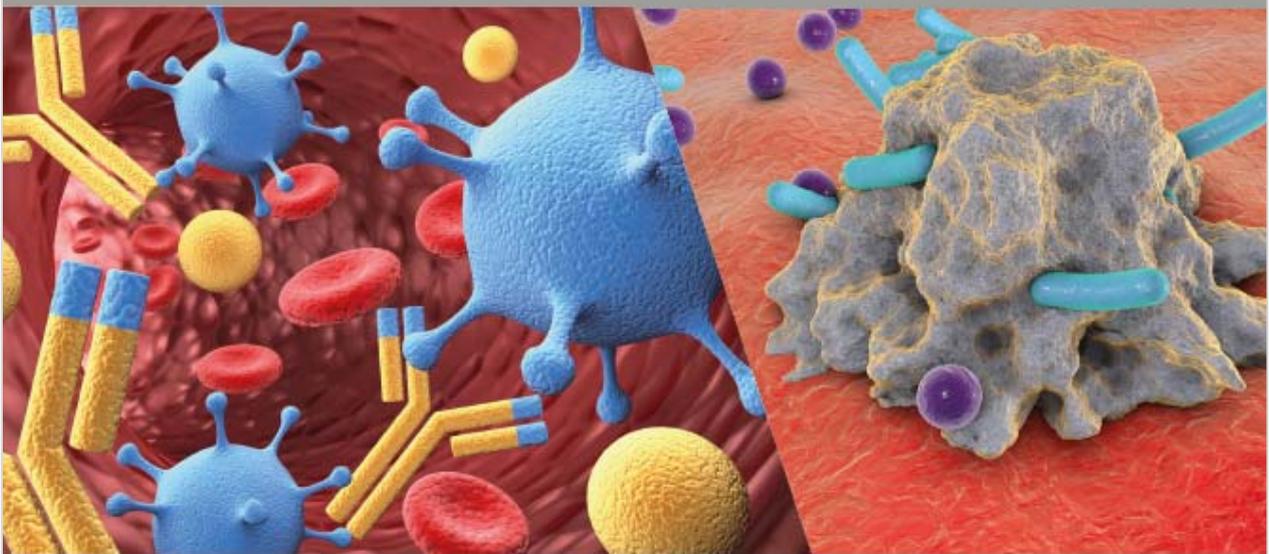


SANIDAD  LABORATORIO CLÍNICO Y BIOMÉDICO

# TÉCNICAS DE INMUNODIAGNÓSTICO

FAUSTINA RUBIO CAMPAL  
BENJAMÍN GARCÍA ESPINOSA  
REMEDIOS ROMERO BURGUILLOS



Paraninfo  
ciclos formativos

**Actualización**

**Página 103**

Se corrige término.

3. Un antisuero señal con anticuerpos marcados (Ac\*) y libres, capaces de unirse a un segundo epítipo del antígeno.

**Página 193 - Apartado 11.2.9**

Se actualiza el contenido de la tabla.

Autoanticuerpo	Enfermedad autoinmune
Anticuerpos antirribonucleoproteínas (anti-RNP)	Lupus eritematoso sistémico (LES) Síndrome de Sjögren Esclerodermia Polimiositis Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)
Anticuerpos anti-fibrilarina	Esclerosis sistémica (esclerodermia generalizada)
Anticuerpos anti-Sm	Lupus eritematoso sistémico (LES)
Anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B)	Síndrome de Sjögren Lupus eritematoso sistémico (LES)
Anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70)	Esclerosis sistémica (esclerodermia generalizada)
Anticuerpos anti-Jo-1	Polimiositis (PM) Dermatomiositis (DM)
Anticuerpos anticélula endotelial (AACE)	Lupus eritematoso sistémico (LES) Vasculitis sistémicas primarias Síndrome de Sjögren
Anticuerpos antimúsculo liso (AML)	Hepatitis crónica activa (hepatitis autoinmune tipo I)
Anticuerpos anti-RNA polimerasa	Esclerosis sistémica (esclerodermia generalizada)
Anticuerpos circulantes contra los espacios intercelulares de los epitelios planos estratificados	Pénfigo
Anticuerpos anti-MBG	Síndrome de Goodpasture
Anticuerpos antiperoxidasas (anti-TPO)	Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Graves
Anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg)	Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Graves
LATS	Enfermedad de Graves
Anticuerpos anti-ACS	Enfermedad de Addison
Anticuerpos anti-21OH	Enfermedad de Addison
Anticuerpos calientes y crioaglutininas	Anemia hemolítica autoinmune
Anticuerpos dirigidos contra las células parietales del estómago (APCA)	Anemia perniciosa (AP) Gastritis autoinmune tipo A (gastritis atrófica crónica)
Anticuerpos dirigidos contra el factor intrínseco (FI)	Anemia perniciosa (AP)
Anticuerpos que dificultan la acción de la acetilcolina en el músculo	Miastenia gravis
Anticuerpos GADA, anticuerpos antiislotas (ICA) y anticuerpos antiinsulina (IAA).	Diabetes mellitus tipo 1 autoinmune (DM1 A)

