

ARTRITIS REUMATOIDE

Diagnóstico de laboratorio en la clínica médica de hoy

2 de octubre de 2018

Bioq. María Eugenia Dacharry

DEFINICIÓN

- La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica y autoinmune de etiología desconocida.
- Su principal órgano blanco es la membrana sinovial
- Se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism, 2010)

Criterios para la clasificación de la AR (basado en un algoritmo de puntuación que se obtiene de la suma de las categorías A-D; una puntuación $\geq 6/10$ es necesaria para confirmar la AR).

A. Articulaciones afectadas

- 1 articulación grande 0
- 2-10 articulaciones grandes 1
- 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes) 2
- 4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes) 3
- >10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña) 5

B. Serología (es necesario al menos 1 resultado para esta clasificación)

- Factor reumatoide negativo y ACPA negativo 0
- Factor reumatoide positivo o ACPA positivo 2
- Factor reumatoide positivo fuerte o ACPA positivo fuerte 3

C. Reactantes de fase aguda (es necesario al menos 1 resultado para esta clasificación)

- Proteína C reactiva normal y velocidad de sedimentación globular normal 0
- Proteína C reactiva anormal y velocidad de sedimentación globular anormal 1

D. Duración de los síntomas

- < 6 semanas 0
- ≥ 6 semanas 1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism, 2010)

Criterios para la clasificación de la AR (basado en un algoritmo de puntuación que se obtiene de la suma de las categorías A-D; una puntuación $\geq 6/10$ es necesaria para confirmar la AR).

A. Articulaciones afectadas

- 1 articulación grande 0
- 2-10 articulaciones grandes 1
- 1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes) 2
- 4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes) 3
- >10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña) 5

B. Serología (es necesario al menos 1 resultado para esta clasificación)

- Factor reumatoide negativo y ACPA negativo 0
- Factor reumatoide positivo o ACPA positivo 2
- Factor reumatoide positivo fuerte o ACPA positivo fuerte 3

C. Reactantes de fase aguda (es necesario al menos 1 resultado para esta clasificación)

- Proteína C reactiva normal y velocidad de sedimentación globular normal 0
- Proteína C reactiva anormal y velocidad de sedimentación globular anormal 1

D. Duración de los síntomas

- < 6 semanas 0
- ≥ 6 semanas 1

REACTANTES DE FASE AGUDA

✓ Velocidad de eritrosedimentación (VES).

Inespecífica. Aumenta en procesos inflamatorios, infecciosos y por causas fisiológicas.

Un valor elevado de VES en un paciente con AR de inicio reciente es predictivo de un **gran daño** en las articulaciones.

Los valores de VES correlacionan tanto con la **actividad** como con la **severidad** de la enfermedad y pueden ser útiles de cara a monitorizar la **respuesta al tratamiento**.

REACTANTES DE FASE AGUDA

✓ Proteína C reactiva (PCR).

Inespecífica.

Es un marcador útil para el control de la **actividad** inflamatoria de AR y **respuesta al tratamiento**.

Es mejor indicador que VES por su cinética más rápida y más ajustada a la evolución de la enfermedad.

No varía con la edad, sexo, morfología eritrocitaria y otros factores que afectan VES.

SEROLOGÍA

✓ Factor Reumatoide (FR)

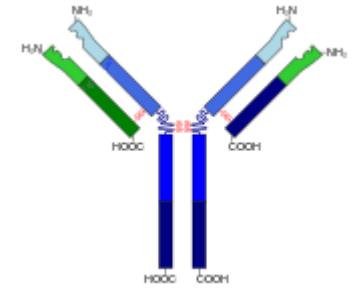
Autoanticuerpos que reaccionan contra la porción Fc de las IgG humanas y de otras especies. El principal isotipo es IgM pero también pueden ser IgG, IgA e IgE.

Sensibilidad: entre 40-80% según el método empleado.

El FR se muestra positivo en un 10 % de **individuos sanos** (a títulos bajos). La prevalencia de la positividad del RF aumenta con la edad.

