

actualización

Revisión: ¿Qué hacer con un test positivo para anticuerpos antinucleares en Pediatría?

Pablo Garcia Munitis¹, Marta Ruiz Diaz², Mayra Etcheverry³, Amalia Schiel⁴

¹Consultorio de Reumatología Pediátrica y Transición, Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce. ²Bioquímica encargada del sector Autoinmunidad Hospital El Cruce. Encargada del sector serología del Banco de Sangre Hospital Iriarte de Quilmes. Pcia. Bs. As.

³Consultorio de Reumatología, Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce. ⁴Bioquímica encargada del sector Autoinmunidad Hospital Británico de Bs. As. Sector Autoinmunidad Hospital El Cruce.

RESUMEN

Palabras clave:
anticuerpos antinucleares,
diagnóstico.

La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) es el denominador común de muchas enfermedades autoinmunes sistémicas. Su presencia puede ser indicativa de una enfermedad reumática; sin embargo, estos autoanticuerpos también pueden estar presentes en individuos sanos o con infecciones. El objetivo del presente trabajo es presentar un paciente con dolor musculoesquelético y ANA positivos. En ausencia de una sintomatología que haga sospechar una enfermedad reumática, la positividad de los ANA no tiene significado diagnóstico.

ABSTRACT

Key words:
antinuclear antibodies, diagnosis.

The antinuclear antibodies are present in many systemic autoimmune diseases. Their presence may be indicative of a rheumatic disease; however, these autoantibodies may also be present in healthy children or infections. We present a patient with musculoskeletal pain and ANA positivity. When definite signs and symptoms have not been developed, the ANA positivity has no diagnostic significance.

Introducción

La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) es el denominador común de muchas enfermedades autoinmunes sistémicas con relevancia clínica demostrada¹⁻³. La frecuencia de ANA es especialmente alta en Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome de Sjögren (SS), Esclerodermia (Scl), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC), entre otras. Su presencia puede ser indicativa de una enfermedad reumática; sin embargo, estos autoanticuerpos también pueden estar presentes en individuos sanos o con infecciones. Debido a su asociación con enfermedades reumáticas, el test de inmunofluorescencia indirecta (IFI) es usado frecuentemente de manera incorrecta por pediatras como método de *screening* de las mismas. El escaso valor de un ANA positivo en niños sin signos y síntomas compatibles con una enfermedad autoinmune nunca pierde actualidad debido a que continúa siendo un motivo frecuente en los consultorios de reumatología infantil⁴⁻⁶.

Caso clínico

Un niño de 5 años es derivado al consultorio de reumatología infantil; se trata de un niño sano, que sólo consultó para los controles de salud y algunas infecciones de vías aéreas superiores en temporada invernal. En las últimas visitas, la madre refiere que desde hace unos meses el niño presenta dolores en las piernas; al inicio pensaba que era por su intensa actividad, pero ahora le preocupaba.

Un dolor localizado en ambas piernas, en las pantorrillas, muslos o detrás de las rodillas, sin compromiso articular, que se presenta sobre todo de noche y que produce quejas y llanto en el niño. El pediatra comentó con los padres respecto a los “dolores de crecimiento”, lo que contuvo inicialmente a la familia. Luego de varias consultas por el mismo tema, el pediatra le solicita una serie de exámenes complementarios: radiografías que fueron normales y unos exámenes de laboratorio: hemograma, ERS y ANA^{5,6}.

Al recibir los resultados (todo negativo menos los ANA en un título de 1:160), se decide a consultar con un especialista, ya que la positividad de los ANA le generaron varios interrogantes: ¿Qué valor darle a los ANA en este caso?, ¿tiene sentido solicitarlos?, ¿cuándo estaría indicada la solicitud?, ¿qué título debe considerarse significativo?, ¿existen diferentes métodos de laboratorio?

Discusión/Comentario

Es común entre los pediatras la solicitud de los mal llamados “reumatogramas”, “colagenogramas” o “perfil reumático” (equivalente en inglés *rheumatology work-up*, *rheumatology panel*) como *screening* para enfermedades reumatológicas, que no ayudan ni orientan al pediatra; por el contrario pueden confundirlo induciéndolo a errores diagnósticos^{5,6}.

