

## Uso excesivo de la prueba de ANCA

### Overuse of the neutrophil cytoplasmic antibody test

Elena Kokuina<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3651-7445>

Miroslaba Dalas Guiber<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3448-9209>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [inmunología@hha.sld.cu](mailto:inmunología@hha.sld.cu)

Recibido: 13/10/2020

Aprobado: 13/11/2020

La desproporcional y alta frecuencia de órdenes médicas de anticuerpos frente al citoplasma del neutrófilo (ANCA, por sus siglas en inglés) dirigidas a nuestros laboratorios clínicos evidencia el sobreuso de la prueba de ANCA. El uso indiscriminado de esta aumenta los gastos sin beneficio de salud. El laboratorio clínico es el eslabón de la cadena diagnóstica que más siente el uso excesivo de las solicitudes de ANCA, básicamente porque genera resultados falsos positivos que comprometen la utilidad clínica de la prueba, además de recargar innecesariamente el trabajo diario del laboratorio.

La prueba de ANCA es una herramienta diagnóstica muy útil para las vasculitis sistémicas primarias, pero su valor en situaciones *no vasculíticas* así como en otras condiciones inflamatorias y en enfermedades infecciosas o tumorales, no ha sido demostrado.<sup>(1,2)</sup> El descubrimiento de los ANCA cambió totalmente el diagnóstico y la clasificación de las vasculitis de pequeños vasos. La detección de ANCA como prueba positiva dio lugar al término de vasculitis asociadas a ANCA (VAA). Esta se define como un grupo heterogéneo de síndromes muy infrecuentes caracterizados por inflamación necrotizante de los vasos de pequeño y mediano calibre acompañados o no de granulomas en diferentes órganos y la presencia de ANCA. Las VAA incluyen tres enfermedades: la poliangeitis microscópica (PAM, anteriormente poliangeitis microscópica nodosa), la granulomatosis con poliangeitis (GPA, anteriormente granulomatosis de Wegener) y la granulomatosis con poliangeitis eosinofílica (EGPA, anteriormente síndrome de Churg-Strauss).<sup>(3)</sup> Dos principales tipos de ANCA se pueden detectar en los pacientes con VAA. Estas son las especificidades de antiproteinasa 3 (PR3) y antimieloperoxidasa (MPO) leucocitarias. Los pacientes con GPA son predominantemente positivos de ANCA-PR3; mientras que los de PAM son a predominio de ANCA-MPO. Las evidencias acumuladas apuntan a que la determinación de la especificidad de ANCA-PR3 o

ANCA-MPO puede ser más importante que la clínica no solo para establecer el diagnóstico de estos síndromes, sino para predecir la respuesta a las terapias de inducción, el riesgo de recaída y el pronóstico a largo plazo. Las evidencias señalan que además del papel diagnóstico de las VAA, los ANCA son mediadores clave de la patogénesis de estas enfermedades.<sup>(1,2,4)</sup> Por lo tanto, la definición de la especificidad de ANCA en el momento del diagnóstico provee información de gran utilidad para el seguimiento de pacientes con VAA.

La prueba de ANCA debe ser ordenada únicamente en pacientes con sospecha clínica de vasculitis sistémicas. Esta precondition adquiere importancia cuando se busca enfermedades muy poco frecuentes, como las VAA. Las manifestaciones clínicas de estos síndromes vasculíticos han sido definidas y son las que justifican la indicación de la prueba de ANCA.<sup>(5)</sup> Esta guía clínica dirige dicha prueba sobre la población de mayor probabilidad de VAA y la adherencia a estas indicaciones reduce las pruebas innecesarias y aumenta el valor predictivo de ANCA. Una avalancha de órdenes médicas de ANCA llega al laboratorio con datos clínicos como sospecha de enfermedad de tejido conectivo, artritis o fiebre, en franca disonancia con las características de VAA.

Indicaciones de la prueba de ANCA:

- Glomerulonefritis, en especial glomerulonefritis rápidamente progresiva
- Hemorragia pulmonar, en especial síndrome pulmonar renal
- Vasculitis cutánea con características sistémicas
- Nódulos pulmonares múltiples
- Enfermedad destructiva crónica de vías aéreas superiores
- Sinusitis u otitis de larga evolución
- Estenosis traqueal subglótica
- Mononeuritis multiplex u otra neuropatía periférica
- Masa retro-orbital

La prueba de ANCA es de buena sensibilidad, pero no de alta especificidad para las VAA, por lo que los resultados positivos son frecuentes en otros contextos clínicos no relacionados con las VAA. Como resultado de esta promiscuidad, si el laboratorio abre “*de par en par la puerta*” para las solicitudes de ANCA, el valor predictivo baja. El valor predictivo de los ANCA solo se puede recuperar restringiendo la prueba a la población que tiene una alta probabilidad preprueba.<sup>(6)</sup>

La selección esmerada de los pacientes para la prueba de ANCA es decisiva para su interpretación. Un resultado positivo de ANCA es altamente sugestivo de VAA solamente en el contexto clínico apropiado. La sobrestimación de un resultado positivo de ANCA fuera del escenario clínico de las VAA puede confundir el diagnóstico del clínico de asistencia y demorar el tratamiento. La endocarditis bacteriana puede inducir la reactividad de anti-PR3 o anti-MPO y simular la glomerulonefritis asociada a ANCA, lo que erróneamente puede conducir a un

diagnóstico de VAA falso y un tratamiento equivocado.<sup>(7)</sup> Si se confunde una enfermedad infecciosa con una VAA por un ANCA positivo, la administración de inmunosupresores puede exacerbar la infección y llevar a consecuencias desastrosas. Por lo tanto, antes de indicar ANCA, hay que excluir la infección.

