

Notas para el uso de este libro

Esta guía para el diagnóstico serológico de las enfermedades autoinmunes específicas de órgano consiste en dos secciones organizadas alfabéticamente. La primera trata de los autoanticuerpos y la segunda de las enfermedades autoinmunes o potencialmente autoinmunes así como de los síntomas relacionados con cada una de estas enfermedades. Las referencias cruzadas (marcadas con ➤) permiten una rápida y fácil búsqueda (desde el síntoma a la enfermedad y desde la enfermedad a los autoanticuerpos relevantes). La flecha oscura (➤) remite a un capítulo relevante del libro “Autoanticuerpos en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas – Guía Diagnóstica”.

A causa de la diversidad de materias, los autores decidieron no incluir las referencias completas de la literatura. Solamente en algunos casos se menciona el primer autor de alguna publicación importante actual o histórica. Los artículos o revisiones originales así como resultados y experiencias utilizados como fuente para esta guía pueden ser solicitados a los autores.

Nota del traductor: las abreviaciones contenidas en este libro se han mantenido en su versión original en inglés.

Introducción

Autoanticuerpos – Definición y Características

Los autoanticuerpos, en cuanto a su especificidad, inducción, eficacia y significado clínico, son un grupo muy heterogéneo de inmunoglobulinas:

- Los autoanticuerpos están dirigidos contra antígenos propios (autoantígenos). Las dianas de los autoanticuerpos pueden ser proteínas (p. ej. enzimas intracelulares, receptores, proteínas estructurales), glicoproteínas (p. ej. $\beta 2$ glicoproteína I), ácidos nucleicos (p. ej. dsDNA, tRNA), complejos proteína – ácido nucleico (p. ej. nucleosomas), fosfolípidos (p. ej. cardiolipina) o glucolípidos (glucoesfingolípidos, p. ej. gangliósidos).
- Los autoanticuerpos se determinan en suero y en algunos casos también en otros fluidos corporales (p. ej. fluido cerebroespinal o sinovial). Dependiendo de la estructura reconocida también pueden encontrarse ligados al tejido (p. ej. autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes ampollas).
- Los autoanticuerpos pueden ser inducidos a través del contacto específico con el antígeno (autoanticuerpos no naturales o patogénicos) o estar presentes en el repertorio natural sin haber sido inducidos (autoanticuerpos naturales). Mientras que los autoanticuerpos naturales tienen un rol fisiológico (esto es, primera defensa frente a infecciones, regulación inmunológica), los autoanticuerpos no naturales pueden tener un efecto patológico (p. ej. bloqueando o estimulando receptores).
- Sin tener en cuenta el efecto patogénico que puedan producir, un gran número de autoanticuerpos no naturales poseen un elevado significado diagnóstico. Pueden presentar una prevalencia y un título significativamente mayor en los grupos de enfermos en comparación a los encontrados en los grupos control de la misma localidad, edad y sexo. El título de los autoanticuerpos patogénicos a menudo correlaciona con la actividad de la enfermedad.

En las enfermedades autoinmunes específicas de órgano, los autoanticuerpos relevantes desde el punto de vista diagnóstico predominantemente están dirigidos contra autoantígenos presentes en el órgano al cual se dirigen (p. ej. autoanticuerpos contra el receptor TSH en la enfermedad de Graves). Los autoanticuerpos clínicamente relevantes en las enfermedades autoinmunes específicas de órgano son casi siempre del tipo IgG, y raramente del tipo IgA (p. ej. en las enfermedades autoinmunes intestinales) o IgM (p. ej. en anemia hemolítica autoinmune).

Autoanticuerpos en el Diagnóstico de Enfermedades Autoinmunes

Alrededor del 5 % de la población de los países industrializados padece una enfermedad autoinmune. Las enfermedades autoinmunes específicas de órgano más comunes son del grupo de las enfermedades autoinmunes tiroideas, seguidas de las enteropatías sensibles a gluten (enfermedad celíaca) y de las enfermedades autoinmunes hepáticas. La prevalencia del resto de enfermedades autoinmunes específicas de órgano es comparativamente menor. Dado que los procesos autoinmunes pueden afectar a prácticamente todos los órganos, la posibilidad de una enfermedad autoinmune específica de órgano debería ser tomada en cuenta en todos los casos de inflamación idiopática o de disfunción de cualquier tipo y ubicación. La determinación de los autoanticuerpos a menudo indica el camino a seguir para el diagnóstico de tales enfermedades.

En la mayoría de entidades autoinmunes descritas hasta ahora se pueden detectar autoanticuerpos altamente específicos de enfermedad. Esto es cierto incluso para aquellas enfermedades que son predominantemente mediadas por células (linfocitos T autorreactivos; p. ej. diabetes mellitus tipo I). El número de nuevos autoanticuerpos descritos con potencial diagnóstico y/o significado patogénico probado en las enfermedades autoinmunes específicas de órgano está en crecimiento. Se ha realizado un considerable progreso también en el desarrollo y optimización de los métodos de detección de los autoanticuerpos. Por consiguiente, la determinación de autoanticuerpos es cada vez más solicitada en la rutina del diagnóstico en el laboratorio. La detección y el diagnóstico diferencial de las enfermedades neurológicas se han beneficiado considerablemente de los conocimientos y desarrollos en este área en los últimos años.