## Páginas 212 a 218 - Apartado 12.2.1

Se actualiza el contenido del apartado.



### Unidad 12

### Enfermedades autoinmunes

En la mayor parte de los pacientes de AP se detectan **autoanticuerpos dirigidos contra las células parietales del estómago (APCA) y contra el FI.**

#### » Miastenia gravis

La **miastenia gravis** o **miastenia grave** es una enfermedad caracterizada por debilidad muscular episódica, que suele cursar con ptosis palpebral (caída de los párpados), diplopía (visión doble) y gran fatiga de los músculos tras realizar ejercicio.

Se debe a la acción de **autoanticuerpos que dificultan la acción de la acetilcolina en el músculo**, al bloquear a sus receptores (AChR), provocar su intemalización o actuar contra estos a través del sistema del complemento.

#### » Diabetes mellitus autoinmune

Con el nombre de diabetes mellitus (DM) se denomina a un grupo de enfermedades metabólicas en las que se produce una hiperglucemia crónica, secundaria a una deficiencia de insulina o a una insuficiente efectividad de su acción, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas.

La sintomatología clásica de la DM incluye la poliuria (emisión abundante de orina), polidipsia (sed excesiva), polifagia (hambre intensa) y pérdida de peso. En esta enfermedad se produce una formación excesiva de cuerpos cetónicos (cetosis) que puede dar lugar a una acidosis metabólica por acumulación de los mismos (cetoacidosis) y, en último extremo, a coma. También se acompaña de una tendencia a la aparición precoz de lesiones aterioscleróticas de los vasos sanguíneos de gran calibre y de lesiones microvasculares a nivel de diferentes elementos corporales, entre los que destacan los ojos, los riñones y los nervios.

Una de estas enfermedades es la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Ésta se inicia en la infancia o en la adolescencia y se caracteriza por una destrucción de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas que conduce a una deficiencia absoluta de insulina.

Un subtipo de la DM1, conocido como **DM1 A**, es considerado como una enfermedad autoinmu-

ne en la que se produce una destrucción selectiva de las células  $\beta$ , mediada por linfocitos T autorreactivos, en sujetos predispuestos sobre los que inciden determinados factores ambientales.

Hay factores genéticos que contribuyen a una pérdida de la tolerancia hacia los autoantígenos insulares y, por lo tanto, a una predisposición genética a desarrollar DM1 A. Éste es el caso de los individuos con algunos haplotipos de antígenos de histocompatibilidad de clase II (HLA-DR2, DR3 y DR4). La contribución de algunos factores ambientales, como la dieta, la acción de algunos agentes químicos o la asociación con determinadas infecciones virales (infecciones por virus Coxsackie B y virus de la Rubéola), en individuos genéticamente susceptibles, facilita el proceso autoinmunitario.

Aunque la agresividad autoinmune hacia las células  $\beta$  está mediada por linfocitos T autorreactivos, en los pacientes de DM1 A también se detectan autoanticuerpos dirigidos contra distintos componentes de las mismas. Entre estos autoanticuerpos destacan en la práctica clínica, como marcadores inmunológicos de enfermedad, los anticuerpos antiglutamato decarboxilasa 65 (**GADA**), los anticuerpos antiislotes (**ICA**), los anticuerpos antiinsulina (**IAA**) y los anticuerpos antitirosofosfatasa (anti-IA2).

La determinación de autoanticuerpos es válida para realizar el diagnóstico diferencial de la DM1 A con otros tipos de diabetes. La correcta asignación del tipo de DM tiene una repercusión directa en la terapia. Así pues, por ejemplo, hay fuertes evidencias de que en casos de DM autoinmune no parece conveniente efectuar tratamientos con secretagogos del tipo de las sulfonilureas ya que estos fármacos, en presencia de un proceso autoinmune, aceleran el deterioro de las células  $\beta$ .

