

SIGNIFICADO DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Autora: Sílvia Ricart Campos.

Servicio de Pediatría. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona).

Uno de los motivos frecuentes de consulta a un reumatólogo pediátrico es la alteración de pruebas de laboratorio, generalmente la detección de anticuerpos anti-nucleares (ANAs) o anti-estreptolisinas (ASLOs). A pesar de su amplia utilización, estas pruebas tienen un valor limitado a la hora de evaluar pacientes con dolor músculo-esquelético o sospecha de enfermedad reumatológica. Esta presentación pretende hacer una revisión para el pediatra en general sobre cuándo solicitar y cómo interpretar las pruebas complementarias en reumatología pediátrica.

Para empezar debe aclararse que en pediatría no existe una prueba única que pueda confirmar o excluir una “enfermedad reumática”. La utilidad de las pruebas de laboratorio dependerá de la habilidad del clínico para realizar un buen diagnóstico diferencial a partir de la anamnesis y de la historia clínica.

PRUEBAS ANALÍTICAS

1. ANTICUERPOS ANTI-NUCLEARES (ANAs)

Se trata de diferentes tipos de auto anticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en los núcleos celulares.

La positividad de los ANA, por sí misma, no establece un diagnóstico. No obstante, el estudio de la presencia de ANAs en pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune o conectivopatía puede ser útil para:

- Ayudar a establecer un diagnóstico en pacientes con clínica sugestiva.
- Excluir enfermedad autoinmune en un paciente con clínica poco sugestiva.
- Monitorizar la actividad de la enfermedad (pe, anti-DNAs en nefritis lúpica).
- Identificar en un paciente el tipo concreto de enfermedad autoinmune o conectivopatía que presenta.

- Condiciones asociadas a ANA positivos

Se pueden detectar ANA en enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), enfermedades órgano-específicas (ver tabla 1), y en diferentes tipos de infecciones (tabla 2). Su detección no determina la presencia de enfermedad, ya que también pueden encontrarse en individuos sanos.

Tabla 1: prevalencia de ANA positivos en diferentes enfermedades:

Enfermedades Al sistémicas	Prevalencia
Lupus eritematoso sistémico	93%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	93%
Esclerodermia	85%
AIJ oligoarticular	71%
Dermatomiositis	61%
Sd Sjögren	48%
Lupus inducido por fármacos	100%
Enfermedades Al órgano-específicas	
Hipertensión pulmonar primaria	40%
Hepatitis AI	63-91%
Enfermedad Graves	50%

Tabla 2: Infecciones y otras condiciones asociadas donde pueden hallarse ANAs.

Otras enfermedades o condiciones
Mononucleosis
Infección por virus hepatitis C
Endocarditis bacteriana subaguda
Tuberculosis
Infección VIH
Enfermedades linfoproliferativas
Implantes de silicona
Fármacos: isoniacida, procainamida, hidralacina...

- Tipos de ANA

Los diferentes tipos de ANA se definen por el antígeno contra el que van dirigidos. Algunos de estos anticuerpos (Ac) son relativamente específicos para una enfermedad en concreto o para manifestaciones clínicas específicas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

- Anticuerpos contra DNA de doble hebra (anti-DNAds): títulos moderados o altos tienen una alta especificidad para LES. En cambio, los Ac contra DNA desnaturalizado o monocatenario (Anti-DNAss) no son específicos del LES, pudiéndose encontrar tras la exposición a determinados fármacos o en pacientes con otras conectivopatías. Clínicamente tienen muy poco valor por su falta de especificidad.
- Ac contra histonas: pueden detectarse en pacientes con LES y lupus inducido por fármacos.
- Ac anti-cromatina (anti-nucleosoma): se trata de Ac dirigidos contra el complejo constituido por el DNA y las histonas. Característicos (pero no exclusivos) del LES, a títulos altos identificaría a los pacientes con mayor riesgo de afectación renal.
- Ac contra U1-RNP: son uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad mixta del tejido conectivo. También pueden encontrarse en

un 30-40% de los pacientes con LES y en un porcentaje variable (2-70%) en la esclerodermia lineal.