La neuromielitis óptica, por ejemplo, puede diferenciarse como una entidad separada de la esclerosis múltiple gracias al descubrimiento de los anticuerpos anti-acuaporina 4. Cada vez más enfermedades anteriormente consideradas idiopáticas pueden ser ahora clasificadas de etiología autoinmune, gracias al descubrimiento de nuevos autoanticuerpos específicos de la enfermedad. A su vez, no es extraño

descubrir que una enfermedad en particular tiene un espectro clínico mucho más amplio (p. ej. la enfermedad celíaca, enfermedades asociadas a la GAD y gangliósidos) o que es mucho más frecuente de lo que se había pensado (p. ej. encefalopatías autoinmunes).

Parte 1

Autoanticuerpos en enfermedades autoinmunes específicas de órgano

AMA (anticuerpos antimitocondriales)

Autoantígeno

Proteínas de la membrana mitocondrial interna y externa, variables, pero definidas bioquímicamente en su mayoría. En base a la intensidad y distribución de la fluorescencia en secciones de riñón de rata, se pueden diferenciar hasta 10 subtipos de AMA (Storch 1982). En una segunda clasificación (Berg y Klein, 1995) fueron diferenciados 9 subtipos (ver Tabla 1), donde del AMA-1 al AMA-6 coincidieron con la clasificación descrita por Storch. Los más relevantes a la práctica son aquellos AMA encontrados en cirrosis biliar primaria (PBC) (ver ➤ AMA-M2, ➤ AMA-M4, ➤ AMA-M8, ➤ AMA-M9).

Métodos de detección

- Inmunofluorescencia indirecta en secciones criostáticas de riñón, estómago e hígado de roedor. El patrón de inmunofluorescencia se caracteriza por una tinción granular citoplasmática de los hepatocitos, túbulos proximales y distales del riñón, así como de las células parietales del estómago (Fig. 1a–c).
- Inmunoanálisis específicos con proteínas nativas o recombinantes para la determinación de los AMA PBC-típicos (ver ➤ AMA-M2, ➤ AMA-M4, ➤ AMA-M8, ➤ AMA-M9).

Significado clínico

- Los AMA son detectables mediante inmunofluorescencia indirecta sobre secciones criostáticas de órganos de rata, y se pueden asociar a varias enfermedades según su especificidad (ver Tabla 1). La mayoría de las veces, los anticuerpos encontrados son los ➤ AMA-M2, específicos de ➤ cirrosis biliar primaria (PBC). Por lo tanto, la inmunofluorescencia indirecta sobre secciones criostáticas de órganos de rata es aún útil para el cribado de pacientes con sospecha de PBC, especialmente porque este método también puede detectar otros autoanticuerpos relevantes para el diagnóstico de otras enfermedades hepáticas autoinmunes (➤ anticuerpos anti-LKM, ➤ anti-LC1, ➤ SMA).
- Con la excepción de AMA-M7, los AMA no asociados a PBC no tienen, hasta el momento, ninguna relevancia clínica.

Tabla 1. Subtipos de anticuerpos antimitocondriales.

Sub-tipo de AMA	Autoantígeno	Localización en la membrana mitocondrial	Asociación clínica
M1	Cardiolipina	Interna	Sífilis, APS
M2	Complejo de la ácido α -ceto deshidrogenasa	Interna	PBC
M3	?	Externa	DIL
M4	Asociada a la sulfito oxidasa; subunidad E1 de la piruvato deshidrogenasa	Externa	PBC
M5	?	Interna y Externa	Enfermedades del tejido conectivo, APS, AIHA
M6	Monoaminoxidasa B	Externa	Hepatitis (inducida por iproniazida)
M7	Sarcosina deshidrogenasa	Interna	Miocarditis, cardiomiopatías
M8	?	Externa	PBC
M9	Glucogeno fosforilasa	Externa	PBC

Abreviaciones: APS: síndrome antifosfolípido; AIHA: anemia hemolítica autoinmune; PBC: cirrosis biliar primaria; DIL: lupus eritematoso inducido por medicamentos

Indicaciones

- 1. Sospecha de cirrosis biliar primaria
- 2. Sospecha de un síndrome de solapamiento entre PBC y hepatitis autoinmune

AMA-M2

Anticuerpos antimitocondriales del subtipo M2.

Autoantígeno

Los AMA-M2 se dirigen contra proteínas del complejo ácido α -ceto deshidrogenasa. Los antígenos diana centrales de estos complejos son:

- Piruvato deshidrogenasa (PDH),
- Deshidrogenasa de ceto ácidos de cadenas laterales ramificadas (BCKD), también conocida como complejo deshidrogenasa de oxo-ácido de cadena ramificada (BCOADC),
- α-ceto glutarato deshidrogenasa (KGD), también conocida como complejo de la 2-oxo-ácido-glutarato deshidrogenasa (OADC, OGDC).

Cada uno de estos antígenos se compone de tres subunidades (E1, E2, E3) siendo la subunidad E2 el epítipo inmunodominante en todos los casos. El antígeno principal de PBC es el PDH-E2. Los autoantígenos de AMA-M2 están resumidos en la Tabla 2.

