

VASCULITIS ASOCIADAS A LOS ANCA

¿QUE SON LAS VASCULITIS?

Las Vasculitis Sistémicas constituyen un grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por la inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos y con muy diversas formas de expresión

Su incidencia se calcula en más de 25 casos por millón de habitantes y su evolución espontánea es fatal. Los tratamientos actuales con fármacos inmunosupresores consiguen el control de la enfermedad en el 90% de los casos pero a expensas de una reducción en la calidad de vida del paciente

Hasta la fecha se desconoce la causa de aparición de este grupo de enfermedades.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA VASCULITIS

Hasta la fecha han existido diversos intentos de clasificación de las Vasculitis. En el año 1993 se reunieron en Carolina del Norte Estados Unidos un grupo de Clínicos y Patólogos de diversos países y redactaron una clasificación de consenso sobre las Vasculitis

VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS ASOCIADOS A ANCA.

Dentro del grupo de las Vasculitis existe un importante grupo de enfermedades de afectación no exclusivamente renal que se caracteriza por necrosis glomerular, segmentaria y focal, proliferación de células epiteliales en forma de semilunas de infiltración de células inflamatorias periféricas fundamentalmente neutrofilos polimorfonucleares

Destacan entre ellas la Granulomatosis de Wegener y la poliangeitis microscópica. Estas entidades cursan con la presencia en el suero de anticuerpos anticitoplasmicos o ANCA

GRANULOMATOSIS DE WEGENER (GW)

Esta enfermedad consiste en una inflamación granulomatosa que afecta al sistema respiratorio y en una Vasculitis Necrotizante que afecta a las arterias, arteriolas, vénulas y capilares incluido el capilar glomerular

Existen 2 formas de expresión de esta enfermedad.

La forma difusa, que afecta a las vías respiratorias altas, pulmones y riñones, aparece con fiebre. Y la forma localizada, que presenta lesiones en las vías respiratorias altas y/o pulmones, pero sin evidencia de Vasculitis Sistémica

La historia de las lesiones granulomatosas presentes en las vías respiratorias se caracteriza por un exudado inflamatorio, con predominio de leucocitos polimorfonucleares, Vasculitis Necrotizante y con granuloma de células gigantes y epitelioides

Esta enfermedad es poco común en la franja sur de Europa siendo los países escandinavos donde su diagnóstico es más frecuente

Se observa principalmente en la vejez y es raro en niños. **Predomina en varones.**

La clínica renal muestra una serie de trastornos urinarios entre los que destaca la microhematuria y la proteinuria en prácticamente todos los pacientes

En el momento del inicio de la enfermedad, más de la mitad de los pacientes tienen función renal normal o presentan una insuficiencia renal moderada

Sin embargo, si el diagnóstico se retrasa, más de la mitad de los pacientes pueden llegar a presentar una insuficiencia renal entre moderada y grave y una cuarta parte de ellos llegarán a necesitar diálisis

Por ello, es muy importante realizar un diagnóstico precoz de esta enfermedad

La determinación de los Anticuerpos Anti Citoplasma de Neutrofilos (ANCA) es prácticamente siempre positiva, en la forma difusa de la enfermedad, apareciendo un patrón citoplásmico que tiene especificidad para la Proteinasa-3 (PR3)

En la forma localizada, la determinación de los anticuerpos anti Citoplasma de Neutrofilos no siempre es positiva

LA POLIANGELITIS MICROSCÓPICA (PAM)

Consiste en una Vasculitis de tipo Necrotizante. Debe su nombre a que afecta a capilares y vénulas además de arteriolas y arterias de pequeño calibre

A veces se le ha denominado Poliarteritis Nodosa o Periarteritis Nodosa

Se presenta generalmente en edad avanzada, pero puede presentarse en la edad media de la vida. Es rara en niños y afecta más a varones que a mujeres

En el inicio de la enfermedad la mayoría de los pacientes presentan síntomas constitucionales, estando muy afectados la piel y los pulmones, pero no los riñones

La afectación renal aparece en una fase posterior en todos los pacientes con la Poliangeitis Microscópica