Las preguntas surgidas respecto a la interpretación de los ANA no pierden vigencia. Los ANA se encuentran en el

Tabla 1. Condiciones asociadas a ANA positivos.

Niños sanos (aumento de frecuencia con la edad)
Artritis Idiopática Juvenil
Lupus Eritematoso Sistémico
Dermatomiositis Juvenil
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
Síndrome de Sjögren
Hepatitis autoinmune
Infecciones (Virus de Epstein Barr, Parvovirus B19, HIV, TBC)
Neoplasias (Leucemia Linfoblástica Aguda)
Fármacos (hidralazina, isoniacida, antiepilépticos)

*Adaptado de Malleson PN, *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010; 8:27.

suero de niños con una amplia variedad de enfermedades reumáticas, como el LES, la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), la Dermatomiositis (DMJ) y la Scl (Tabla 1). En el ámbito del LES, ha sido documentada la presencia de los ANA en un porcentaje elevado de pacientes y la demostración de estos Ac constituye uno de los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología⁷⁻⁹.

Por este motivo, el hallazgo de ANA+ en el suero de un paciente es considerado en muchas ocasiones por los pediatras como altamente sugestivo de una patología autoinmune, y debido a esta asociación, muchos pediatras solicitan la determinación de los ANA como test de *screening* para enfermedades reumáticas de niños que manifiestan sintomatología dolorosa musculoesquelética¹⁰.

Los ANA son un grupo de Ac circulantes contra los antígenos del núcleo y del citoplasma celular. A la familia de los ANA pertenecen una amplia y heterogénea gama de autoanticuerpos con diferente especificidad antigénica (anti DNA, RNP, Sm, Ro/SSA, La/SSB, PM/Scl, topoisomerasa o Scl70), cuya presencia puede ser indicativa de una enfermedad reumática. Entre las asociaciones más notorias, señalamos aquellas entre anti-DNA con LES, anti-RNP con EMTC y anti-Scl 70 con Esclerodermia.

La determinación de los ANA constituye, entonces, un test cuya positividad puede ayudar al diagnóstico de distintas enfermedades autoinmunes en pacientes que presenten clínica compatible con las mismas. También hay que saber que estos anticuerpos pueden resultar positivos en niños normales (hasta 5% de los casos), en el curso de procesos infecciosos, luego de terapias farmacológicas particulares o en algunas condiciones hematológicas^{4,11-15}.

El test de inmunofluorescencia indirecta (IFI) representa la técnica más comúnmente utilizada para la determinación de los ANA; posee una elevada sensibilidad y buena especificidad, pero para su realización se requiere de personal capacitado. Debido a que la mayoría de los autoanticuerpos con significado clínico en las enfermedades autoinmunes son de subtipo IgG, la recomendación es que la determinación de los ANA de clase IgG con el método IFI sea utilizada en primera instancia en el diagnóstico de laboratorio de las enfermedades reumáticas autoinmunes.

Para la investigación de los ANA por este método se utilizan como sustratos células epiteliales obtenidas de un carcinoma laríngeo humano (células Hep-2), que ofrecen numerosas ventajas técnicas y una mejor sensibilidad

(con especificidad equivalente) y son consideradas el *gold standard*. La fluorescencia observada sobre dichas células Hep-2, en algunas ocasiones, puede correlacionarse con alguna especificidad Ag-Ac, informado como un patrón^{11,12}. La falta de especificidad del patrón de inmunofluorescencia de los ANA ha sido descrita en niños y adultos. El patrón de tinción tampoco parece útil para distinguir entre diferentes enfermedades reumáticas. Aunque el patrón homogéneo mitótico fue la combinación más observada en pacientes con LES (27,3% de los pacientes con LES ANA positivos), también fue encontrada en el 12,5% y 5,4% de los pacientes con AIJ y DMJ ANA+ respectivamente. El patrón de tinción homogéneo mitótico fue visto más comúnmente en niños con enfermedades reumáticas que sin ellas ($p=0,001$)⁵.