Tabla 2. Autoantígenos de AMA-M2 y su respectiva clasificación en el complejo M2 (según Gershwin 1991 y Strassburg 2004).

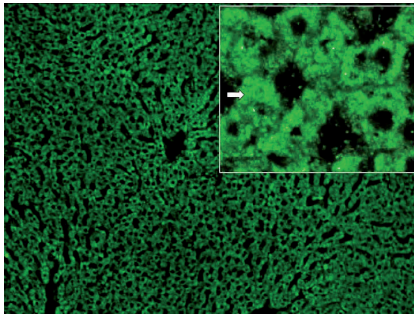
	Peso mole- cular (kDa)	Prevalencia	Cla- sifi- cación M
PDH			
PDH-E2 (dihidrolipoamida S-acetil transferasa)	74	95 %	M2a
PDH-E1α (piruvato deshidrogenasa E1α)	41	41-66 %	M2d
PDH-E1β (piruvato deshidrogenasa E1β)	36	2-7 %	M2e
Proteína de unión a E3 (proteína X, proteína de unión a dihidrolipoamida deshidrogenasa)	55	95 %	M2b
BCKD			
BCKD-E2 (aciltransferasa)	55	53-55 %	M2c
BCKD-E1α (2-oxoisovalerato deshidrogenasa E1α)	46	?	
BCKD - E2β (2-oxoisovalerato deshidrogenasa E1β)	38	?	
KGD			
KGD-E2 (succinil transferasa)	48	39-88 %	M2c
KGD-E1 (cetoglutarato descarboxilasa)	113	Baja	M2c
KGD-E3 (lipoamida deshidrogenasa)	55	38 %	

Métodos de detección

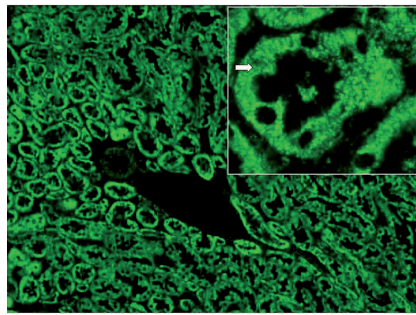
- El cribado de AMA-M2 se realiza normalmente mediante inmunofluorescencia indirecta sobre secciones criostáticas de riñón, estómago e hígado de rata.

Normalmente se observa un patrón granular citoplasmático de las células epiteliales tubulares (riñón), de las células parietales (estómago) y de los hepatocitos (hígado). Los túbulos distales, el asa de Henle y las células parietales muestran una tinción más fuerte que los túbulos proximales y los hepatocitos (Figs. 1a-c).

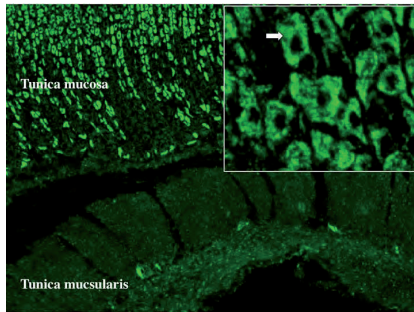
- Inmunofluorescencia indirecta en células HEp2. El patrón de inmunofluorescencia muestra fluorescencia granular gruesa en forma de red en el citoplasma (Fig. 1d).



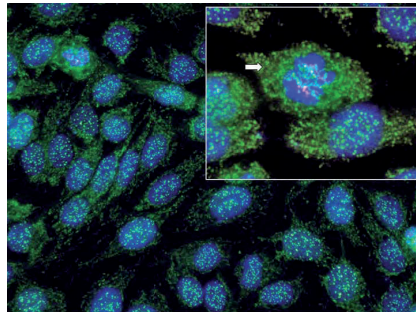
(a) hígado de rata



(b) riñón de rata



(c) estómago de rata



(d) células HEp-2

Figura 1. Patrones de inmunofluorescencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) de pacientes con cirrosis biliar primaria (PBC): fluorescencia granular en los hepatocitos (a), túbulos renales (b) y células parietales del estómago (c) en secciones criostáticas de órganos de rata, así como tinción filamentosos fina granular del citoplasma en células HEp-2 (d); los centrómeros de las células HEp-2 están también teñidos a causa de la presencia de anticuerpos anti-centrómero en este suero (la cromatina está contrateñida con DAPI).

Nota: La típica fluorescencia citoplasmática puede estar enmascarada por otros anticuerpos anti-citoplasma.

- Enzimoimmunoanálisis utilizando PDH nativa. Es el método más utilizado a pesar de que no detecta todos los AMA específicos de PBC.
- Enzimoimmunoanálisis con proteínas recombinantes de PDH-E2, BCOADC-E2 y OGDC-E2. Este ELISA presenta un 12 % más sensibilidad que los utilizados previamente usando PDH (Norman 2006).
- Inmunoanálisis basados en partículas con proteínas recombinantes de PDH-E2, BCOADC-E2 y OGDC-E2.
- Inmunoanálisis lineal con PDH nativa o recombinante.
- Western blot con fracciones purificadas del antígeno (raramente utilizado y no recomendado para diagnóstico de rutina).
- Reacción de unión al complemento con fracciones de antígeno purificadas (raramente utilizado).