El FR tiene **valor pronóstico**, se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad.

Puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas de la artritis.



SEROLOGÍA

✓ Prevalencia del FR

Enfermedad	FR positivos (%)
Artritis	
Artritis reumatoide	60-80
Artritis idiopática juvenil	15
Artritis psoriásica	<15
Enfermedades autoinmunes sistémicas	
Síndrome de Sjögren primario	70
Lupus eritematoso sistémico (LES)	30
Enfermedad mixta del tejido conectivo	25
Polimiositis/Dermatomiositis	20
Esclerosis sistémica	20
Infecciones	
Bacterianas	
Endocarditis subaguda bacteriana	40
Tuberculosis	15
Sífilis (primaria-terciaria)	8-37
Víricas	
Hepatitis infecciosa (A, B, C)	25
EBV y CMV	20
Coxsackie B	15
Herpesvirus	10-15
Dengue	10
VIH	10-20
Sarampión	8-15
Parvovirus	10
Rubeola	15
Parásitos	
Enfermedad de Chagas	15-25
Malaria	15-18
Oncocercosis	10
Toxoplasmosis	10-12
Otras enfermedades	
Crioglobulinemia	70
Cirrosis hepática	25
Macroglobulinemia de Waldenström	30
Enfermedad pulmonar intersticial	25

Tabla 2. Prevalencia del FR en diversas enfermedades reumáticas y no reumáticas.

FACTOR REUMATOIDE

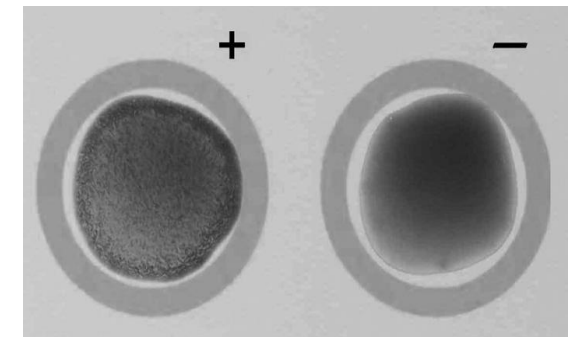
Tres factores distintos que constituyen, en conjunto, lo que se llama **Factor reumatoide**.

- I. Reacción solo frente a la gammaglobulina humana.
- II. Reacción frente a la gammaglobulina humana y a la de conejo.
- III. Reacción solo frente a la gammaglobulina de conejo

MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL FR

✓ Métodos semicuantitativos:

- Waaler-Rose: utiliza hematíes de carneros frescos sensibilizados con gamma globulina de conejo.
- Rosse-Ragan: utiliza gammaglobulina de conejo en un soporte de partículas de látex.
- Test de Látex: utiliza gammaglobulina humana en un soporte de partículas de látex.



MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL FR

✓ Métodos semicuantitativos:

El empleo de la gamma globulina de conejo y humana en reacciones simultáneas, aumenta el porcentaje de positividad en la detección de la AR.

Desventajas:

- Escasa **precisión**
- Escasa **reproducibilidad** de laboratorio a laboratorio
- Difícil **estandarización**.

MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL FR

✓ Métodos cuantitativos:

Turbidimetría, Nefelometría , RIA , ELISA , Quimioluminiscencia

Turbidimetría:

Consiste en utilizar partículas de látex recubiertas de IgG humana, las cuales reaccionan con el FR del suero formando un complejo antígeno-anticuerpo que se mide **turbidimétricamente** después de la aglutinación. Se expresa en UI/mL.

Para el **seguimiento de la enfermedad** se recomiendan los métodos cuantitativos.

SEROLOGÍA

✓ Anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico (a-CCP)

Autoanticuerpos producidos por el sistema inmune que van dirigidos contra el péptido citrulinado cíclico.

