progresiva, EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo, SAF: Síndrome antifosfolípido

La técnica de detección más utilizada para detectar ANA es la inmunofluorescencia indirecta (IFI). Los distintos patrones que se obtienen se resumen en la **Tabla III**.

Tabla III. Patrones de fluorescencia de los AAN (IFI) y su correspondencia

HOMOGENEO O DIFUSO	Ac. contra desoxirribonucleoproteínas o Histonas (fenómeno LE).
HOMOGENEO CON REFUERZO PERIFERICO	Ac. anti DNAn
MOTEADO GRUESO	Ac. anti ENA
MOTEADO FINO	Ac. anticentrómero
NUCLEOLAR	Ac. frente a estructuras nucleolares
MIXTO	Combinación de varios patrones

Aunque los distintos patrones de tinción se han asociado con determinadas conectivopatías, hay que tener presente que el mismo anticuerpo puede presentarse con patrones de tinción diferentes en función del número de diluciones realizadas, por lo que la valoración clínica únicamente sobre la base del tipo de patrón de los ANA puede llevar a confusiones diagnósticas.

En la práctica clínica se suelen exigir valores superiores a 1/80, aunque valores iguales o superiores a 1/40 pueden considerarse como positivos. Su interpretación puede tener un significado distinto según la edad y el sexo del paciente, ya que la prevalencia de ANA en la población general aumenta con la edad. Hay que tener también en cuenta que en el contexto de infecciones víricas pueden encontrarse ANA positivos, habitualmente de forma transitoria y en valores bajos, aunque en determinadas infecciones crónicas (VIH, Hepatitis B y C, parvovirus B 19), se pueden detectar de forma persistente valores elevados de autoanticuerpos.

Para una correcta interpretación de los ANA, debemos tener siempre en cuenta que su presencia no se asocia con un espectro clínico determinado (salvo los ANA positivos en la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) que indican alto riesgo de desarrollo de uveítis). Los niveles de titulación tampoco tienen un significado específico, si bien títulos elevados sugieren mayor posibilidad de conectivopatía. Además, las variaciones en los títulos de ANA no están directamente relacionados con las variaciones en la actividad de la enfermedad, a excepción de los títulos de anti-DNAn, cuya elevación se relaciona con la actividad lúpica y un mayor riesgo de nefropatía

Los tipos de anticuerpos que se encuentran en enfermedades autoinmunes son múltiples y variados. Sin embargo, no podemos interpretar los resultados de una forma aislada, sin tener en cuenta la clínica del paciente, ya que va a ser la suma de ambos lo que nos dará el grado de

orientación diagnóstica. La determinación de los diferentes anticuerpos, una vez obtenida la sospecha clínica, aumentará las probabilidades diagnósticas a favor de una determinada enfermedad.

2. ESTUDIO DIRIGIDO A UNA CONECTIVOPATIA ESPECIFICA:

La estrecha asociación de algunos anticuerpos con una enfermedad específica ha dado origen a la denominación de “marcadores serológicos”, y su presencia permite emitir un diagnóstico de sospecha de una conectivopatía determinada, aún en ausencia de otros criterios clínicos o de laboratorio (**Figura 2**)

1. Anticuerpos anti-DNA nativo : Son específicos del LES, constituyendo uno de los criterios diagnósticos del mismo. Su incremento puede indicar mayor actividad de la enfermedad y mayor riesgo de nefritis y afectación del SNC.
2. Anticuerpos anti-DNA de cadena sencilla: Pueden aparecer el Lupus inducido por fármacos y en otras enfermedades como la AR, el Síndrome de Sjögren, las infecciones crónicas, hepatopatías crónicas, e incluso en adultos sanos. Aumenta su incidencia con la edad.
3. Anticuerpos antihistonas: Los anticuerpos contra el complejo H2A-H2B o H3-H4 se detectan en un 50% de LES y en un 95% de LES secundario a fármacos.

Anticuerpos anti-ENA: Son anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares solubles (patrón moteado en la inmunofluorescencia indirecta). Los más importantes son:

- Anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB): Frecuentes en el suero de pacientes con Síndrome de Sjögren Primario o LES. Pueden verse también el lupus neonatal, lupus cutáneo subagudo, lupus asociado a déficit de complemento y lupus ANA negativo.