Nota: ¡Resultados accidentales de fluorescencia típica mitocondrial durante el cribado de ANA con células HEp2 (ver Fig. 1d) normalmente indican presencia de AMA-M2. Dado que los síntomas reumáticos pueden preceder a la manifestación de PBC, en estos casos la determinación de AMA-M2 puede permitir el diagnóstico precoz y el tratamiento de PBC!

Significado clínico

- Los AMA-M2 son anticuerpos marcadores de PBC y son detectables en el 90–95 % de los casos. Se encuentran entre los tres criterios diagnósticos para PBC.
- A pesar de que son altamente específicos para PBC, los AMA-M2 también pueden detectarse en pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas crónicas. Se cree que estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar PBC además de la enfermedad subyacente. Particularmente, en la variedad CREST de la esclerosis sistémica positiva para AMA-M2 hay un alto riesgo de desarrollo de PBC (Fregeau 1988; Zurgil 1992). En pacientes con SLE, la presencia de AMA-M2 está significativamente asociada con ➤ incremento de la aminotransferasa (Li 2006).
- Los AMA-M2 se detectan en el 3–6 % de pacientes de hepatitis autoinmune tipo I (AIH). Normalmente, se trata de casos de ➤ síndromes de solapamiento PBC/AIH.
- Los AMA pueden ser predictivos. Pueden aparecer años antes de los primeros síntomas de PBC. Los individuos con niveles altos y persistentes de anticuerpos AMA-M2 tienen un alto riesgo de desarrollar PBC. Estudios prospectivos muestran que el 76 % de pacientes AMA-M2 positivos asin-

tomáticos son diagnosticados de PBC después de un periodo de observación de entre 11 y 24 años (Metcalf 1996).

- Tras un trasplante de hígado, los AMA-M2 persisten.

Indicaciones

1. Sospecha de cirrosis biliar primaria.
2. Sospecha de síndrome de solapamiento entre PBC y hepatitis autoinmune.
3. Pacientes de esclerosis sistémica (escleroderma), ya que tienen un riesgo elevado de desarrollar PBC (Normal 2009).

AMA-M4

Anticuerpos antimitocondriales del subtipo 4.

Autoantígeno

El autoantígeno de los AMA-M4 no ha sido claramente identificado hasta ahora. Como posibles autoantígenos se ha apuntado tanto a la sulfito oxidasa como a las subunidades E1 y E2 de la piruvato deshidrogenasa (PDH) (Klein 1991; Brunn 1995; Berg 2006).

Métodos de detección

- Enzimoinmunoanálisis con antígenos nativos.
- Reacción de unión al complemento con fracciones de antígeno purificado (método raramente utilizado).

Nota: Los AMA-M4 no son detectables por Western blot o inmunofluorescencia indirecta. Los métodos que utilizan sulfito oxidasa recombinante no son específicos de AMA-M4.

Significado clínico

- Los anticuerpos AMA-M4 se encuentran en ~ 50 % de los pacientes ➤ con cirrosis biliar primaria (PBC). Sin embargo siempre van acompañados de la presencia de AMA-M2, así que su valor diagnóstico es limitado.
- El rol de los AMA-M4 como marcador de pronóstico desfavorable es controvertido en la literatura. Se ha demostrado que el 97 % de los pacientes con

AMA-M4 y/o AMA-M8 y/o AMA-M2 tienen PBC progresiva (Klein 1991). Estos resultados no han podido ser demostrados por otros grupos.

- Los anticuerpos anti-sulfito oxidasa detectables en pacientes con colangitis esclerosante primaria (PSC) y otras enfermedades no se corresponden con los AMA-M4 en PBC (Preuß 2007).

Indicaciones

Dada la coexistencia con AMA-M2, y debido a los resultados inconsistentes con respecto al significado pronóstico, no existe actualmente ningún tipo de indicación para la determinación de AMA-M4.

AMA-M8

Anticuerpos antimitocondriales del subtipo 8.

Autoantígeno

Antígenos de la membrana mitocondrial externa. La identidad bioquímica está aún sin determinar.

Métodos de detección

- Enzimoimmunoanálisis con antígenos nativos.
- Reacción de unión al complemento con fracciones purificadas del antígeno (método raramente utilizado).

Nota: Los AMA-M8 no son detectables por Western blot o inmunofluorescencia indirecta.

Significado clínico

- Los AMA-M8 se encuentran en el ~ 50 % de los pacientes con ➤ cirrosis biliar primaria. Sin embargo siempre van acompañados de la presencia de AMA-M2, así que su valor diagnóstico es limitado.
- El rol de los AMA-M8 como marcador de pronóstico desfavorable es controvertido en la literatura. Se ha demostrado que el 97 % de los pacientes con AMA-M4 y/o AMA-M8 y/o AMA-M2 tienen PBC progresiva (Klein 1991). Estos resultados no han podido ser demostrados por otros grupos.

Indicaciones

Dada la coexistencia con AMA-M2, y debido a los resultados inconsistentes con respecto al significado pronóstico, no existe actualmente ningún tipo de indicación para la determinación de AMA-M8.

AMA-M9

Anticuerpos antimitocondriales del subtipo 9.

Autoantígeno

La glucógeno fosforilasa, con un peso molecular de 98 kDa, ha sido identificada como el autoantígeno de los anticuerpos AMA-M9.