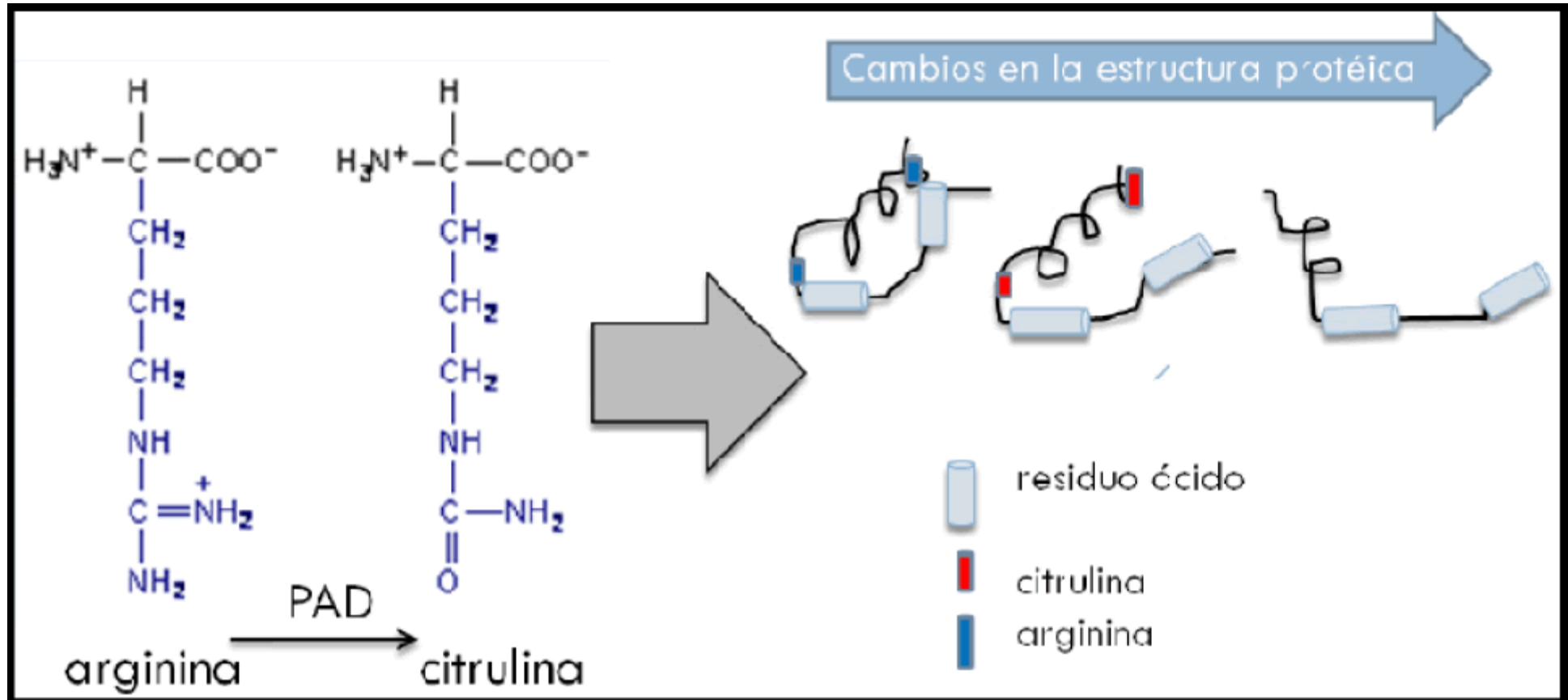
Sensibilidad 50-85 %

Especificidad 90-95 %

Aparecen el 1-3% de las personas sanas.