En la clínica renal de la enfermedad, predomina la hematuria con la proteinuria

Al igual que en la Granulomatosis de Wenger la función renal de estos pacientes esta determinada por el tiempo que se tarda en realizar el correcto diagnóstico afectándose cada vez más la función de los riñones desde el inicio de los síntomas

La determinación de los Anticuerpos anti Citoplasma de Neutrofilos (ANCA) es prácticamente siempre positiva, con manifestaciones de patrón perinuclear y especificidad antigénica para la Mieloperoxidasa de los Neutrofilos (MPO), también se han observado patrones citoplásmicos con especificidad para la PR3 en esta enfermedad

EL SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Es una inflamación granulomatosa, rica en leucocitos y eosinófilos que afecta las vías respiratorias

Es una Vasculitis de tipo necrotizante que se asocia a asma y eosinofilia

Esta enfermedad es más rara en mayor grado que las 2 anteriormente descritas y solamente una pequeña parte de los pacientes que la sufren, llegan a desarrollar enfermedad renal

Afecta predominantemente en la edad media de la vida y es más común en varones que en mujeres

En el Síndrome de Churg-Strauss siempre queda afectado el sistema respiratorio, manifestándose en forma de asma y eosinofilia

La afectación de las vías respiratorias altas es frecuente, y junto con los síntomas propiamente pulmonares, puede preceder en varios años a los síntomas de vasculitis

La determinación de los Anticuerpos anti Citoplasma de Neutrófilos (ANCA) da resultados positivos hasta en un 75% de los casos, generalmente con un patrón perinuclear con especificidad para la mieloperoxidasa

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A LOS ANTICUERPOS ANTI CITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS

Se han descrito pruebas ANCA positivas anti Laccoferrina en un porcentaje importante de artritis reumatoide que cursan con fenómenos de Vasculitis Sistémica

También existe una correlación muy importante entre los Anticuerpos contra Citoplasma Neutrófilos y la Colitis Ulcerosa

Finalmente, hay descripción de casos de anticuerpos anticitoplasma de Neutrófilos atípicos en enfermedades hepáticas autoinmunes, en algunas infecciones y neoplasias, entre otras enfermedades

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA)

Como se describió anteriormente los Anticuerpos anti Citoplasma Neutrófilos o ANCA, han sido descritos como autoanticuerpos presentes en diversas enfermedades autoinmunes, estos autoanticuerpos han sido y son actualmente una herramienta básica en estudios de las enfermedades descritas

El papel preciso de los anticuerpos en la patogenia de estas enfermedades todavía no ha sido totalmente resuelto

ANCA Y SUS ANTÍGENOS

Los anticuerpos anti Citoplasma de Neutrofilos son autoanticuerpos dirigidos contra estructuras propias del cuerpo humano y presentes en el suero de determinados pacientes

En la actualidad, se han descrito como mínimo 6 autoantígenos que servirían de blanco para la formación de anticuerpos

Todos ellos son proteínas que se encuentran presentes en las células del organismo humano y que no generan respuestas inmunológicas, pero que en ciertas condiciones podrían llegar a ser reconocidas como estructuras extrañas contra las que se pueden desarrollar anticuerpos como respuesta

Se trata de enzimas provenientes de los leucocitos polimorfonucleares, principalmente de los gránulos azurofílicos, destacando las enzimas proteinasa-3 (PR3) y la mieloperoxidasa (MPO)

La PR3, también llamada P29 o mieloblastina, es una molécula de un peso molecular aproximado de 29 kilodaltones

Posee una actividad enzimática hacia la elastina, la fibronectina y otras proteínas de la membrana basal como el colágeno de tipo IV y la laminina

También esta descrita su capacidad para procesar la interleucina 8, una citoquina con capacidad quimioatrayente de leucocitos polimorfonucleares, a una forma quimiotacticamente más potente, y de romper la proteína HSP28

La mieloperoxidasa es una proteína Homodimerica con 2 cadenas pesadas de 58 kilodaltones y 2 cadenas ligeras de 16 kilodaltones que tiene actividad peroxidasa