- Ac contra el antígeno Smith (Sm): muy específico del LES, pero sólo está presente en un 25% de los pacientes. Puede asociarse a enfermedad del sistema nervioso central.

- Anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB): frecuentemente positivos en pacientes con síndrome de Sjögren. Se asocian al lupus neonatal, estando implicados en la patogénesis del bloqueo aurículo-ventricular congénito. También se encuentran en el 40% de los pacientes con LES.

- Ac contra Topoisomerasa I (Scl-70), anti-centrómero (CEN-A, CEN-B,...), anti-U3-ribonucleoproteína (U-3-RNP), RNA-polimerasa: asociados a esclerodermia sistémica y enfermedades relacionadas.

- Falsos positivos para ANA

En población sana se pueden detectar ANA frecuentemente, sin que esto tenga ningún valor patológico, y los títulos permanecen relativamente estables a lo largo del tiempo. La prevalencia de ANA en población sana se refleja en la tabla 3:

Tabla 3: Prevalencia de ANA en población sana

Título ANA	% población sana
1:40	32%
1:80	13%
1:320	3%

En cambio la prevalencia de EAS en la población general es menor al 1%. De esto se puede deducir que la mayoría de ANA no estarán relacionados con una EAS, y por lo tanto tendremos que tener en cuenta la posibilidad de otras patologías (tablas 1 y 2).

Los ANA son, por lo tanto, muy sensibles pero poco específicos para EAS.

La baja especificidad de los ANA en ausencia de hallazgos clínicos de una enfermedad autoinmune hace que su uso como test de screening en población sana no sea de utilidad.

- Utilidad e interpretación de los ANA:

El patrón de inmunofluorescencia de los ANAs (moteado, homogéneo, nucleolar) ha sido utilizado para identificar la presencia de autoanticuerpos específicos. En la actualidad se acepta que tiene una baja sensibilidad por lo que es preferible solicitar la determinación de anticuerpos específicos en función de la enfermedad sospechada.

En cambio, la determinación del título de ANA sí nos ofrece una información clínica relevante. La titulación se refiere al número de veces que debe diluirse la sangre hasta que el Ac no puede detectarse. En general, a mayor título, mayor probabilidad de enfermedad asociada. Como ya se ha comentado, títulos bajos frecuentemente pueden detectarse en población sana.

A modo de resumen, a la hora de solicitar e interpretar los ANA debería tenerse en cuenta:

- Sin sospecha clínica de EAS no solicitar nunca ANA.
- Si los ANA son negativos y no hay una sospecha clínica de EAS no es necesario repetirlos excepto si se produce un cambio clínico.

- Títulos >1:640 – Sospechar presencia de enfermedad AI. Su detección aislada no es diagnóstica de enfermedad, por lo que en ausencia de un diagnóstico inicial se recomienda un seguimiento periódico del paciente hasta confirmar o excluir enfermedad.
- Títulos muy bajos (<1:80), en ausencia de signos o síntomas de EAS, tienen poco valor. Se puede hacer un seguimiento clínico pero menos frecuentemente que en los pacientes con títulos altos.
- Los ANA son criterios diagnósticos en el LES (ANA, anti-DNA, anti-Sm), enfermedad mixta del tejido conectivo (anti-RNP) y síndrome de Sjögren (anti-Ro/La).
- La capacidad patogénica de los ANA sólo está confirmada para los anti-DNAs (en la nefritis lúpica) y los anti-Ro (en el bloqueo AV congénito del lupus neonatal).

2. ANTI-ESTREPTOLISINAS (ASLOs)

Se trata de Ac frente al antígeno O del estreptococo beta-hemolítico del grupo A. El hallazgo de ASLOs, independientemente de su cifra, sólo indica el antecedente de una infección estreptocócica. Para el diagnóstico de fiebre reumática (FR) es necesario cumplir los criterios de Jones (tabla 4): la evidencia de infección previa por estreptococo del grupo A, la presencia de 2 criterios mayores o de 1 criterio mayor más 2 menores indican una alta probabilidad de fiebre reumática aguda.