Tienen alta especificidad para AR de reciente comienzo y se han asociado al desarrollo de erosiones y progresión de las mismas y con un curso de la enfermedad más severo

PEPTIDOS CITRULINADOS CICLICOS



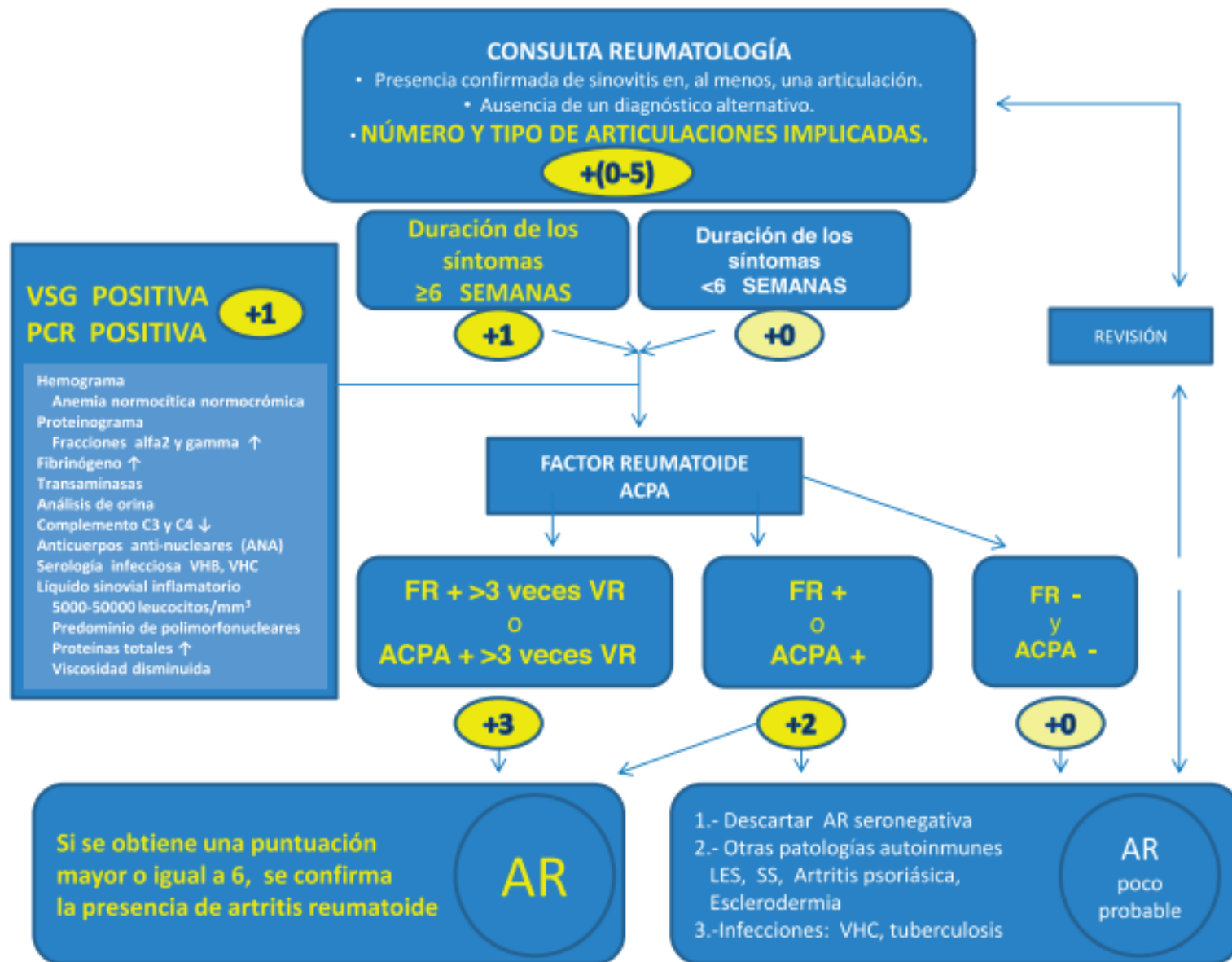
AC A-CCP

- La determinación conjunta de ACPA y el FR IgM es el **mejor método** para excluir o confirmar el diagnóstico de la AR en pacientes con poliartritis de reciente aparición.
- En la fase inicial de la AR, los ACPA pueden ser útiles en el **diagnóstico diferencial**, de SS primario o LES.
- También puede ser útil para identificar a aquellos pacientes con AR de corta evolución que están en **mayor riesgo** de daño articular progresivo.
- A diferencia del FR, los ACPA rara vez están presentes en el suero de pacientes con **infecciones por VHC**.

