

¿Son los Autoanticuerpos Predictores de Enfermedades Autoinmunes Reumatológicas?

Melitza Iglesias
Inmunóloga Clínica
Hospital San Juan de Dios

Introducción

Históricamente, los autoanticuerpos han jugado un rol importante en el seguimiento de pacientes reumatológicos, como también han ayudado a definir las bases inmunopatogénicas de las enfermedades autoinmunes y han permitido clasificar y subclasificar algunas enfermedades del tejido conectivo (ETC).

Actualmente, los tests inmunológicos forman parte de nuestra práctica diaria, brindándonos información acerca de la actividad de la enfermedad, compromiso de órganos específicos y pronóstico. En algunas patologías, la medición repetida de algunos autoanticuerpos nos ayuda a monitorizar actividad y respuesta al tratamiento, pero, aunque son de mucha ayuda diagnóstica, el uso inadecuado o la interpretación inapropiada puede resultar en un mal diagnóstico, mal manejo, gastos innecesarios, pero lo más importante en algunas ocasiones, llegar a atentar contra la vida de los pacientes (1).

Por este motivo, en este último tiempo se ha hecho un gran esfuerzo en dilucidar si desde antes de la aparición de los síntomas existe algún marcador de enfermedad temprano que nos ayudaría en la prevención de estas enfermedades. Aunque hay opiniones encontradas al respecto, el objetivo de esta revisión es entregarles a ustedes los elementos con los que hasta ahora contamos para que cada uno de nosotros saque su propia conclusión.

¿Son los autoanticuerpos predictores de enfermedad?

La activación del sistema inmune (SI) es la principal característica de muchos procesos patológicos. La respuesta inmune (RI) puede ser protectora, como en el caso de las infecciones, o autodestructiva, como en el caso de enfermedades autoinmunes. Los autoanticuerpos (autoAc) reflejan la presencia, naturaleza e intensidad de una respuesta inmune. En las enfermedades autoinmunes, la RI por sí sola es parte del proceso fisiopatológico; por lo tanto, el uso de autoanticuerpos para ayuda diagnóstica es real (2). En individuos con enfermedad ya establecida, los autoAc pueden ayudar a definir la naturaleza de la enfermedad, en algunos casos como factores pronósticos y por último como indicadores de actividad. Bajo esta última premisa podríamos plantearnos, entonces, que si en algunas patologías sirven como indicadores de actividad, entonces pudiera ser que bajo ciertas circunstancias estos autoAc pudieran ser capaces de predecir la enfermedad (2).

Alrededor de un 5% de la población mundial tiene alguna patología autoinmune, de las cuales sólo un 1% es reumatológica (2). En las últimas cuatro décadas, la lista de enfermedades asociadas a autoAc ha crecido de forma importante (3), sumándose a la lista la autoinmunidad secundaria a neoplasias y paraneoplasias.

La autoinmunidad idiopática se desarrolla en individuos con cierta predisposición genética, en la mayoría de los casos, asociada al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). También puede ser iniciada como respuesta a tumores (los Ag asociados a tumores son "vistos" como neoantígenos por pérdida de la autotolerancia), o puede ser iatrogénica, como en el caso de autoinmunidad secundaria al uso de algunas drogas, autoinmunidad relacionada a infecciones, y aun en estos casos el CMH juega un rol importante; por lo tanto, la RI es específica de cada individuo (3).

Es del conocimiento de todos nosotros que el medio

Se reciben comentarios:
mail: iglesiasmelissa@hotmail.com
Hospital San Juan de Dios, Depto. de Reumatología
Chacabuco 419, Santiago, Chile

ambiente, principalmente las infecciones, pueden desencadenar una respuesta autoinmune en un individuo genéticamente predispuesto, ya sea por el tan afamado mecanismo de mimetismo molecular, que ha estado en discusión por lo menos en los últimos 30 años, sin tener claro hasta el día de hoy cómo es que verdaderamente funciona, o mediado por superantígenos, y tampoco conocemos la intimidad de la relación de nuestro SI con los agentes infecciosos (3). Entonces, cuando hablamos de **predicción** de enfermedad, nos estamos refiriendo a la **prevención** de la enfermedad (2), porque ¿para qué queremos predecir si no vamos a prevenir?.