Hay otro tipo de diabetes autoinmune conocido como **LADA** (diabetes autoinmune latente del adulto) que se produce en individuos mayores de 35 años, clasificados inicialmente como diabéticos tipo 2, en los que se detectan autoanticuerpos GADA y/o ICA y que precisan insulino terapia en un tiempo relativamente corto. Actualmente, este tipo de diabetes es considerado como una diabetes tipo 1 de lenta progresión.



### 12.2.2. Patrones de autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunes sistémicas

En las **enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)** u **organoinespecíficas**, la autorreactividad no está circunscrita a un solo órgano o tejido. Estas enfermedades presentan algunas características comunes:

- Las mujeres presentan una mayor susceptibilidad a padecerlas.
- Su curso clínico es muy variable en los distintos enfermos y está marcado por exacerbaciones y remisiones (curso a brotes) que, a veces, se producen sin la administración de un tratamiento.
- En ocasiones, se produce una combinación de manifestaciones clínicas de varias de ellas en el mismo enfermo.
- En general, los enfermos que las padecen, a pesar de tener un aumento en la producción de autoanticuerpos, no responden adecuadamente frente a los antígenos exógenos, por lo que sufren infecciones con mayor frecuencia.

En las EAS se produce una actuación de subpoblaciones de **LTh2**, que favorece una respuesta humoral con producción de autoanticuerpos, que ejercen un efecto lesivo sobre las células diana. La inferencia de la naturaleza autoinmune de estas patologías se realiza mediante el hallazgo de **autoanticuerpos**, de **complemento** y de **LT** en las lesiones tisulares.

El diagnóstico de estas enfermedades es difícil, ya que suelen debutar de una forma inespecífica con manifestaciones clínicas muy variopintas, entre las que figuran la fiebre de origen desconocido, las lesiones cutáneas, las poliartralgias, las polimialgias, las alteraciones de la función renal o hepática, etc.

También suele encontrarse en las mismas un aumento de los reactantes de fase aguda y una hipergammaglobulinemia policlonal. Debido a ello, la determinación de autoanticuerpos se constituye como una herramienta relevante que permite establecer el diagnóstico de EAS y diferenciar entre cada una de ellas.

#### » Lupus eritematoso sistémico (LES)

El **LES** es una enfermedad inflamatoria de tipo autoinmune y de causa desconocida. No obstante, se cree que en su etiopatogenia intervienen múltiples factores causales. Afecta de forma mucho más frecuente a las mujeres que a los varones (en una proporción de 9 a 1).

El trastorno inflamatorio que caracteriza al LES afecta al tejido conjuntivo, por lo que puede dar lugar a manifestaciones clínicas relacionadas con cualquier sistema orgánico. No obstante, las más frecuentes son las siguientes:

- Síndrome febril.
- Lesiones eritematosopapulares de la piel y rash malar (ambos fotosensibles). Este último consiste en la aparición de un eritema a nivel de los pómulos en forma de alas de mariposa, que es característico de esta enfermedad (véase Figura 12.7).



Figura 12.7. Rash malar.

- Alopecia.
- Poliartralgias y poliartritis.
- Pleuresía (pleuritis) recidivante.
- Neumonitis (inflamación del tejido pulmonar sin infección del mismo).
- Pericarditis.
- Enfermedad vascular aterosclerótica.
- Afección renal (glomerulonefritis).
- Daño del sistema nervioso central.
- Anemia.
- Leucopenia.
- Trombopenia (véase Figura 12.8).