SEROLOGIA

Hallazgos	Diagnóstico
Clínica sugerente, FR +, Anti-CCP +	AR severa
Clínica sugerente, Anti-CCP +, FR – Clínica sugerente, Anti-CCP y FR bajos	AR fase inicial o Desarrollo futuro
Anti-CCP – y FR +	Diagnostico diferencial (CLÍNICA)
Anti-CCP – y FR -	AR poco probable

El diagnóstico de la AR es eminentemente clínico y puede realizarse en ausencia de autoanticuerpos positivos.



SEROLOGÍA

- ✓ **Anticuerpos anti Vimentina Citrulinada (Ac a-MCV)**
 - La vimentina citrulinada está presente en células sinoviales de pacientes con AR.

+

- La vimentina se expresa en la superficie de neutrófilos apoptóticos y es secretada y modificada por macrófagos en respuesta a señales pro inflamatorias.

=

VIMENTINA: Importante autoantígeno en AR

AC ANTI MCV

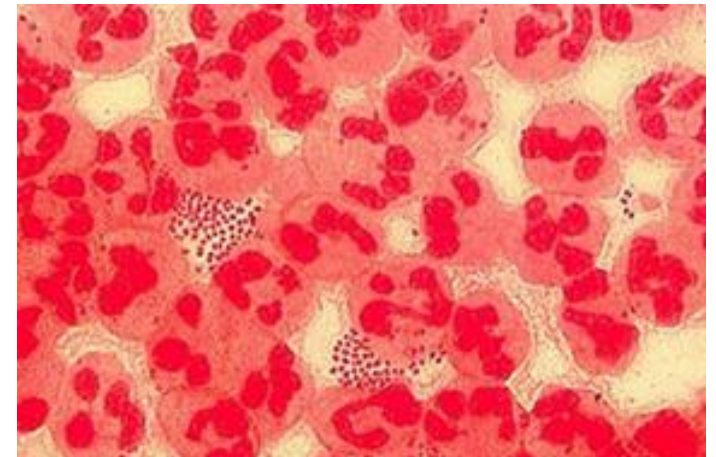
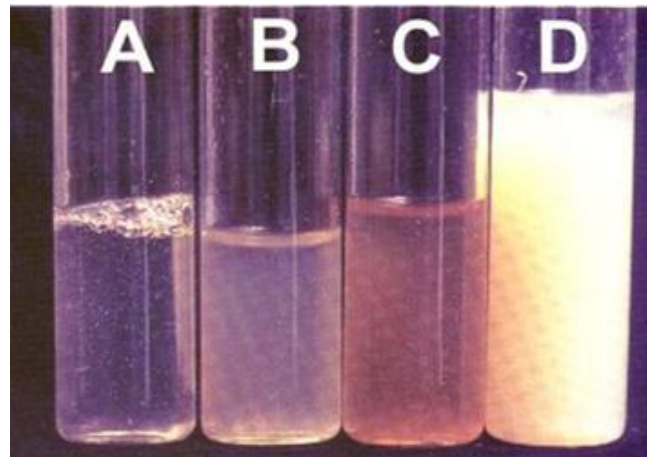
- Mayor **sensibilidad** (82%)
- Mayor **especificidad** (98%)
- Los anti-MCV correlacionan con la **actividad** de la enfermedad
- Parámetro importante para monitorear y diagnosticar AR (**estadios tempranos**)

OTROS EXAMENES DE LABORATORIO

- Hemograma:
 - Anemia (Hb > 9 g/dL en pacientes con AR activa).
 - Trombocitosis
 - Leucocitosis
- Complemento sérico.
- Hipoalbuminemia.
- Proteinograma. Elevaciones en las fracciones alfa2 y gammaglobulinas.