Tabla 4: Criterios de Jones para el diagnóstico de Fiebre Reumática

Criterios mayores	Carditis Poliartritis Corea de Sydenham Eritema marginatum Nódulos subcutáneos
Criterios menores	Artralgias (dolor sin inflamación articular) Fiebre Aumento de los reactantes de fase aguda (VSG o PCR) Intervalo PR alargado en el ECG.
Evidencia de infección previa por estreptococo del grupo A	Cultivo faríngeo positivo o Positividad del test rápido de detección de antígeno estreptocócico, o Título de Ac contra estreptococo muy elevado o Título de anticuerpos en aumento.

Los títulos de ASLOs varían con la edad, estacionalidad y procedencia geográfica. Niños sanos en edad escolar generalmente presentan títulos alrededor de 200-300 Unidades Todd/ml. En los portadores faríngeos asintomáticos se tiende a detectar títulos bajos, justo por encima del nivel de detección.

Después de una faringitis estreptocócica, el pico de ASLOs aparece a las 4-5 semanas, que corresponde habitualmente a la 2ª o 3ª semana de fiebre reumática (FR). Por lo tanto, es útil determinar el título de ASLOs ante la primera sospecha de FR, y repetirlo al cabo de 1 o 2 semanas para comparar.

Los títulos de ASLOs disminuyen rápidamente en los siguientes meses, y no son útiles como medida de la actividad de la FR (que debe monitorizarse con los reactantes de fase aguda).

Sólo un 80% de los pacientes con FR muestran un aumento en el título de ASLOs. En estos casos se pueden determinar otros Ac frente al estreptococo (anti-DNAse B, estreptoquinasa, anti-hialuronidasa), siendo los anti-DNAse B los más utilizados. En el 90% de los pacientes con FR en que se determinen ASLOs y anti-DNAse B se puede detectar el aumento de, al menos, uno de estos dos anticuerpos.

3. REACTANTES DE FASE AGUDA

A pesar de su nombre, los reactantes de fase aguda están presentes tanto en la inflamación aguda como en la crónica. Aparecen en una gran variedad de procesos incluyendo infecciones, traumatismos, infartos, artritis inflamatorias y ciertas neoplasias.

Algunos de los reactantes de fase aguda más conocidos son: Proteína C Reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno, alfa-1-antitripsina, haptoglobina y ferritina.

La VSG es una prueba sencilla y objetiva. Entre sus inconvenientes destacan su falta de especificidad y que, tras un empeoramiento o mejoría clínica, su aumento o normalización son lentos (a diferencia de la PCR que cambia rápidamente).

En pacientes reumatológicos, especialmente en artritis inflamatorias y EAS, podemos observar un aumento de la PCR y la VSG. No obstante, estos 2 parámetros no siempre se correlacionan: en el LES activo encontramos una VSG marcadamente elevada, mientras que la PCR puede ser normal; y el valor de la PCR no suele aumentar mucho en la esclerodermia y dermatomiositis.

4. FACTOR REUMATOIDE

Se trata de un Ac IgM dirigido contra el fragmento Fc de la IgG. Al igual que los ANA, también puede hallarse un factor reumatoide positivo en otras condiciones diferentes de enfermedades reumáticas (tabla 5), en especial en aquellas enfermedades donde se produce una estimulación antigénica crónica. Es una prueba básica en el cribaje de adultos con síntomas músculo-esqueléticos, siendo positivo en hasta el 85% de los adultos con artritis reumatoide. A diferencia de los adultos, en la artritis idiopática juvenil (AIJ) generalmente no se detecta exceptuando en algunas chicas adolescentes con formas de AIJ poliarticular que, por sus características y evolución, equivaldrían a una artritis reumatoide propia del adulto pero con inicio en edad juvenil.

Tabla 5: Condiciones y enfermedades no reumatológicas asociadas a factor reumatoide positivo.