## Unidad 12

## Enfermedades autoinmunes

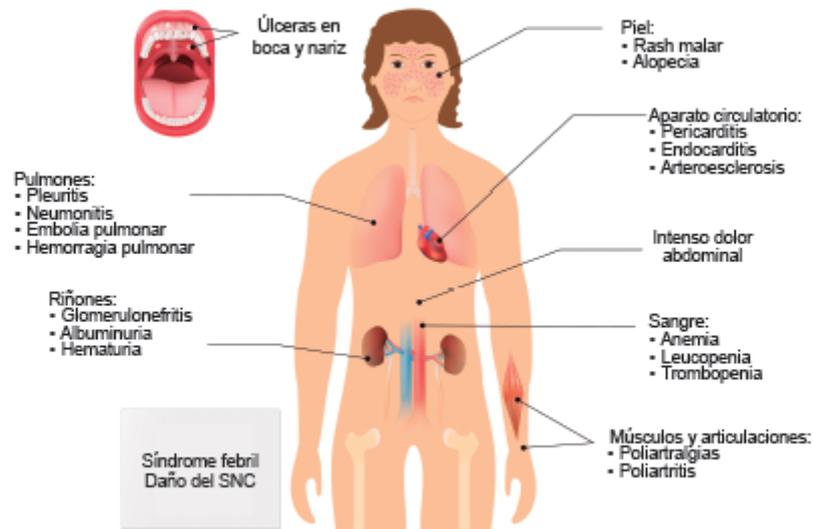


Figura 12.8. Manifestaciones clínicas del LES.

No obstante, siempre hay que tener presente que las manifestaciones clínicas del LES son muy variables entre los distintos pacientes.

Ante la sospecha de padecimiento de esta enfermedad tanto clínica como analítica (por ejemplo, por descenso de los niveles del complemento, que puede ir acompañado de un aumento de la VSG), está indicada la realización de una determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) mediante IFI. Los valores de ANA inferiores a 1/40 suelen excluir el diagnóstico de LES, en ausencia de tratamiento.

Si el resultado de la determinación de ANA es positivo y el patrón de fluorescencia obtenido sugiere que el paciente padece LES (patrón homogéneo), hay que confirmar el diagnóstico mediante determinaciones específicas, sobre todo de anticuerpos anti-Sm y anti-DNAs. Tanto la detección de los tres autoanticuerpos anteriores como la de los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y el anticoagulante lúpico (AL) forman parte específicamente de los criterios diagnósticos actualizados del LES. Además, una concentración alta de anticuerpos anti-DNAs puede sugerir una falta de control del LES subyacente.

Otros autoanticuerpos que pueden ser detectados en el LES son: los anti-Ro, los anti-La, los

anti-RNP, los anti-DNAs y los anticuerpos anti-célula endotelial (AACE). Estos últimos parecen desempeñar un papel importante en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente en la de las vasculitis sistémicas y el LES.

La determinación de autoanticuerpos anti-histonas es imprescindible para ratificar la existencia de un lupus inducido por fármacos (LIF), ya que se encuentran en el 95 % de los pacientes de esta enfermedad.

Para la determinación del pronóstico del LES también es útil la medición del nivel de excreción de albúmina en orina de 24 horas. Esto es debido a que, normalmente, en la orina se encuentra una nula o muy pequeña cantidad de albúmina y a que la aparición de un nivel de esta en orina por encima de los valores considerados normales es indicativa del inicio de una afección renal.

#### » Enfermedad muscular inflamatoria idiopática

Con esta denominación se designa a un proceso patológico, caracterizado por la aparición de alteraciones inflamatorias y degenerativas de los músculos (polimiositis) que, frecuentemente, se acompaña de lesiones de la piel (dermatomiositis).



La **polimiositis (PM)** y la **dermatomiositis (DM)** son las principales miopatías inflamatorias idiopáticas. En ellas, la alteración muscular se manifiesta con mialgias y con una debilidad progresiva, generalmente bilateral y simétrica, que afecta preferentemente a los músculos estriados del tronco y de las cinturas escapular y pélvica. Otros grupos musculares afectados con frecuencia en esta enfermedad son los de la musculatura faríngea y lingual, dando esto lugar a la aparición de disfagia (deglución dificultosa) y de rinolalia (aparición de voz nasal).

Además, la DM presenta unas manifestaciones cutáneas patognomónicas:

- Las pápulas de Gottron son la manifestación clínica más específica de la DM y se observan en el 70 % de los pacientes de esta enfermedad. Consisten en un eritema maculopapular situado sobre prominencias óseas —como los nudillos, los codos y las rodillas— y en áreas periungueales.
- El eritema en heliotropo se observa en un 60 % de los pacientes de DM y consiste en un eritema de los párpados y de la zona periorbicular, de coloración rojo-violácea similar a la tonalidad de la flor del heliotropo de jardín (valeriana). A menudo se ve acompañado de un marcado edema de los párpados y de los tejidos periorbitales.

Otra manifestación clínica muy característica de los pacientes con DM son las «manos de mecánico», que consisten en la presencia de una hiperqueratosis de las caras laterales y palmares de los dedos que conlleva una rugosidad y el desarrollo de fisuras en la piel de los mismos.