Métodos de detección

- Enzimoinmunoanálisis con proteína purificada.
- Western blot con fracciones purificadas de M9 provenientes de mitocondrias de hígado de rata.

Significado clínico

- Los AMA-M9 son detectables en el $\sim 37\%$ de los pacientes ➤ AMA-M2 positivos con ➤ cirrosis biliar primaria (PBC), así como en el 82 % de pacientes con PBC AMA-M2 negativos. Sin embargo, los AMA-M9 presentes en la mayoría de pacientes AMA-M2 negativos, y en el 33 % de los casos con AMA-M2 positivos son del tipo IgM (Klein 1988).
- Los AMA-M9 parecen indicar una buena prognosis de la PBC (Klein 1991), a pesar de estos resultados no han podido ser validados por otros grupos.
- De manera similar, la discusión acerca de la relevancia de los AMA-M9 como marcadores tempranos para PBC es controvertida en la literatura.

Indicaciones

Ninguna en el presente, dados los resultados controvertidos. Son necesarios más estudios para evaluar el significado clínico de estos autoanticuerpos.

ANCA atípico

Ver ➤ P-ANCA, ➤ X-ANCA

ANNA-1

Anticuerpos anti-núcleos neuronales tipo 1. Ver ➤ anticuerpos anti-Hu.

ANNA-2

Anticuerpos anti-núcleos neuronales tipo 2. Ver ➤ anticuerpos anti-Ri.

ANNA-3

Anticuerpos anti-núcleos neuronales tipo 3 (autoanticuerpos paraneoplásicos contra los antígenos del núcleo de células neuronales, tipo 3).

Autoantígeno

Se ha identificado como posible autoantígeno una proteína del cerebro de 170 kDa y de función desconocida.

Métodos de detección

- Inmunofluorescencia indirecta (IIF) con secciones criostáticas de cerebelo de mono. Los ANNA-3 muestran una tinción homogénea característica, especialmente en las células de Purkinje, escasa en los nucléolos, y una fluorescencia débil en las neuronas. Los anticuerpos ANNA-3 no reaccionan contra el plexo mientérico pero muestran una tinción discreta del glomérulo renal.
- Western blot (WB) con antígenos de cerebelo.

Nota: Títulos elevados de ANA (patrón homogéneo) puede parecerse al marcaje de ANNA-3. Contrariamente, los ANA y otros autoanticuerpos pueden enmascarar a los ANNA-3, los cuales se encuentran normalmente en títulos elevados y son predominantemente de clase IgG. Ver ➤ anticuerpos anti-ONA.

Significado clínico

- Los ANNA-3 son ➤ anticuerpos anti-ONA raramente detectados y son marcadores diagnósticos para ➤ enfermedades neurológicas paraneoplásicas. Sin embargo no son específicos de ninguna enfermedad paraneoplásica en particular.
- Los síntomas neurológicos de los pacientes positivos para ANNA-3 son variados y normalmente multifocales. El espectro clínico varía desde ➤ neuropatía sensorial sub-aguda, ➤ degeneración cerebelosa paraneoplásica (➤ ataxia cerebelosa), mielopatía a ➤ encefalitis límbica.
- Los ANNA-3 se asocian a carcinoma pulmonar de las células pequeñas y adenocarcinoma.
- Los ANNA-3 se encuentran ocasionalmente en pacientes sin tumores (9 %).
- En el ~ 30 % de los paciente positivos para ANNA-3 se pueden encontrar otros anticuerpos anti-ONA (➤ anticuerpos anti-CV2/CRMP5 en el 20 %, ➤ anticuerpos anti-Hu en el 10 %).
- A causa de la alta especificidad de los anticuerpos ANNA-3 para las enfermedades neurológicas paraneoplásicas el cribado intensivo para la búsqueda de posibles tumores es esencial, en particular para carcinoma pulmonar de células pequeñas y adenocarcinoma. En los casos en que este cribado fracase, se recomienda un seguimiento exhaustivo pues la presencia de un tumor no puede ser excluida.

Indicaciones

1. Sospecha de enfermedades neurológicas paraneoplásicas
2. Pacientes con neuropatías de etiología desconocida, particularmente neuropatía sensorial, ataxia cerebelosa, mielopatía o encefalitis límbica.

Anticuerpos anti-17 α -hidroxilasa

La 17 α -hidroxilasa es el antígeno diana principal de los anticuerpos dirigidos contra las células productoras de esteroides (➤ anticuerpos anti-células productoras de esteroides).

Anticuerpos anti-21-hidroxilasa

La 21-hidroxilasa es el antígeno diana de los ➤ anticuerpos anti-corteza adrenal.

Anticuerpos anti-AADC

Mirar ➤ anticuerpos anti-L-aminoácido aromático descarboxilasa.

Anticuerpos anti-actina

Autoantígeno

La actina es un componente de los microfilamentos del músculo liso, y una de las estructuras diana de los anticuerpos contra células del músculo liso (➤ SMA). La F-actina polimérica, con un peso molecular de 41 kDa, ha sido identificada como el antígeno más relevante en el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Métodos de detección

- Inmunofluorescencia indirecta en secciones criostáticas de estómago, riñón e hígado de rata. La imagen típica de la inmunofluorescencia muestra la tinción del estrato muscular liso del estómago y de los vasos sanguíneos así como de los septos de las células interparietales del estómago. Según el autoantígeno diana reconocido, pueden verse marcadas numerosas estructuras distintas.
- Inmunofluorescencia indirecta sobre células HEP2 o fibroblastos. La imagen típica de inmunofluorescencia muestra tinción de las fibras del citoesqueleto.

