

Instituto de Hematología e Inmunología

ESTUDIO LONGITUDINAL DE ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS EN PACIENTES CON ANEMIA DREPANOCÍTICA

Lic. Ana María Guerreiro Hernández, Lic. Rinaldo Villaescusa Blanco, Lic. Ada A. Arce Hernández, Lic. Julio C. Merlín Linares, Lic. Luz M. Morera Barrios, Dra. Valia Pavón Morán, Dr. Edgardo Espinosa Martínez y Dr. Porfirio Hernández Ramírez

RESUMEN

Se realizó un estudio longitudinal para detectar anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en 13 pacientes con anemia drepanocítica en crisis vasooclusiva y en estado basal, mediante un método de inmunofluorescencia indirecta. Del total de 34 muestras de suero obtenidas, 16 fueron en crisis vasooclusiva y en 12 de ellas, correspondientes a 10 pacientes, se demostró la presencia de p-ANCA. En el resto de las muestras en crisis vasooclusiva y en estado basal no se observó la presencia de p-ANCA o c-ANCA. Los resultados obtenidos sugieren la posible participación de los p-ANCA en el daño isquémico, así como la importancia de su medición en el diagnóstico de las crisis vasooclusivas (CVO) en los pacientes con anemia drepanocítica (AD).

Descriptor DeCS: ANTICUERPOS CITOPLASMATICOS ANTINEUTROFILO; ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES; ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS.

La anemia drepanocítica (AD) (SS) es una enfermedad crónica no transmisible que presenta diversas complicaciones vasculares y un elevado riesgo de infecciones bacterianas para los pacientes que la padecen.¹⁻³

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) constituyen un grupo de autoanticuerpos que son inducidos por enzimas lisosomales de los neutrófilos, y que de acuerdo con el patrón obtenido al aplicar la técnica de tinción por fluorescencia indirecta, se clasifican en 2 tipos: los que producen un patrón

citoplasmático (c-ANCA), inducidos por la proteinasa 3, y los que producen una tinción perinuclear (p-ANCA) que se ha mostrado unen mieloperoxidasa.⁴ Se considera que estos autoanticuerpos intervienen en las alteraciones de las paredes vasculares que se observan en algunas enfermedades, caracterizadas por inflamación con infiltración de neutrófilos y leucocitos mononucleares, por lo que su detección se ha incluido, en ocasiones, como parte de la evaluación diagnóstica de ciertas formas de vasculitis y glomerulonefritis.⁵

En comunicación reciente se demostró la presencia de p-ANCA en pacientes con AD en crisis vasooclusiva (CVO), no así en el grupo en estado basal.⁶ El significado clínico y patogénico de este resultado no se ha establecido, de ahí que nos propusiéramos un estudio longitudinal en un grupo de pacientes con AD en distintos estadios clínicos.

MÉTODOS

Se estudiaron 13 pacientes con AD, 5 mujeres y 8 hombres, con una edad promedio de 14 años y un rango de 6-25 años, de los que se extrajeron 34 muestras, 16 en CVO y 18 en estado basal, para determinar la presencia de ANCA. La sangre se obtuvo por punción venosa y se conservó el suero a -30 °C hasta su uso. La detección de p-ANCA y c-ANCA se realizó por inmunofluorescencia indirecta.⁷

RESULTADOS

Se detectó la presencia de p-ANCA en 12 muestras obtenidas durante las CVO, correspondientes a 10 pacientes; las 4 muestras extraídas en CVO de los 3 pacientes restantes fueron negativas para p-ANCA y c-ANCA. No se demostraron ANCA en ninguna de las muestras de pacientes en estado basal.