La intensidad de la inmunofluorescencia puede expresarse a través de una escala cualitativa, por ejemplo de + a +++++. Este método tiene la ventaja de ser rápido y poco costoso en cuanto a que no requiere la titulación de las muestras de suero, pero es limitado en el hecho de que el nivel de fluorescencia de la dilución de trabajo no es siempre proporcional a la concentración real de los anticuerpos.

En la mayor parte de los laboratorios, la concentración de anticuerpos es expresada según la escala semicuantitativa, construida a través de la medida del título (recíproca de la última dilución positiva del suero en examen). Cada laboratorio debe establecer su dilución de corte. En el caso de los ANA que son determinados con titulación, es recomendada una dilución inicial de 1:20. Los ANA con título inferior a 1:20 deben ser considerados negativos, aquellos con título entre 1:40 y 1:80 como positivos a bajo nivel y de dudoso significado clínico y aquellos con título igual o mayor a 1:160 positivos^{4,11,12}.

Malleson describe que la combinación de test con mayor valor predictivo positivo (VPP: frecuencia en que el test positivo es indicativo de enfermedad) para una enfermedad reumática fueron: a) título $\geq 1:640$ con patrón de tinción mitótico, o b) títulos $\geq 1:640$ con patrón homogéneo y mitótico. Estos test tienen un VPP de 77% y 72%, respectivamente; estos resultados fueron levemente mayores al 69% de VPP de un título $>1:640$ sin el patrón de tinción. A una dilución de *screening* de 1:40, un test positivo tiene una sensibilidad de 63% (probabilidad de que la prueba sea positiva si la enfermedad está presente) y un VPP de solo 33% para cualquier enfermedad reumática. Para LES, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, o Síndrome de Superposición, los ANA tienen una sensibilidad de 98%, pero un VPP de sólo 10%⁵.

Varios autores aportaron información respecto a los ANA: Cabral y colaboradores siguieron en el tiempo 24 niños con ANA positivo en el contexto de una sintomatología dolorosa musculoesquelética no específica, en ausencia de elementos clínicos compatibles con una enfermedad reumática; 11 de estos niños tenían un título de anticuerpos mayor o igual a 1:160 en la primera determinación. Si bien los ANA resultaron persistentemente positivos en 21 de los 24 niños durante todo el período de seguimiento (5 años en promedio) desde el inicio de los síntomas, ninguno de ellos desarrolló con el paso del tiempo una enfermedad inflamatoria o autoinmune sistémica. La mayor parte de los niños, por el contrario, mejoraron la sintomatología². Deane y colaboradores

siguieron con resultados similares a 31 niños con positividad de los ANA y sintomatología variada, sin evidencia de enfermedad autoinmune específica (32% de estos niños eran seguidos por síntomas musculoesqueléticos no específicos)³. Malleson y colaboradores revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 1369 niños testeados para ANA; 558 (41%) fueron positivos en un título de al menos 1:20. Concluyeron que los resultados positivos, incluso en títulos mayores o iguales a 1:160, no tuvieron valor diagnóstico en ausencia de enfermedad clínica⁷. McGhee y colaboradores revisaron también las historias clínicas de 226 niños derivados por dolores musculoesqueléticos en un período de 3 años; en el ámbito de los niños referidos, 90 de 226 con ANA positivo, no encontraron una mayor probabilidad de un diagnóstico de enfermedad reumática respecto de aquellos no referidos por la positividad de los ANA. En cuanto a los pacientes con ANA positivo que finalmente presentaron AIJ, todos tenían clínica de inflamación articular, siendo el dosaje de ANA irrelevante para su diagnóstico¹⁶.

En otro estudio realizado por los mismos autores, en esta oportunidad analizando pacientes que fueron derivados por ANA positivo, comparando aquellos que finalmente presentaron LES juvenil con los que no tuvieron patología reumática alguna, los pacientes con diagnóstico de LES presentaban signos y síntomas compatibles con dicha patología, destacándose la presencia de rash característico y títulos significativamente superiores de ANA (mayor a 1/1080)¹⁷.