Nota: La detección de los anticuerpos anti-actina en secciones de tejido de roedor es más sensible que la detección en células HEP2.

- Enzimoimmunoanálisis con F-actina
- Inmunoanálisis lineal con F-actina

Nota: Según el informe consenso de la organización *International Autoimmune Hepatitis Group*, la inmunofluorescencia indirecta en secciones de distintos órganos de roedor (riñón, estómago, hígado) es el método elegido para la detección de autoanticuerpos relevantes en la hepatitis autoinmune (AIH) (Vergani 2004). Para evaluar el valor diagnóstico de los anticuerpos anti-F-actina detectados mediante las técnicas basadas en enzimoimmunoanálisis o en inmunoanálisis lineal (LIA) son necesarios estudios más extensos. Hasta ahora los inmunoanálisis disponibles comercialmente (ELISA, LIA)

para la detección de anticuerpos anti-actina han mostrado unas especificidades demasiado bajas para ser útiles en el diagnóstico de AIH.

Significado clínico

- La elevada concentración (título) de anticuerpos anti-actina es altamente específica de ➤ hepatitis autoinmune (AIH) tipo 1. La sensibilidad varía del 52 al 85 %, aunque también se han detectado (normalmente en títulos bajos) anticuerpos anti-actina en individuos sanos (3–18 %), en cirrosis biliar primaria (PBC) (22 %), hepatitis C (7 %), enfermedades del tejido conectivo y celiaquía (anticuerpos IgA).
- En aproximadamente el 19 % de pacientes positivos para ➤ SMA no se detectan anticuerpos anti-actina.
- Los pacientes con anticuerpos anti-actina presentan un debut temprano en la enfermedad así como una prognosis más severa que los pacientes con anticuerpos anti-actina negativos y positivos para ➤ anticuerpos antinucleares (ANA).

Indicaciones

1. Sospecha de hepatitis autoinmune tipo 1.
2. Diagnóstico diferencial de hepatitis autoinmune.

Anticuerpos anti-acuaporina 4

Autoantígeno

La acuaporina 4 (AQP4) es una proteína transmembrana de tipo III con un peso molecular de 45 kDa, que regula el transporte de agua dentro y fuera de células cerebrales específicas así como las interfases de las venas localizadas entre el neuropilo y los ventrículos cerebrales. La acuaporina 4 es el canal de agua predominante en el SNC y consiste en dos isoformas (M1 y M23) que construyen homo- y heterotetrámeros que se asocian a otras proteínas transmembranales. El epítipo inmunodominante de células B no se conoce. Curiosamente el patrón de desarrollo de ➤ neuromielitis óptica correlaciona con la expresión celular de acuaporina 4.

Métodos de detección

- La inmunofluorescencia indirecta sobre secciones de cerebelo de ratón muestra la típica imagen “NMO IgG”, con tinción microvascular y fluorescencia linear a lo largo de la pía.
- Inmunofluorescencia indirecta utilizando líneas celulares humanas (HEK 293) transfectadas con AQP4. Este método es más sensible y objetivo que la detección inmunohistoquímica convencional de “NMO IgG”.
- Radioinmunoprecipitación utilizando AQP4 recombinante marcada con ^{35}S -metionina.
- Inmunoprecipitación basada en fluorescencia utilizando células HEK transfectadas con M1- y M23-AQP4.
- Enzimoinmunoanálisis utilizando AQP4 recombinante.

Significado clínico

- Los anticuerpos anti-acuaporina 4 son marcadores altamente específicos para ➤ neuromielitis óptica (NMO) y se detectan hasta en un 91 % de los casos, pero son mucho menos comunes en esclerosis sistémica u otras enfermedades autoinmunes. El título puede correlacionar con la actividad de la enfermedad; un incremento repentino puede preceder a una recaída (Jarius 2008).
- Los anticuerpos anti-acuaporina 4 se encuentran en el 50–100 % de la ➤ mielitis transversa longitudinal extensa (LETM) aislada y en el ~ 25 % de los pacientes con neuritis óptica simultánea o recurrente y IRM negativo. Se cree que los episodios de LETM aislados o recurrentes, neuritis óptica bilateral simultánea y neuritis óptica recurrente junto con la presencia de autoanticuerpos anti-acuaporina 4 se deben considerar como formas de neuromielitis óptica limitada o incompleta.
- Los anticuerpos anti-acuaporina 4 también parecen ser marcadores específicos para esclerosis múltiple opticoespinal (OSMS) en Asia. Un grupo de investigación japonés encontró anticuerpos anti-acuaporina 4 en el 58 % de los pacientes con OSMS, pero en ninguno de los pacientes con un cuadro “convencional” u “occidental” de esclerosis múltiple. La OSMS, originalmente considerada como una variante de la esclerosis múltiple, debe, pues, ser clasificada en el espectro clínico de la neuromielitis óptica.
- La detección de anticuerpos anti-acuaporina 4 en otras enfermedades autoinmunes (➤ SLE, ➤ síndrome de Sjögren) apunta a una asociación con neuromielitis óptica, que puede ser enmascarada por los síntomas de la enfermedad primaria.