DISCUSIÓN

El curso clínico de la AD se caracteriza por episodios vasooclusivos periódicos. Estudios recientes han sugerido que la iniciación y progresión de estas CVO pueden estar asociadas con la interacción

de los drepanocitos y las células endoteliales estimuladas por citocinas como la interleucina 1 β y el factor de necrosis tumoral α . Estas citocinas, liberadas a la circulación por diferentes factores extrínsecos, pueden también estimular los neutrófilos con la transferencia de mieloperoxidasa y proteinasa 3 a la superficie de la membrana celular, lo que provoca la síntesis de autoanticuerpos, p-ANCA y c-ANCA respectivamente, dirigidos contra dichas enzimas lisosomales; la unión de estos a los neutrófilos provoca su activación, aumenta su adhesión y amplifica el daño celular endotelial.⁸⁻¹¹

La presencia de p-ANCA demostrada en la mayoría de los pacientes en CVO, puede ser un factor favorecedor del daño isquémico. Es de señalar que en 3 de los pacientes estudiados no se observaron los ANCA, lo que pudiera deberse, entre otras razones, a la incapacidad de estos de responder a los antígenos lisosomales expuestos en la membrana celular del neutrófilo estimulado, a la intensidad de la crisis o a la presencia en estos pacientes de autoanticuerpos con especificidades diferentes no detectables por el procedimiento empleado.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo indican la elevada frecuencia de los p-ANCA en la CVO de la AD, ya que en el estudio longitudinal, el 75 % (12/16) de las muestras en crisis fueron positivas para dicho autoanticuerpo y negativos en estado basal; debemos señalar que en 3 pacientes en CVO no se demostró la presencia de estos autoanticuerpos, lo que pudiera estar relacionado con la intensidad de la crisis, aspecto que no se tomó en cuenta en este trabajo. Estudios posteriores nos permitirán profundizar en la posible participación de los p-ANCA en la patogenia del daño vascular en la AD.

SUMMARY

A longitudinal study was made to detect antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in 13 patients with sickle cell anemia in vasocclusive crisis and basal state by using an indirect immunofluorescence method. Of 34 serum samples, 16 were in vasocclusive crisis and 12 of them corresponding to 10 patients revealed the presence of p-ANCA. Neither p-ANCA nor c-ANCA was observed in the rest of the samples taken in vasocclusive crisis and in basal state. The results achieved signaled a possible involvement of p-ANCA in ischemic damage as well as the importance of their measurement in the diagnosis of vasocclusive crisis in patients with sickle cell anemia.

Subject headings: ANTIBODIES, ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC; ANEMIA, SICKLE CELL; HEMATOLOGIC DISEASES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serjeant GR. Sickle cell disease. Oxford: University, 1992:245-60.
2. Pearson JA, Spencer RP, Cornelius EA. Functional asplenia in sickle-cell anemia. *N Engl J Med* 1969;281:923-6.
3. Björnson AB, Gaston MH, Zellner CL. Decreased opsonization for *Streptococcus pneumoniae* in sickle cell disease: studies on selected complement components and immunoglobulins. *J Pediatr* 1977;91:371-8.
4. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989;135:921-30.
5. Egner W, Chapel HM. Titration of antibodies against neutrophil cytoplasmic antigens is useful in monitoring disease activity in systemic vasculitides. *Clin Exp Immunol* 1990;82:244-9.
6. Villaescusa R, Guerreiro AM, Merlín JC, Morera LM, Espinosa E, Ballester JM, et al. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en pacientes con anemia drepanocítica. *Sangre* (en prensa).
7. Wiik A, Rasmussen N, Wieslander J. Methods to detect autoantibodies to neutrophilic granulocytes. *Manual of biological markers of disease*. Kluwer Academic, 1993:1-14.
8. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365-76.
9. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* 1992;41:375-83.
10. Gross WL, Csernok E, Helmchen U. Antineutrophil cytoplasmic autoantigens and systemic vasculitis. *APMIS* 1995;103:81-97.
11. Moore CM, Ehlayel M, Leiva LE, Sorensen RU. New concepts in the immunology of sickle cell disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:385-403.

Recibido: 15 de noviembre de 1999. Aprobado: 30 de diciembre de 1999.

Lic. *Ana María Guerreiro Hernández*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: (537) 578268. Fax: (537) 338979. e-mail:ihidir@hemato-sld.cu