Todo ello se acompaña de poliartralgias, mal estado general, fiebre y pérdida de peso.

La presencia en el suero del paciente de **anticuerpos anti-Jo-1** es un criterio diagnóstico de esta enfermedad.

### » Esclerodermia

La **esclerosis sistémica (ES)** o **esclerodermia generalizada** es un síndrome caracterizado por anomalías en la microvascularización y por acumulación excesiva e irreversible de tejido fibroso en múltiples órganos como la piel, el pulmón, el riñón, los vasos sanguíneos y el tracto digestivo.

Un tipo especial de esclerodermia es el **CREST**, que cursa con calcinosis (depósito de sales de cal en forma de nódulos, en los tejidos), fenómeno de Raynaud (espasmo de las arteriolas de los dedos, que cursa con palidez o cianosis cutánea intermitente), esclerodactilia (induración de la piel a nivel de los dedos), lesión esofágica y telangiectasias (dilatación de vasos capilares de pequeño calibre).

También existe una **esclerodermia localizada o limitada** que, generalmente, solo afecta a la piel a nivel de las manos y de la cara, se desarrolla lentamente y en muy pocas ocasiones se propaga al resto del cuerpo.

Los **anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70)** son prácticamente específicos de la ES y se detectan hasta en un 40 % de los pacientes con esta afección. En ella también se encuentran **anticuerpos antifibrilarina (anti-U3RNP)** y **anti-RNA polimerasa (I o III)**.

En los pacientes de ES con anticuerpos Scl-70 están más afectados los órganos internos y existe una mayor fibrosis pulmonar. Los antifibrilarina también son indicativos de un pronóstico desfavorable por aparición más frecuente de fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar y crisis renal. Los anti-RNA polimerasa se asocian a una afección renal.

Los **anticuerpos anticentrómero** están fuertemente asociados al padecimiento de esclerodermia cutánea limitada. Además, son un marcador específico de CREST.

Estos autoanticuerpos suelen dar lugar a un patrón nucleolar en la IFI, con la excepción de los anticentrómero, que generan un patrón centromérico.

### » Síndrome de Sjögren (SS)

Este síndrome se caracteriza por una infiltración de las glándulas de secreción exocrina por células linfo-plasmocitarias, que origina una disminución de las secreciones glandulares y la aparición de síntomas secundarios relacionados con la sequedad de las mucosas que albergan a estas glándulas.

En concreto, este proceso patológico suele cursar con sequedad de la boca (xerostomía), de



los ojos (xeroftalmia) y de otras zonas corporales con mucosas (nariz, garganta, laringe, bronquios, vulva y vagina). También puede dar lugar a una afección de órganos internos (pulmones, hígado, páncreas y riñones).

En esta enfermedad, los autoanticuerpos más frecuentemente detectados son los **ANA**. Los ANA más específicos del síndrome de Sjögren son los **anti-Ro (SS-A)** y **anti-La (SS-B)**, que suelen dar lugar a un patrón de fluorescencia moteado fino. No obstante, el **factor reumatoide** también es positivo en cerca del 50 % de los pacientes de Sjögren.

#### » Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

La **enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)**, también llamada **enfermedad mixta del tejido conjuntivo**, es un proceso patológico autoinmune que da lugar a manifestaciones clínicas que combinan características del LES, de la esclerodermia y de la miositis.

Afecta sobre todo a las mujeres, ya que un 80 % de los pacientes de EMTC son de sexo femenino.

El fenómeno de Raynaud es la manifestación clínica más precoz y persistente de esta enfermedad. Otra manifestación cutánea muy característica de ella es la esclerodactilia.

Las artralgias y las artritis son muy frecuentes en la EMTC (se producen entre un 80 % y un 90 % de los casos) y muchas veces constituyen la primera manifestación de la misma. Suelen ser simétricas y afectan con mayor frecuencia, a las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas, a las muñecas y a las rodillas.

Más de la mitad de los pacientes aquejados por EMTC presentan miositis y anomalías neuropsiquiátricas. Menos frecuentemente esta enfermedad da lugar a pericarditis, pleuritis, alveolitis y fibrosis pulmonar.

La detección en el paciente de ANA y, en concreto, de **anticuerpos anti RNP (anti U1-RNP)**, con ausencia de anti-Sm, es un buen criterio diagnóstico de EMTC.