- Anticuerpos anti-Sm: son específicos de LES. Sus títulos sufren pocas modificaciones durante el curso de la enfermedad y se relacionan con una mayor incidencia de manifestaciones neurológicas y renales.

- Anticuerpos anti-U1-RNP: Son característicos de la EMTC, aunque se pueden presentar en LES (aproximadamente un 40%) y en algunas otras conectivopatías.

5. Los anticuerpos anti-sintetasa se detectan en el 20-35% de los pacientes con polimiositis y se asocian a enfermedad intersticial pulmonar, artritis, fenómeno de Raynaud , fiebre y “manos de mecánico”.
6. Los anticuerpos antitopoisomerasa I (anti-Scl70) son característicos de la esclerosis sistémica cutánea difusa. Los anticuerpos anti-centrómero son característicos de la esclerodermia cutánea limitada.
7. Los anticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados son muy específicos de Artritis Reumatoide (96-99%). Los pacientes con estos anticuerpos presentan una enfermedad más grave, con nódulos reumatoides, AAN y FR.
8. Los anticuerpos antifosfolípido son característicos del síndrome antifosfolípido

Tabla IV: Especificidades en función de la sospecha de una colagenosis.

ENFERMEDADES	AC. RELACIONADOS
Artritis Reumatoide	FR, PCC
LES	Anti DNAn, anti-ENA (Sm, Ro, La, RNP)
LES inducido por fármacos	Antihistonas (H2A-H2B)
Síndrome de Sjögren	Anti-ENA (Ro, La)
Esclerodermia	Anti-ENA (Scl 70), anticentrómero
DPM	Anti-ENA (Jo-1)
EMTC	Anti-U1-RNP
Antifosfolípido	Anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti β 2-GPI
Vasculitis necrotizante	ANCA
Síndrome de Goodpasture	Anti-MBG

MONITORIZACION CLINICA Y TERAPEUTICA:

En el seguimiento clínico del paciente, una vez realizado el diagnóstico de sospecha o certeza, hay unos parámetros que no será necesario volver a determinar frecuentemente y otros que tendrán una utilidad como marcadores de actividad de la enfermedad o como marcadores de reactivación clínica (**Tabla VI**).

Tabla VI. Utilidad del laboratorio en el control y seguimiento de las enfermedades autoinmunes

PARAMETROS SIN UTILIDAD EN EL SEGUIMIENTO	PARAMETROS UTILES EN EL SEGUIMIENTO
ANA	Anti-DNAn
FR	Ac.Anticromatina
Anti-ENA	C3 y C4
Anticentrómero	ANCA
AAF	Crioglobulinas
PCC	VSG, PCR Hemograma Función renal

SITUACIONES ESPECIALES:**1. SOSPECHA DE CONECTIVOPATIA CON ESTUDIO INMUNOLOGICO NEGATIVO:**

Una vez realizado el estudio general básico si se obtiene un resultado negativo debemos revalorar síntomas y posibles alteraciones del laboratorio general. La anamnesis dirigida y la exploración física siguen teniendo un papel fundamental en la orientación inicial del paciente (**Fig. 1**)

- Si el grado de sospecha de conectivopatía es bajo, se puede dar por finalizado el estudio y valorar otros diagnósticos.
- En el caso de ANA negativos, pero con alta sospecha de conectivopatía, se procederá a tratar de identificar específicamente los diferentes autoanticuerpos englobados dentro de los ANA

2. ACTITUD ANTE EL HALLAZGO DE UN ANTICUERPO POSITIVO:

Si en un estudio rutinario sin sospecha inicial de conectivopatía aparece algún autoanticuerpo positivo, nos puede proporcionar confusión y llevar a conclusiones erróneas más que proporcionarnos una ayuda en el estudio del paciente.

Por lo general, estos hallazgos suelen hacer referencia fundamentalmente a la positividad de los ANA, FR o crioglobulinas, que hay que recordar que pueden observarse en patologías distintas de las enfermedades autoinmunes. En el caso de los ANA, el estudio de las especificidades suele ser negativo.