Indicaciones

1. Diagnóstico de neuromielitis óptica (enfermedad de Devic).
2. Diagnóstico diferencial entre neuromielitis óptica y esclerosis múltiple.
3. Diagnóstico diferencial de mielitis.
4. Diagnóstico diferencial de neuritis óptica.
5. Diagnóstico de una NMO asociada a partir de los síntomas correspondientes en el contexto de otras enfermedades autoinmunes sistémicas.

Anticuerpos anti-ADAMTS13

La ADAMTS13 (una desintegrina y metaloproteasa con dominios similares a la trombospondina-1) es una proteasa que rompe el factor de vonWillebrand (vWF), reguladora del tamaño de los vWF de alto peso molecular, y por lo tanto, de su actividad biológica. Los autoanticuerpos anti-ADAMTS13 son detectables en la mayoría de los pacientes con ➤ púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). Estos anticuerpos pueden inhibir la función proteasa de la ADAMTS13 (Furlan 1998; Tsai 1998), o inducir su eliminación de la circulación (Scheifflinger 2003; Rieger 2005), dejando los complejos vWF de alto peso molecular intactos y favoreciendo la formación de trombos microvasculares. Los pacientes con anticuerpos anti-ADAMTS 13 presentan una más severa progresión de la enfermedad y un índice de mortalidad más alto que los pacientes de TTP que no presentan estos autoanticuerpos.

Anticuerpos anti-adrenoceptores

Los adrenoceptores son receptores adrenérgicos responsables de los efectos mediados por adrenalina y noradrenalina. Los autoanticuerpos pueden ejercer una influencia agonista o antagonista en el correspondiente adrenoceptor y provocar así un efecto patológico. Los autoanticuerpos patológicamente o potencialmente relevantes pueden estar dirigidos contra distintos adrenoceptores:

- Los anticuerpos estimuladores del ➤ receptor β -1 adrenérgico son marcadores patológicos para ➤ cardiomiopatía dilatada idiopática, así como para la cardiopatía de Chagas.
- En pacientes con asma, miastenia gravis y enfermedad de Chagas se han detectado autoanticuerpos contra los receptores adrenérgicos β -2 (Eng 1992; Walukat 1991).

- Se han detectado anticuerpos anti-receptores adrenérgicos β -3 en pacientes con fallo cardíaco (Li 2005).
- Los anticuerpos que provocan un efecto agonista del receptor adrenérgico β -2 se han descrito como factor patogénico potencial en hipertensión refractaria (Wenzel 2008).

Anticuerpos anti-alfa enolasa

Autoantígeno

El autoantígeno es la enzima ubicua glicolítica α -enolasa. Tiene un 82 % de homología con las otras dos isoformas β - y γ -enolasa, así como con la proteína soluble tau del cristalino.

Métodos de detección

Enzimoinmunoanálisis o inmunoanálisis de transferencia con α -enolasa purificada.

Significado clínico

Los autoanticuerpos contra la α -enolasa no son específicos de enfermedad. Se encuentran en infecciones así como en algunas enfermedades autoinmunes e inflamatorias como vasculitis sistémica, enfermedades de tejido conectivo, enfermedades inflamatorias de riñón (principalmente ➤ nefropatía membranosa), ➤ endometriosis, ➤ hipofisitis autoinmune, enfermedades autoinmunes hepáticas, ➤ enfermedad inflamatoria del intestino, ➤ encefalitis de Hashimoto así como degeneración paraneoplásica retinal (➤ síndrome CAR, ver también ➤ anticuerpos anti-retina). La inducción de los autoanticuerpos anti- α -enolasa puede deberse a infecciones microbianas o a procesos hiperproliferativos en órganos específicos bajo procesos patofisiológicos, lo que explicaría su presencia en varias enfermedades. Se sospecha un efecto patológico en las células endoteliales a través de la activación del complemento, la inhibición de la unión del plasminógeno con α -enolasa y la inducción de apoptosis.

Indicaciones

Actualmente ninguna.

Anticuerpos anti-anfifisina

La anfifisina (128 kDa), una proteína dimérica, se encuentra en altas concentraciones en las vesículas sinápticas de las células nerviosas. Tiene dos isoformas y está involucrada en la endocitosis mediada por clatrina. Además del tejido nervioso también es expresada en pequeñas cantidades en las células endocrinas, glándulas mamarias, espermatozoides y retina.

Métodos de detección

- Inmunofluorescencia indirecta (IIF) en secciones criostáticas de cerebelo de primate. Los anticuerpos anti-anfifisina muestran fluorescencia en las terminaciones presinápticas del nervio en cerebelo. Los axones del estrato molecular están teñidos más intensamente que las del estrato granuloso (Fig. 2).