En el caso de las enfermedades autoinmunes, la prevención primaria es casi imposible, porque NO podemos prevenir al individuo que se exponga al medio ambiente o a agentes infecciosos. En el caso de la prevención secundaria (en la cual administraríamos medicamentos que modularían la enfermedad para evitar un proceso destructivo antes del inicio de los síntomas) parece ser una NO muy buena idea, teniendo en cuenta el arsenal terapéutico con el cual nos manejamos, poniendo en la balanza riesgo vs beneficio (pensamiento personal).

En el artículo de Leslie *et al.* (2), se describen tres parámetros que deben ser utilizados para calificar y cuantificar el uso de tests clínicos de predicción: *sensibilidad de la predicción, especificidad de la predicción y los valores predictivos positivos*.

La **sensibilidad de la predicción** se calcula dividiendo el número de sujetos de una cohorte con positividad de autoAc que desarrollaron enfermedad dividido por el número total de individuos que desarrollaron la enfermedad; entonces idealmente cada individuo que desarrolle una enfermedad autoinmune va a tener un autoAc en particular antes del diagnóstico clínico (alta sensibilidad); sin embargo, en el caso de las ETC, los

autoAc no se desarrollan simultáneamente con la aparición de los síntomas.

La **especificidad de la predicción** es cuando un autoAc refleja la probabilidad de que una persona sin el autoAc permanecerá libre de enfermedad; se calcula dividiendo el número de individuos de una cohorte sin el autoAc y que no desarrollan enfermedad por el número total de individuos que no desarrollaron la enfermedad. La especificidad sería un arma de valor, en el sentido que podría utilizarse como forma de identificar individuos para una prevención primaria o secundaria.

Finalmente, el parámetro que más nos serviría sería el **valor predictivo positivo**, ya que éste se calcula dividiendo el número de individuos autoAc positivos en una muestra inicial y que desarrollaron enfermedad posteriormente dividido por el número de individuos autoAc positivos (2).

La mayoría de los clínicos tiene familiaridad con la sensibilidad y especificidad de un test, pero pocos, con el valor predictivo positivo o negativo de un test. La especificidad y sensibilidad, sin embargo, NO son suficientes para calcular la probabilidad de enfermedad en un determinado individuo.

La medición de la relación de probabilidad positiva o negativa (*positive/negative likelihood ratios*) nos provee una medida adicional y nos dice cuál es la probabilidad postest de desarrollar una enfermedad (la relación de probabilidad positiva se calcula dividiendo la sensibilidad / 1 -especificidad y la relación de probabilidad negativa se calcula dividiendo 1 -sensibilidad /especificidad).

Lo importante es que la decisión de realizar un test diagnóstico en un paciente en particular se debería basar en la probabilidad postest, y si ésta va a ser significativamente diferente de la probabilidad pretest en relación a un resultado positivo o negativo (Tabla 1) (1).

TABLA 1.
RELACION DE PROBABILIDADES

Implicancia clínica Diferencias clínicamente significativas *	Rango de relación de probabilidad positiva	Rango de relación de probabilidad negativa
Importante	> 10	< 0,1
Modesta	5-10	0,1-0,2
Pequeña con algo de importancia	2-5	0,5-0,2
Pequeña sin importancia	1-2	0,5-1
Sin diferencia	1	1

* Diferencias clínicamente significativas entre las probabilidades pretest y postest. Una relación de probabilidad de 1 implica que la probabilidad postest es exactamente igual a la probabilidad pretest, lo que significa que el test no tiene ningún valor en determinar la presencia de enfermedad.