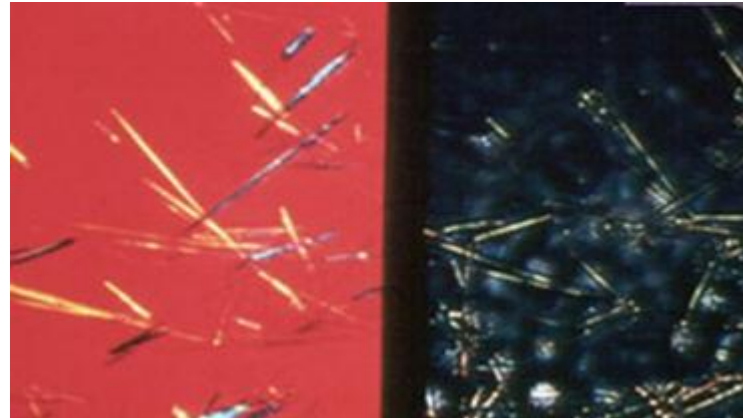
LIQUIDO SINOVIAL

Normal	Inflamatorio
Claro	Turbio
Viscoso	Pobremente viscoso
1/3 de las proteínas del suero	Aumento de proteínas
No mas de 200 células/mm	10000/20000 células/mm
	60/70% PMN



LIQUIDO SINOVIAL

- Tiene un valor muy limitado para el diagnóstico de AR
- La presencia de un líquido sinovial inflamatorio confirma el diagnóstico de artritis.
- Diagnóstico diferencial de AR de la gota, pseudogota y artritis infecciosa.



SEROLOGIA EN ENFERMEDADES REUMATICAS

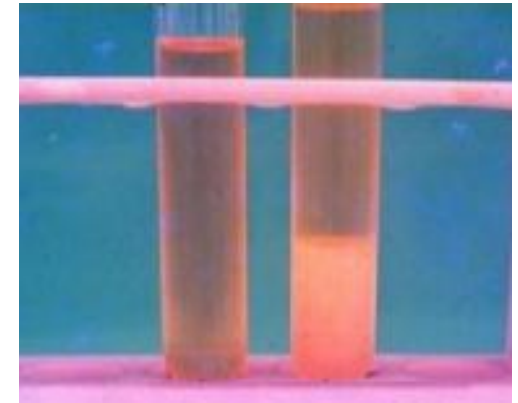
- Factor Reumatoide
- ANA
- Anti-DNA
- ENA
- Anti-CCP
- ANCA
- Antifosfolípidos
- Crioglobulinas

CRIOGLOBULINAS

- Las crioglobulinas son inmunoglobulinas simples o complejos inmunes formados por dos o más inmunoglobulinas que precipitan del suero en frío.
- **Método:** análisis del crioprecipitado

Table 2. Diseases and infectious agents associated with cryoglobulinemia*

Infections	Connective tissue diseases	Myelo- and lympho-proliferative diseases
Hepatitis C virus	Systemic lupus erythematosus	Non-Hodgkin's lymphoma
Infrequently associated/often transient cryoglobulinemia	Primary Sjögren's syndrome	Multiple myeloma
Hepatitis B virus	Polymyositis/dermatomyositis	Chronic myeloid leukemia
Human immunodeficiency virus	Rheumatoid arthritis	Waldenström's macroglobulinemia
Hepatitis A virus		Chronic lymphocytic leukemia
Epstein-Barr virus		Angioimmunoblastic lymphadenopathy
Varicella zoster virus		
Cytomegalovirus		
Parvovirus B19		
Human T cell lymphotropic virus type I		
Hantavirus		
Influenza virus		
Rubella virus		
Bacterial endocarditis		
Q-fever		
Rickettsial diseases		
Leprosy		
Syphilis		
Coccidioidomycosis		
Toxoplasmosis		
Echinococcosis		
Malaria		



MUCHAS GRACIAS