Infecciones subagudas y crónicas	
Endocarditis bacteriana subaguda	25-50%
Hepatitis B y C	25-75%
Tuberculosis	8
Virus: HIV, parotiditis, Influenza	15-65%
Parásitos: leishmaniasis, enfermedad Chagas	20-90%
Enfermedades inflamatorias o fibrosantes pulmonares	
Sarcoidosis	3-33%
Otras	
Cirrosis biliar primaria	45-70%
Neoplasias: leucemia	5-25%

5. ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA)

Se han descrito asociaciones entre diferentes alelos HLA y determinadas enfermedades reumáticas. Debe destacarse la asociación del HLA-B27 a espondiloartropatías, artritis psoriáticas y enfermedad inflamatoria intestinal. La prevalencia del HLA-B27 en la población general europea es del 8%; en cambio, es del 90% entre los pacientes con espondilitis anquilosante juvenil y del 60% en los niños con espondiloartropatías. Debe tenerse en cuenta que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes HLA-B27 positivos van a desarrollar alguna de estas enfermedades. Por lo tanto la presencia o ausencia de este antígeno no puede utilizarse para diagnosticar o excluir estas enfermedades.

PRUEBAS DE IMAGEN

A parte de las pruebas analíticas, las exploraciones de imagen constituyen una herramienta muy útil en la valoración del dolor músculo-esquelético.

La radiología simple constituye el primer escalón en el estudio por imagen del aparato locomotor. Otras técnicas de imagen disponibles y con una importancia progresiva son la ecografía, resonancia magnética nuclear (RMN) y tomografía axial (TAC), entre otras.

1. RADIOGRAFÍA SIMPLE

Sigue siendo una exploración de primer nivel en pacientes con dolor músculo-esquelético, útil para descartar fracturas, lesiones tumorales, infecciosas ...

Permite clasificar los diferentes tipos de artritis en función del patrón radiológico y también efectuar un estadiaje y seguimiento de las lesiones. Las radiografías tienen una baja sensibilidad porque cuando aparece el signo radiográfico existe ya un daño estructural, que es lo que se pretende evitar.

2. ECOGRAFÍA

Es una exploración con una alta sensibilidad para detectar derrames articulares. Además, con el modo Doppler permite valorar la hipertrofia sinovial y el flujo sanguíneo como medida de actividad inflamatoria.

Es una exploración no ionizante ni invasiva, fácil de utilizar y bastante disponible (en comparación con otras exploraciones), lo que la convierten en una herramienta muy útil en la consulta diaria de reumatología pediátrica.

3. RMN

Permite detectar con una alta sensibilidad y de forma precoz las lesiones articulares. Pone de manifiesto la presencia de derrames, hipertrofia sinovial, erosiones y edema óseo. También en caso de miopatías inflamatorias puede detectarse un aumento de señal en modo T₂, incluso antes de la aparición de clínica de debilidad muscular.

BIBLIOGRAFÍA

- Jarvis JN. Commentary-ordering lab tests for suspected rheumatic disease. *Ped Rheum* 2008; 6:19.
- M. Reichlin. Measurement and clinical significance of antinuclear antibodies. In: *UpToDate*, Shmerling RH (Ed), *UpToDate*, Wellesley MA, 2008.
- Brogan PA, Dillon MJ. Autoimmune diseases in children. *Current Paediatrics* 2005; 15: 23-31.
- Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1601.
- Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA* 1992; 268:2069.
- Antón J. Fiebre reumática y artritis reactiva postestreptocócica. *Pediatr Integral* 2009; 66-74.
- I. Kushner. Acute phase reactants. In: *Uptodate*, Furst DE (Ed), *UpToDate*, Wellesley MA, 2008.
- Shmerlin RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991; 91: 528.
- Shmerling RH. Origin and utility of measurement of rheumatoid factors. In: *UpToDate*, Schur PH (Ed), *UpToDate*, Wellesley MA, 2007.
- Sociedad Española de Reumatología. Cañete JD et al, ed. *Manual SER de enfermedades reumáticas*. 5ª edición. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2008.
- Maillard SM, Jones R, Owens C, Pilkington C, Woo P, Wedderburn LR and Murray KJ. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2004;43:603–608.
- Lamer S, Sebag GH. MRI and ultrasound in children with juvenile chronic arthritis. *Eur J Radiol* 2000; 33:85-93.