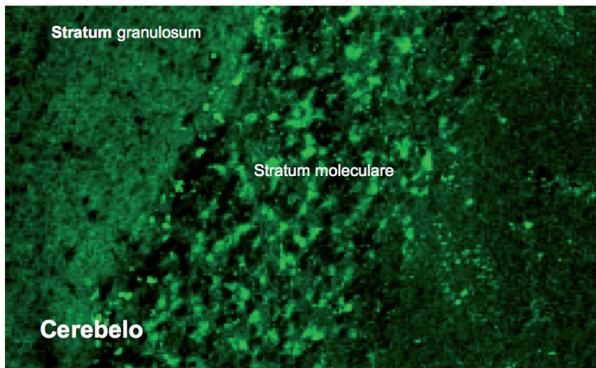


Figura 2. Inmunofluorescencia indirecta sobre secciones criostáticas de cerebelo de mono. Los anticuerpos anti-anfifisina muestran fluorescencia de las terminaciones presinápticas del nervio en el cerebelo. Los axones del *stratum moleculare* están teñidos más intensamente que los del *stratum granulosum*. La inmunofluorescencia es cortesía de Klaus-Peter Wandinger, Euroimmun AG Medical Laboratory Diagnostics, Alemania.

- Western blot (WB) con extractos de cerebelo.
- Inmunoanálisis lineal (LIA) con anfifisina nativa o recombinante.

Nota: Un resultado positivo en IIF es indicativo, pero no conclusivo, de la presencia de anticuerpos anti-anfifisina y debe **siempre** ser repetido por un método específico de detección (p. ej. LIA, ver anticuerpos anti-ONA). Los anticuerpos anti-anfifisina se encuentran normalmente en títulos elevados y son casi siempre de tipo IgG.

Significado clínico

- Los anticuerpos anti-anfifisina son marcadores diagnósticos para ➤ enfermedades neurológicas paraneoplásicas. Sin embargo no son específicos de una enfermedad paraneoplásica en particular o de un proceso cancerígeno subyacente.
- Los síntomas neurológicos de los pacientes positivos para anticuerpos anti-anfifisina pueden ser bastante diferentes. El espectro clínico oscila desde el ➤ síndrome de la persona rígida a la ➤ encefalomiелitis paraneoplásica o la neuropatía sensorial y sensorial motora (ver ➤ neuropatía sensorial sub-aguda). Los síndromes paraneoplásicos positivos para anticuerpos anti-anfifisina se asocian comúnmente con cáncer de mama o de pulmón de células pequeñas.
- Los anticuerpos anti-anfifisina son marcadores del ➤ síndrome de la persona rígida (SPS) de origen paraneoplásico, mientras los anticuerpos anti-GAD indican una causa idiopática para el SPS.
- Los anticuerpos anti-anfifisina son raros en pacientes sin tumor detectable (5 %).
- En pacientes positivos para anticuerpos anti-anfifisina, otros anticuerpos pueden ser encontrados adicionalmente en el 31–74 % de los casos (p. ej. ➤ anticuerpos anti-CV2/CRMP5 en el 19 % de los casos, ➤ anticuerpos anti-Hu en el 8 %, ➤ anticuerpos anti-Ri en el 4 %).
- A causa de la alta especificidad de los anticuerpos anti-anfifisina para las enfermedades paraneoplásicas, un cribado rápido e intensivo para la búsqueda de posibles tumores es esencial, especialmente para cáncer de mama y carcinoma pulmonar de células pequeñas. En los casos en que este cribado fracase, se recomienda un seguimiento exhaustivo pues la presencia de un tumor no puede ser excluida.

Indicaciones

1. Sospecha de síndrome paraneoplásico.
2. Pacientes con una neuropatía de etiología desconocida, en particular neuropatía sensorial y sensorial motora.
3. Diagnóstico diferencial del síndrome de la persona rígida.

Anticuerpos anti-anhidrasa carbónica II

Autoantígeno

La anhidrasa carbónica (CA), anteriormente conocida como carbonato deshidratasa (EC.4.2.1.1) es una metaloenzima ubicua que cataliza la conversión rápida del CO_2 y agua a bicarbonato y protones. La anhidrasa carbónica II (CA II) es una isoenzima del grupo de anhidrasas carbónicas α que se expresa fuertemente en células exocrinas (p. ej. en colangiocitos hepáticos, células parietales gástricas, células del páncreas acinar, células del túbulo distal de riñón, células acinares de la glándula salival).

Métodos de detección

Enzimoinmunoanálisis con anhidrasa carbónica II purificada.

Significado clínico

Los anticuerpos anti-CA II no son específicos para una enfermedad en particular. Se encuentran principalmente en alta frecuencia en enfermedades donde están implicadas las células epiteliales de las glándulas exocrinas, como en el síndrome Sjögren (en un 53–74 %), ➤ pancreatitis autoinmune (en un $\sim$ 90 %), ➤ enfermedad hepática autoinmunes (en un 30–50 %), ➤ enfermedad inflamatoria crónica de intestino delgado (en el $\sim$ 50 %) y endometriosis (Hosoda 2004, 2008). Así pues probablemente son un epifenómeno causado por destrucción celular. Los anticuerpos anti-CA II también pertenecen al espectro de autoanticuerpos detectables en retinopatías paraneoplásicas (➤ síndrome CAR).

Indicaciones

A pesar de no ser específicos de la enfermedad, los anticuerpos anti-CA II son de ayuda en la diferenciación entre pancreatitis autoinmune y tumores pancreáticos.

Anticuerpos anti-ASGPR

Anticuerpos anti-receptor de asialoglicoproteína.