#### » Artritis reumatoide (AR)

La **artritis reumatoide o reumatoidea (AR)** es también más frecuente en las mujeres que en

los varones (en una proporción de 3 a 1). Consiste en una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las articulaciones periféricas, generalmente de una forma simétrica, que puede dar lugar a la destrucción progresiva de las estructuras articulares (véase Figura 12.9) y, por tanto, a grados variables de invalidez.

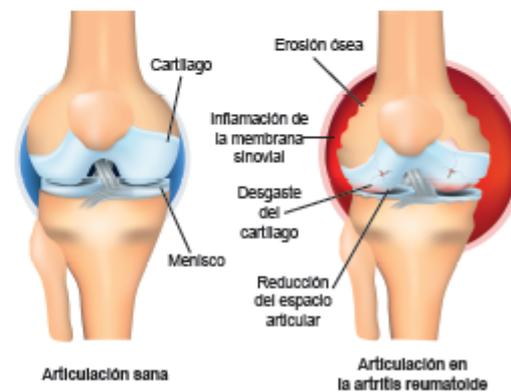


Figura 12.9. Daño articular en la AR.

Generalmente comienza de una forma insidiosa, afectando especialmente a las articulaciones de las manos y de las muñecas. Así, el 70 % de los pacientes de AR presenta lesiones en estas zonas corporales (véanse Figuras 12.10 y 12.11). Otras articulaciones se van afectando progresivamente.

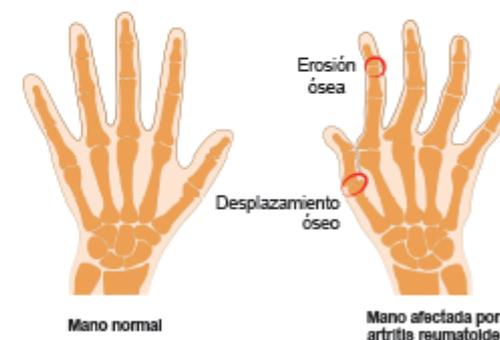


Figura 12.10. Lesiones óseas de manos afectadas por AR.



Figura 12.11. Manos aquejadas por AR.

No obstante, debido a su carácter sistémico, también puede dar lugar a una gran variedad de alteraciones extraarticulares.

En esta enfermedad suele producirse un aumento de la **proteína C reactiva** y además, se ha detectado la presencia de numerosos autoanticuerpos. Tradicionalmente, de todos ellos, destaca el **factor reumatoide (FR)**. La detección de este autoanticuerpo no solo es útil para el diagnóstico de la AR sino que, además, el hallazgo de concentraciones altas del mismo es indicativo de una mayor gravedad de la enfermedad.

No obstante, la detección de FR es una prueba que tiene poca especificidad diagnóstica, por lo que recientemente se han postulado otras pruebas útiles para el diagnóstico de la AR.

En concreto, la detección de **anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP)** es una prueba sensible y muy específica para el diagnóstico de la AR. Además, los anti-CCP aparecen de una forma temprana en esta enfermedad, por lo que su detección puede facilitar el diagnóstico de la AR en su fase precoz. Asimismo, los anti-CCP se asocian con un mayor riesgo de daño articular, por lo que su determinación permite una buena predicción de la agresividad de la AR.

La combinación de ambas pruebas (la detección de FRlgM y la determinación de anti-CCPIgG) proporciona un alto valor predictivo, tanto para casos positivos como para casos negativos de AR.

También se ha estudiado la relación existente entre la AR y otros autoanticuerpos, como los

**anticolágeno II** y los **anticapastatina**. Estos últimos se han encontrado en un 50 % de los enfermos de AR.

### » Vasculitis sistémicas

El término **vasculitis** incluye a un grupo heterogéneo de enfermedades; en todas ellas se produce una lesión inflamatoria de los vasos sanguíneos. Esta lesión vascular conduce a isquemia (detención de la circulación arterial en una zona del cuerpo) y, en ocasiones, a una hemorragia a nivel de los órganos dependientes de los vasos dañados.

Algunas vasculitis afectan de una forma predominante a vasos de mediano y pequeño calibre, como por ejemplo, la granulomatosis de Wegener y la poliarteritis nudosa (PAN). Otras afectan, sobre todo, a vasos de gran calibre, como por ejemplo, la arteritis de Takayasu.