Una consideración importante para el uso de estos parámetros es que el clínico debería tener una noción de las probabilidades pretest de una determinada patología (1). En Reumatología, pocos son los datos que se saben hasta la fecha con respecto a estos parámetros, lo que dificulta aún más el hecho de poder predecir el desarrollo de enfermedad.

Sin embargo, el American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing desarrolló unas guías basadas en la evidencia para el uso de anticuerpos antinucleares, antiDNA y antiENA (1, 4, 5, 6 interesantes). Por ejemplo, estas guías nos hablan de una sensibilidad de los ANA para LES de 93% y la especificidad es de 57%, con la relación de probabilidad positiva de 2,2 y la negativa 0,1. Lo que quiere decir que, debido a su alta sensibilidad, la mayoría de los pacientes con LES tienen un test de ANA positivo; sin embargo, debido a la baja prevalencia de LES en la población en general (4.050 casos por 100,000 hab.) la mayoría de la gente con ANA positivo no tiene LES y el valor del test tiene un valor predictivo positivo del 11% (4); si analizamos los antiDNA en el LES nos encontramos, a diferencia de los ANA, con una sensibilidad de 57,3% y una especificidad del 97,4%, con una probabilidad positiva de > 10, lo que indica que un resultado positivo tiene gran impacto en las probabilidades pretest, lo que conlleva a aumentar las probabilidades pretest de desarrollar enfermedad (5).

Los autoAc más comunes en Reumatología son los factores reumatoides (FR) y los ANA; sin embargo, estos autoAc se encuentran entre un 5-10% de los individuos normales, especialmente en la tercera edad; entonces, el número de individuos normales con estos autoAc excede el número de pacientes con estos autoAc. A su vez, estos autoAc son poco específicos para una determinada ETC y también se encuentran en una gran variedad de patologías autoinmunes no necesariamente del ámbito reumatológico; por este motivo, el uso de estos autoAc en predecir si un individuo va a desarrollar una ETC es de poca ayuda (2). Por otro lado, existen autoAc, los antiDNA y antiSm para LES, anti topoisomerasa I para esclerodermia, anticuerpos antipéptido citrulinado para la artritis reumatoide y anti tRNA sintetasa en el caso de las miositis que poseen una alta especificidad, pero su sensibilidad diagnóstica tiende a ser baja. Su valor en individuos asintomáticos no ha sido evaluado en su extensión, aunque pudieran ser más útiles que tests menos específicos (2).

Autoanticuerpos específicos antes de las manifestaciones clínicas de LES

Arbuckle y Harley, de la Universidad de Oklahoma (7, 8 recomendables), estudiaron ANA, ENA y antiDNA

en muestras de suero guardadas en una seroteca a -30°C de individuos de las fuerzas armadas y que posteriormente desarrollaron LES. La enseñanza de esta investigación es que se demostró que previo al inicio clínico de la enfermedad se detectan autoAc en un rango de tiempo que va desde meses previo al inicio de la enfermedad y hasta 9 años, con un rango aproximado de 2,7 años. El desarrollo de Ac antiDNA previo al inicio de los síntomas se observó en un 74,2% (de 130 individuos) y se encontraron de forma más temprana a los 7 años previo a la enfermedad y 8 pacientes desarrollaron antiDNA posterior al inicio de los síntomas. Otro hallazgo importante es que seis meses previo al inicio de la enfermedad los títulos de antiDNA se elevaron de forma considerable, sugiriendo que los pacientes con LES tienen un crescendo acumulativo de anomalías autoinmunes que conlleva finalmente a la expresión clínica de la enfermedad. En este estudio, un 29% de los pacientes con antiDNA positivo cumplió criterios de LES al año de positividad de estos autoAc; otro estudio realizado por Swaak (9) reveló que pacientes con antiDNA positivo, asintomáticos, en un período de un año el 69% de estos pacientes cumplía criterios clínicos de LES (estos individuos ya habían consultado por alguna sintomatología).