Sin embargo, el hallazgo de otros anticuerpos ya tienen un significado diferente: La presencia de anti-DNAn y anti-ENA, de ANCA y de AAF ya debe obligarnos a descartar la existencia de enfermedades específicas antes de considerarlos un falso positivo.

Si esta situación se presenta durante el estudio de un proceso no filiado (por ejemplo un paciente con síndrome general o con fiebre de origen desconocido), el diagnóstico diferencial en estos casos suele incluir los procesos infecciosos, neoplásicos y sistémicos, todas patologías que pueden cursar con ANA, FR o crioglobulinas positivos. La valoración debe realizarse junto con la clínica y otros datos de laboratorio o estudios complementarios.

Si el hallazgo se produce de manera casual, en una persona aparentemente sana (controles de empresa, analítica rutinaria...), la principal recomendación sería (**Figura 3**) realizar una anamnesis dirigida para aquellos síntomas más comunes en las enfermedades sistémicas, confirmar la existencia de otras alteraciones en el laboratorio general y repetir la determinación del anticuerpo hallado al cabo de 2-3 meses

Figura 3. Protocolo de actuación clínica ante el hallazgo casual de un anticuerpo positivo:**3. EL LABORATORIO DE INMUNOLOGIA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA:**

La presencia de ANA es un hallazgo común en muchas enfermedades autoinmunes, pero también pueden aparecer en enfermedades de otro origen e incluso tras el uso de ciertos fármacos. Se ha constatado que los individuos de edad avanzada "sanos" no presentan una prevalencia mucho mayor de resultados positivos en la determinación de pruebas inmunológicas que el grupo control joven. Son los pacientes con enfermedades crónicas diferentes a las autoinmunes, como la diabetes, la hipertensión arterial o la enfermedad vascular cerebral, los que pueden presentar una prevalencia mayor de resultados positivos en relación con los ANA y el FR. El resto de anticuerpos, como los ENA y los anti_DNA, no suelen presentar falsos positivos en relación con la edad, por lo que su presencia debe hacer sospechar la existencia de una conectivopatía asociada.

A modo de resumen:

1. La detección de ANA es poco útil si el paciente no presenta síntomas o signos sugerentes de enfermedad autoinmune, pues su presencia indica la existencia de una respuesta inmunológica, pero no necesariamente una enfermedad.
2. De entre todos los ANA, sólo unos pocos tienen significado diagnóstico. Se consideran marcadores de enfermedad los anti-DNA y anti-Sm en el LES, los anti-Scl70 en la esclerosis sistémica difusa y los anti-Jo1 en la polimiositis.
3. Cuando existe un alto índice de sospecha de conectivopatía y obtenemos un resultado de ANA negativo (IFI), debemos ampliar el estudio inmunológico buscando otros ENA.

BIBLIOGRAFIA:

1. Pallarés-Ferreres L. Paciente con anticuerpos antinucleares positivos. JANO 2007; 1663: 37-40
2. Gardner GC, Kadel NJ. Ordering and interpreting rheumatologic laboratory tests. J. Acad Orthop Surg 2003; 11: 60-67.
3. Sánchez Atrio AI, Pérez Gómez A, Turrión Nieves AI y cols. Indicaciones e interpretaciones de los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos no órgano-específicos. Medicine 2005; 9 (34): 2261-2264.
4. Muro Y. Antinuclear antibodies. Autoimmunity 2005; 38: 3-9
5. Robles Merhuenda A, Ramos-Casals M. Significado clínico de los anticuerpos antinucleares. JANO 2005; 1578: 85-90.
6. Pallarés Ferreres L, Juliá Benique RM, Esteban Marcos E, Rascón Rico J. Orientación diagnóstica basada en la clínica y el laboratorio. En: Enfermedades Autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Masson SA. 2005: 45-59.
7. Sanz I. Evaluación del paciente con anticuerpos antinucleares positivos. En: Pascual E, Rodríguez Valverde V, Carbonell J, Gómez-Reino J. editores. Tratado de Reumatología. Arán Eds. 1998; 399-410.