Diversos autores describieron estas proteínas como los antígenos blanco de los anticuerpos anti citoplasma de Neutrofilos y las 2 principales Vasculitis asociadas a la presencia de estos anticuerpos que se conocen hasta ahora

Las personas que sufren de Granulomatosis de Wegener poseen niveles elevados de Anticuerpos anti Citoplasma de Neutrofilos dirigidos contra anti PR3

Por otra parte, los que sufren de poliangeitis microscópica suelen presentar niveles séricos de Anticuerpos anti Citoplasma de Neutrofilos dirigidos contra MPO anormalmente elevados

Sin embargo, últimamente se han venido descubriendo la existencia de Anticuerpos anti Citoplasma de Neutrofilos con especificidad hacia otros antígenos presentes en suero de enfermos con Vasculitis

Estos antígenos también provienen de los gránulos azurófilicos y son la azuroxidina, la catepcina G, la elastasa o la proteína inductora de la permeabilidad bacteriana (BPI)

Su presencia del suero en estos pacientes todavía no esta muy estudiada

Hasta ahora la técnica más común de determinación de los anticuerpos anti Citoplasma de Neutrofilos es el análisis por Inmunofluorescencia indirecta

Mediante este método, una muestra sérica se pone en contacto con una preparación de leucocitos polimorfonucleares previamente fijados con etanol o formol en una laminilla

Después de varios lavados y una incubación con un anticuerpo secundario fluoresceinado, se observa la preparación bajo un microscopio óptico de fluorescencia

Los observadores expertos pueden llegar a reconocer 2 tipos de patrón de fluorescencia diferentes, uno cuenta una disposición perinuclear y por tal motivo se el llama P-ANCA y el otro Citoplásmico (C-ANCA]

El patrón P-ANCA corresponde a un alto porcentaje de confiabilidad al tipo de anticuerpos dirigidos hacia el antígeno PR3

Sin embargo, hay casos de difícil definición por lo que se requiere estudios de detección más precisos como sería los inmunoensayos enzimáticos tipo ELISA, para poder definir específicamente el antígeno hacia el que va dirigido el anticuerpo

Mediante el método de inmunofluorescencia se puede reconocer también la presencia de anticuerpos anticitoplasma de Neutrofilos dirigidos contra mieloperoxidasa, utilizando el método de inmunofluorescencia indirecto se puede determinar la presencia de un anticuerpo dirigido contra el citoplasma de Neutrofilos

Sin embargo, también como dijimos anteriormente se requieren métodos de ELISA o radioinmunoanálisis para poder llegar a clarificar con certeza si se trata de un anticuerpo dirigido contra la mieloperoxidasa

Lo anterior es necesario debido a que los investigadores han demostrado que los productos comerciales que se utilizan para estas técnicas contienen impurezas y producen interacciones no deseadas, por tal motivo, no es posible definir con el método de inmunofluorescencia en forma definitiva la correlación de la especificidad hacia el cual va dirigido el anticuerpo

En consecuencia, las pruebas de ELISA con la especificidad para cada una de las proteínas antigénicas son necesarias y en estas pruebas se determina en forma específica por método de ELISA, anticuerpos anti Citoplasma de Neutrofilos con especificidad para PR3, MPO, Captepcina G, Elastasa, BPI y Azurocidina

PATOGENIA DE LOS ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTROFILOS Y LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS

Aunque los anticuerpos son una herramienta básica en el diagnóstico de las Vasculitis, su papel preciso aún esta por esclarecerse

Hasta este momento, la investigación se ha dirigido al estudio del efecto del ANCA en la estimulación de leucocitos polimorfonucleares; Aunque, su papel en la activación de otras poblaciones celulares como monocitos y células endoteliales es reconocido

ACCIÓN DE LOS ANTICUERPOS SOBRE LOS LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES

Cuando se produce un fenómeno inflamatorio como puede ser el asociado a una infección, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) estimulados por linfoquinas de los macrófagos (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) o productos bacterianos (LPS) se transforman en polimorfonucleares activados