A pesar de esta diferencia, me pregunto si siendo los antiDNA tan específicos de enfermedad, ¿cómo pueden estar positivos en individuos sanos? Podríamos suponer que en estos casos estos autoAc representarían un marcador serológico para pacientes con riesgo de desarrollar LES.

Tenemos claro que los autoAc generalmente contribuyen a la inmunopatogenia; por lo tanto, pareciera lógico que estos autoAc precedieran el desarrollo de manifestaciones clínicas; sin embargo, no está claro qué ocurre en pacientes con pródromo autoinmune de larga evolución asintomático. Pero quizás lo que más despierta curiosidad es que desencadena la enfermedad como y cuando ocurre el desarrollo de síntomas en pacientes previamente asintomáticos con autoinmunidad subclínica (2, 3, 7, 8).

Autoanticuerpos específicos antes de las manifestaciones clínicas de Artritis Reumatoide (AR)

Nielen *et al.* (10 recomendable), del Bremen Institute, en Holanda, estudiaron suero almacenado a -30°C de donadores de sangre y que en un período de más o menos cuatro años donaron sangre en promedio cuatro veces. Posteriormente rastrearon a pacientes con AR que hubieran sido donadores de sangre durante ese período, finalmente se estudiaron 79 sueros de pacientes con AR y se midieron factor reumatoide (FR) IgM y anticuerpos antipéptido citrulinado (anti CCP). Aproximi-

madamente el 50% de los sueros de los pacientes con AR era positivo para FR IgM y/o anti CCP previo al inicio de los síntomas. La media en años desde la seroconversión hasta la aparición de los síntomas fue en promedio 4,5 años; para los FR IgM +, la media entre la aparición de los autoAc y la aparición de síntomas fue de 2,8 años, y para los anti CCP, 4,8 años. 9% de los pacientes tenían FR positivo y 21% tenían antiCCP positivo previo al inicio de los síntomas, 19%, ambos autoAc, y 51%, ambos autoAc negativos (10).

Actualmente es bien sabido que los anti CCP se encuentran positivos en AR temprana o en artritis indiferenciada, en esta última ayuda a predecir los individuos que desarrollarán AR en el futuro (11, 12), a su vez son un importante factor pronóstico en lo que se refiere a progresión radiológica (13), al igual que sirven de ayuda en pacientes con FR (-) y que cumplen criterios de AR. Desde mi punto de vista, la importancia de los anti CCP radica en predecir pronóstico (agresividad), lo cual también ha sido demostrado en pacientes HLA DRB1 (*shared epitopes alleles*) en los cuales se relacionan positividad de estos autoAc y progresión radiológica y/o progresión a AR (13). No se sabe cómo ocurre en el LES que desencadena la expresión clínica de AR y el concepto de autoinmunidad in crescendo; aún no ha sido estudiado en AR, aunque yo apostaría que pudiera ocurrir lo mismo, aun cuando la detección de autoAc en AR está todavía en fase intensa de estudio.

Conclusiones

Como mencioné anteriormente, la RI de cada individuo es única; en estos términos el desarrollo de enfermedad clínica va a depender de las características genéticas específicas del sujeto. Sin obviar la influencia genética, ni los factores ambientales, ni tampoco olvidarnos del concepto de autoinmunidad in crescendo. Basándonos en estas premisas, podríamos decir entonces que existen tres fases en el desarrollo de autoinmunidad patogénica:

1. Inmunidad Normal: individuos sin Ac patogénicos, asintomáticos
2. Autoinmunidad Benigna: presencia de autoAc patogénicos, sin evidencia de enfermedad clínica (ANA, anti-Ro, anti-La o anti-fosfolípidos)
3. Autoinmunidad Patogénica: autoAcs patogénicos anti y DNA, anti-Sm, asociada al inicio de manifestaciones clínicas, lo que lleva a la expresión clínica de la enfermedad. Inmunidad in crescendo (7).