Los ANCA están ausentes generalmente en las vasculitis de grandes vasos como la arteritis de células gigantes y el síndrome de Takayasu. Según la nomenclatura aceptada actual, la *poliarteritis nodosa clásica* es una enfermedad ANCA-negativa.<sup>(3)</sup> En la enfermedad de Kawasaki los ANCA son infrecuentes.<sup>(8)</sup> En la vasculitis a IgA (anteriormente púrpura de Henoch-Schönlein) se ha encontrado ANCA de clase IgA en la enfermedad activa, pero los ANCA-IgG son raros.<sup>(9)</sup>

Hasta hace poco tiempo la detección de ANCA se basaba en la técnica de fluorescencia indirecta (IFI) sobre polimorfonucleares y monocitos como sustrato. La IFI no solo detecta los dos grandes ANCA, el anti-PR3 (patrón C-ANCA) y el anti-MPO (patrón P-ANCA), sino además otras especificidades de ANCA llamadas atípicas (patrón A-ANCA) como anti-elastasa, anti-lisozima, anti-lactoferrina, anti-catepsina G y anti-BPI (del inglés: *bactericidal permeability-increasing protein*). Estas son especificidades atípicas asociadas a condiciones misceláneas infecciosas y no infecciosas distintas a las VAA, como artritis reumatoide, enfermedades del tejido conectivo, hepatitis autoinmune, enfermedades inflamatorias intestinales, fármacos y drogas.<sup>(10,11)</sup> Por eso, los ANCA, detectados por IFI, que además es subjetiva, son un fenómeno poco específico. Actualmente, en nuestros laboratorios los ANCA son detectados por el ensayo *inmunoabsorbente* ligado a enzima (ELISA) sobre los dos antígenos grandes purificados de ANCA, el PR3 y el MPO como sustrato.

El más reciente consenso publicado en el año 2017 por *Bossuyt* y otros<sup>(12)</sup> propone abordar la sensibilidad/especificidad de los ANCA con un enfoque nuevo, basado en las últimas tecnologías para la detección de ANCA. En efecto, los ELISA de segunda y tercera generación para el anti-PR3 y anti-MPO superan la sensibilidad y especificidad de la IFI. Por tanto, la nueva estrategia recomienda usar estos tipos de ELISA en lugar de la IFI, como pruebas de cribado o de primer nivel en pacientes con sospecha de VAA.

Se requiere desterrar las viejas prácticas del consumismo que incrementan los gastos hasta lo insospechable. Debe ponerse énfasis en aprovechar los siempre limitados recursos de salud, reservando la prueba de ANCA selectivamente para los pacientes con sospecha de VAA.

## Referencias bibliográficas

1. Csernok E. New concepts in ANCA detection and disease classification in small vessel vasculitis: the role of ANCA antigen specificity. *Mediterr J Rheumatol*. 2018;29(1):17-20. <https://doi.org/10.31138/mjr.29.1.17>

2. Weiner M, Segelmark M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmun Rev.* 2016;15:978-82. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.016>
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
4. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(7):1700-10.
5. Allard-Chamard H, Liang P. Antineutrophil Cytoplasmic antibodies testing and interpretation. *Clin Lab Med.* 2019;39:539-52. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.07.003>
6. Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Robert A Lew, Jeffrey N Katz, Robert H Shmerling. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med.* 2002;162(13):1509-14. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.13.1509>
7. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, *et al.* Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1672-7. <https://doi.org/10.1002/art.38389>
8. Generini S, Ermini M, Taccetti G, Trapani S, Cerinic MM, Falcini F. Clinical and laboratory features and disease outcome of Kawasaki disease: the analysis of our experience and literature review. *J Clin Rheumatol.* 1997;3(5):241-7. <https://doi.org/10.1097/00124743-199710000-000>
9. Ronda N, Esnault VL, Layward L, Sepe V, Allen A, Feehally J, *et al.* Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) of IgA isotype in adult Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol.* 1994;95(1):49-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1994.tb06013.x>
10. Wong RC, Silvestrini RA, Savige JA, Fulcher DA, Benson EM. Diagnostic value of classical and atypical antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) immunofluorescence patterns. *J Clin Pathol.* 1999;52(2):124-8. <https://doi.org/10.1136/jcp.52.2.124>
11. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem.* 2006;52:171-81. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.058560>
12. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillemin L, *et al.* Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-92. <https://doi.org/10.1038/nrrheum,2017.140>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Elena Kokuina*: Redacción y revisión final del artículo para su publicación.

*Miroslaba Dalas Guiber*: Revisión de bibliografía y revisión final del artículo para su publicación.