Como resultado de esta activación, se produce una liberación extracelular de enzimas lisosomales entre los que destaca la PR3 y la MPO

Estas enzimas, antes de liberarse sufren un proceso de traslocación desde los gránulos lisosomales hasta la superficie de la membrana celular

Esto ocurre con la presencia de los Anticuerpos anti Citoplasma de Neutrofilos se produce un proceso de amplificación, de la activación leucocitaria comentada, que se inicia con el reconocimiento del antígeno por parte del ANCA a través del fragmento FAB de este anticuerpo, posteriormente el complejo antígeno anticuerpo, que se forma en la superficie de Neutrofilo, es internalizado y como consecuencia de ello se produce un gran proceso de estimulación por el cual se sintetizan y liberan gran cantidad de enzimas lisosómicas y radicales libres de oxígeno que tienen gran capacidad de necrosis y bactericidas que inician el daño endotelial

La célula endotelial no es un elemento pasivo sino una célula muy activa dentro del contexto del fenómeno inflamatorio propio de Vasculitis asociadas a ANCA

Su actividad radica en la liberación de citoquinas capaces de atraer células implicadas en la respuesta inmune como macrófagos o leucocitos polimorfonucleares

Así mismo, es capaz de responder a la presencia de citoquinas séricas en el medio expresando moléculas de adhesión en su superficie celular, favoreciendo la infiltración leucocitaria

Finalmente parece posible que la célula endotelial pueda activarse en respuesta a la acción de los Anticuerpos contra Citoplasma de Neutrofilo

Existen pruebas preliminares que demuestran que el ANCA con especificidad PR3 es capaz de inducir la sobre expresión de las moléculas de adhesión (E-selectina, ICAM-1, VCAM-1) en el ámbito de la célula endotelial

La célula blanco que reconoce estos ANCA en la superficie endotelial, así como el mecanismo por el cual induce la expresión de las moléculas de adhesión, es hasta ahora desconocido

Algunos autores postulan que el ANCA anti PR3 reconoce la presencia de este antígeno en la superficie de las células, en situaciones de plena activación por citoquinas pasaría el citoplasma a la superficie de las células ya fuese a la membrana o a la matriz extracelular, en cambio otros autores han negado la presencia de PR3 en las células endoteliales invalidando esta vía de reconocimiento

Estos autores postulan que la presencia de niveles séricos elevados de PR3, que pueden llegar a favorecer la lesión pasiva del antígeno circulante en la superficie del endotelio llevando a la presión de una célula blanco no propia del endotelio

Independientemente del mecanismo de interacción entre ANCA y célula endotelial parece claro que los ANCA anti PR3 reconocen la célula endotelial invitro

En definitiva, la implicación del endotelio en la patogenia de las Vasculitis puede estar relacionada con:

1.- la expresión de Citoquinas inflamatorias y quimioatrayentes de las células implicadas de la respuesta inmune

2.- expresión en la superficie de moléculas de adhesión en respuesta a la existencia de citoquinas inflamatorias en el torrente sanguíneo

3. - expresión de superficie de moléculas de adhesión en respuesta a la unión de los ANCA

Los estudios antes descritos se han realizado en el suero de pacientes con granulomatosis de Weneger que tienen especificidad ANCA para PR3

En resumen al parecer los ANCA; Anticuerpos anti Citoplasma de Neutrofilos pueden actuar amplificando la estimulación leucocitaria producida por un desencadenante no caracterizado

Algunas observaciones permiten sugerir que estos mismos anticuerpos serian capaces de activar la célula endotelial para la expresión de moléculas de adhesión ligado a lo que expresaría el leucocito polimorfonuclear

Esto a sustenta el papel de este anticuerpo no solo como marcador sino también como factor patogénico que contribuiría a tener una base de conocimiento para la búsqueda de estrategias de tratamientos más precisas que las actualmente utilizadas basadas en la manipulación de interacciones ANCA endotelio o en la sustracción de los ANCA del suero mediante plasmaféresis o inmunoabsorción

REFERENCIAS

ANCA y Vasculitis. Oarranzli y colaboradores. Publicado en www.geocities.com/vasculitis.htm.