Para el diagnóstico de las vasculitis es muy útil la detección de los **ANCA**. Así pues, por ejemplo, los **ANCA-c** se detectan en la granulomatosis de Wegener y los **ANCA-p** en la poliarteritis nudosa microscópica (PANm). Tanto en la granulomatosis de Wegener como en la PAN también suelen detectarse **AACE**.

## ■ 12.3. Sistemática diagnóstica de las enfermedades autoinmunes sistémicas

Las EAS constituyen un grupo de patologías de expresión clínica muy amplia y variada, que evoluciona crónicamente, con brotes de exacerbación, y que se caracteriza por afectar a múltiples órganos.

El **diagnóstico clínico** de estas enfermedades es difícil, ya que suelen debutar de una manera inespecífica con poliartalgias, polimialgias, fiebre de origen desconocido, alteración de la función renal o hepática e hipergammaglobulinemia. Además, en ocasiones, se produce una combinación de manifestaciones clínicas de varias de ellas en el mismo enfermo.

La **detección de ANA** con fines diagnósticos se ha de limitar a aquellos procesos clínicos que presentan signos sugestivos de EAS, atendien-



do a los criterios diagnósticos establecidos para cada tipo de enfermedad. Esto se debe a que el hallazgo de ANA en individuos aparentemente sanos no tiene significación clínica en la mayoría de los casos.

Si la detección genérica de ANA resulta positiva es recomendable realizar la **determinación** con-

creta de los anticuerpos **anti-DNA**s y las pruebas específicas de otros anticuerpos como los **anti-ENA** (véase Figura 12.12).

Solo en caso de alta sospecha clínica de EAS se realizará la determinación de anticuerpos específicos anti-ENA independientemente del resultado de la prueba de detección de ANA.

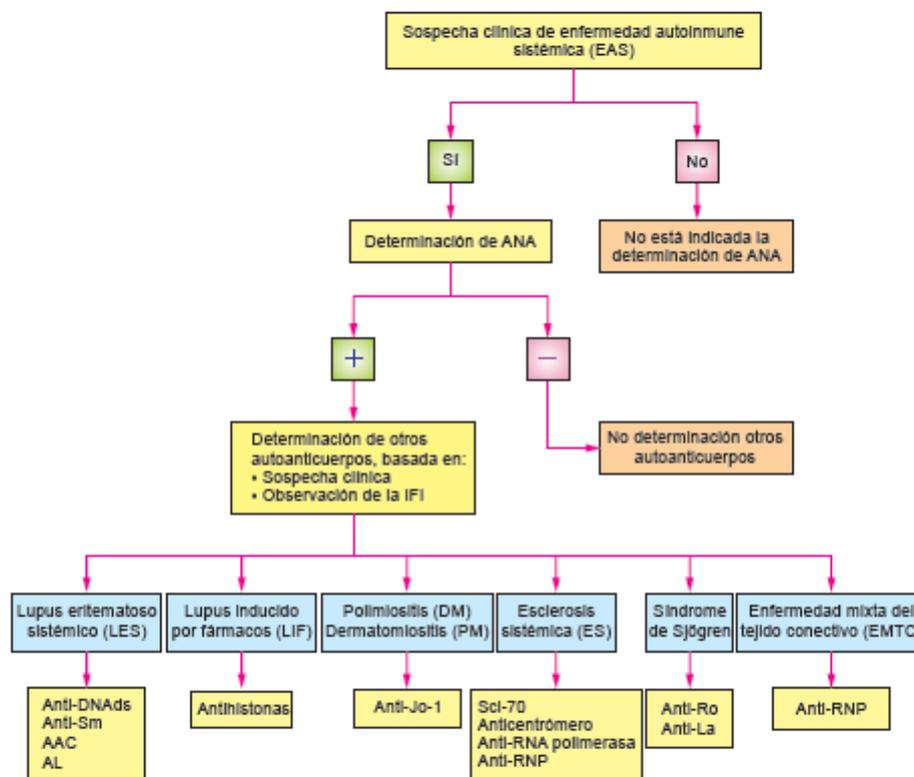


Figura 12.12. Sistemática diagnóstica de algunas EAS. Basada en las recomendaciones del *College of American Pathologists (CAP)*.

### Enlaces web

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

[http://aadea.es/index.php?option=com\\_content&task=view&id=40&Itemid=61](http://aadea.es/index.php?option=com_content&task=view&id=40&Itemid=61)

Asociación Española de Síndrome de Sjögren

<http://aesjogren.org>

Federación Española del Lupus

<http://www.felupus.org>