En mi opinión el factor desencadenante muy probablemente sea “alguna infección” y que en individuos

“genéticamente autoinmune predispuestos”, esta “infección” estimule a los LB, iniciando la síntesis de autoAc ya sea por mecanismos de mimetismo molecular, spreading de epitopes y/o alteraciones en la maduración de la afinidad de estos autoAc. Entonces esta maquinaria autoinmune produciría Ac años antes de la aparición de inflamación, a un nivel percibido como síntoma (sin saber a ciencia cierta que esta ocurriendo con la respuesta inmune celular y la relación íntima entre sistema inmune-microorganismo); hasta que algún otro desencadenante (medio ambiente, infección, hormonas) ponga de manifiesto la enfermedad como tal.

Y, por último, creo que estos autoAc “predictores” son de ayuda desde el punto de vista pronóstico, quizás también como seguimiento en parientes de individuos con alguna de estas patologías. Todavía hay mucho que decir y, más aún, falta mucho que hacer para pensar que podemos predecir la aparición de enfermedades autoinmunes reumatológicas, porque en última instancia NO vamos a tratar autoAc sino PACIENTES; entonces, ¿de que nos sirve un autoAc si no tenemos mucho que ofrecer al paciente sino hasta la manifestación de los síntomas?

Pienso que falta mucho por entender el comportamiento de los autoanticuerpos como elementos patogénicos y sobre todo QUÉ desencadena una enfermedad autoinmune; sólo en ese momento estos autoAc predictores tendrían alguna utilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing. Guidelines for Immunologic Laboratory Testing in the Rheumatic Disease: An Introduction. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2002; 47(4):429-433.
2. Leslie D, Lipsky P, Notkins L. Autoantibodies as predictors of disease. *Journal of Clinical Investigation* 2001; 108:1417-1422.
3. Lernmark A. Autoimmune Diseases: Are Markers Ready for Prediction? *Journal of Clinical Investigation* 2001; 108:1091-1096.
4. Solomon D, Kavanaugh A, Schur P and the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing. Evidence-Based Guidelines for the Use of Immunologic Test: Antinuclear Antibody Testing. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2002; 47(4):434-444.
5. Kavanaugh A, y Solomon D. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee On Immunologic Testing. Guidelines for Immunologic Laboratory Testing in the Rheumatic Disease: AntiDNA antibodies. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2002; 47(5):546-555.
6. Reveille J, Solomon D and the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing. Evidence-Based Guidelines for the Use of immunologic Test: Anticentromere, Scl-70, and Nucleolar Antibodies. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2003; 49(3):399-412.
7. Arbuckle M, McClain M, Rubertone M, Harley J et al. Development of Autoantibodies before the onset Of Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349:1526-1533.
8. Arbuckle M, James J, Kohlhase K et al. Development of Autoantibodies Prior to Clinical Diagnoses of Systemic Lupus Erythematosus. *Scandinavian Journal of Immunology* 2001; 54:211-219.

9. Swaak T y Smeenk R. Detection of anti dsDNA Antibodies as a Diagnostic Tool: A Prospective Study in 441 Non-Systemic Lupus Erythematosus Patients with Anti dsDNA Antibody. *Annal of Rheumatic Diseases* 1985; 44:245-251.
 10. Nielen M, van Schaardenburg D, Reesink H, Dijkmans B et al. Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50(2):380-386.
 11. Kroot E, de Jong B, van Riel P et al. The Prognostic Value of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody in Patients with Recent-Onset Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43(8):1831-1835.
 12. Gaalen F, Linn-Rasker S, Huizinga T et al. Autoantibodies to Cyclic Citrullinated Peptides Predict Progression to Rheumatoid Arthritis in Patients with Undifferentiated Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50(3):709-715.
 13. Goldbach R, Lee J, McCoy A, Schumacher R, Gabalay S et al. Rheumatoid Arthritis Associated Autoantibodies in Patients with Synovitis of Recent Onset. *Arthritis Research* 2000; 2(3):236-243.
-