Con esta información, recopilamos evidencia para responder las preguntas surgidas por el caso de Tomás:

- 1) **¿Qué valor darle a los ANA en este caso?** En ausencia de una sintomatología que haga sospechar una enfermedad reumática, la positividad de los ANA no tiene significado diagnóstico.
- 2) **¿Tiene sentido solicitar los ANA en este paciente? ¿Cuándo estaría indicada la solicitud?** En niños que presentan una sintomatología dolorosa musculoesquelética inespecífica, la determinación de los ANA no tiene ningún sentido como test de *screening* de una enfermedad reumática. Es recomendable solicitar el test de ANA en aquellos niños que presentan elementos sugestivos de una patología sistémica autoinmune, como por ejemplo una artritis persistente, un fenómeno de Raynaud, rash en alas de mariposa con evidencia de fotosensibilidad, etc.
- 3) **¿Qué título debe considerarse significativo?** Los ANA con título inferior a 1:20 son considerados negativos; aquellos con títulos comprendidos entre 1:40 y 1:80 como positivos en un nivel bajo y de dudoso significado clínico; aquellos con título iguales o mayores a 1:160 positivos. En ausencia de signos clínicos específicos, el título de los ANA no está correlacionado con una posible enfermedad sistémica y no tiene rol predictivo ni pronóstico.
- 4) **¿Existen diferentes métodos de laboratorio?** El test recomendado para la determinación de ANA, según el consenso argentino para estandarización de las determinaciones de Ac antinucleares por IFI-Hep2 es la inmunofluorescencia indirecta (IFI).

En conclusión, limitar la determinación de los ANA en

atención primaria pediátrica ahorra el dolor asociado a una venopuntura innecesaria, evita derivaciones inadecuadas, disminuye los costos médicos y, sobre todo, evita la ansiedad a los padres. Lo mejor es no determinar los ANA en la mayoría de los niños, pero si se hace y el valor es $<1:640$, el resultado debe ser ignorado en un niño que por lo demás no presenta evidencia clínica de enfermedad sistémica⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- Cassidy and Petty, Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010; 1-5.
- Cabral DA, Petty R, Fung M, Malleson PN. Persistent antinuclear antibodies in children without identifiable inflammatory rheumatic or autoimmune disease. *Pediatrics* 1992; 89:441.
- Deane PMG, Liard G, Siegel DM, Baum J. The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. *Pediatrics* 1995; 95:892.
- Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1601-11.
- Malleson PN, Mackinnon MJ, Sailer-Hoeck M, Spencer CH. Review for the generalist: The antinuclear antibody test in children - When to use it and what to do with a positive titer. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010; 8:27.
- Espada G. Enfermedades reumáticas en la infancia. Programa Nacional de Actualización Pediátrica 2011 (PRONAP). Módulo 3. Capítulo 1; 11:39.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatology* 1997; 40:1725.
- Von Mulhen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24:323.
- Modesto C. Anticuerpos antinucleares y Artritis Reumatoide Crónica Juvenil. *An Esp Pediatr* 1996; 44:305-309.
- Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ. Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child* 1997; 77:299.
- Orlando Gabriel Carballo, Fernanda Beatriz Ingénito, Alejandra Andrea Ginaca, Patricia Carabajal, et al. Primer Consenso Argentino para la Estandarización de la Determinación de Anticuerpos Anti-Nucleares por Inmunofluorescencia Indirecta-HEp-2 *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46 (1):3-13.
- Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & research)* 2002; 47:434.
- Martini A, Lorini R, Zanaboni D, Ravelli A, et al. Frequency of autoantibodies in normal children. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 144:493.
- Satoh M, Chan EK, Ho LA, Rose KM, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul; 64(7):2319-27. doi: 10.1002/art.34380.
- Hilário MO, Len CA, Roja SC, Terreri MT, et al. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004; 43:637-42.
- McGhee JL, Burks FN, Sheckels JL, Jarvis J. Identifying children with chronic arthritis based on chief complaints: absence of predictive value for musculoskeletal pain as an indicator of rheumatic diseases in children. *Pediatrics* 2002; 110:354.
- McGhee JL, Kickingbird L, Jarvis J. Clinical utility of antinuclear antibody tests in children *BMC Pediatrics* 2004; 4:13.