

UTILIZACION CLINICA DE LOS AUTOANTICUERPOS

ANAs, ANCAs y antifosfolípido



Guillermo Ruiz-Irastorza
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Cruces

Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea

AUTOANTICUERPOS

¿ PARA QUE SIRVEN ?

CHOCOLATES

Candybars

Candybars

Candybars

Candybars



AUTOANTICUERPOS

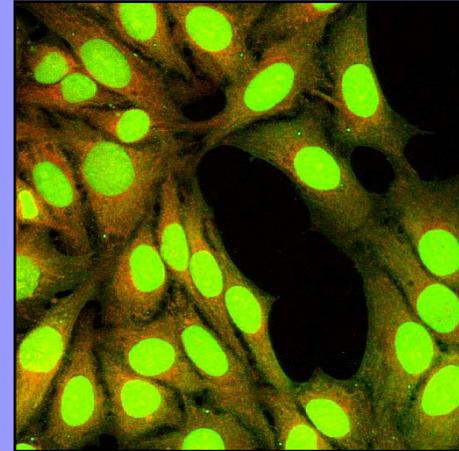
¿ PARA QUE SIRVEN ?

- **Diagnóstico**
- **Pronóstico**
- **Seguimiento**

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

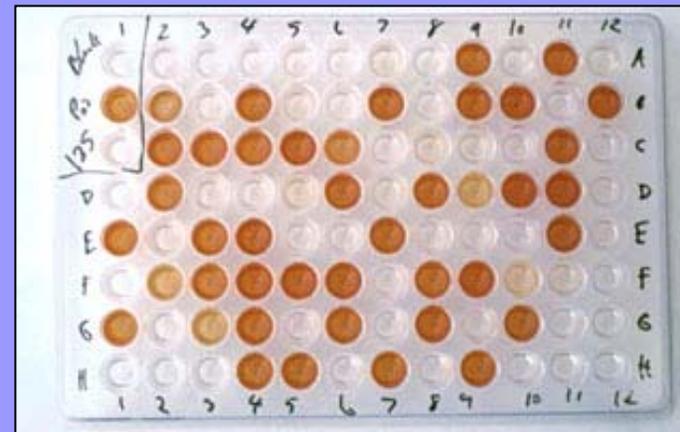
Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

- En general, detecta anticuerpos contra múltiples antígenos
- Técnica INESPECÍFICA : *Screening*



ELISA, ID, CIE, Blot, RIA

- Antígeno-ESPECÍFICOS
- Diagnóstico - pronóstico



CLASIFICACIÓN

- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANAs)

- ANTI-DNA
- ANTI-ENA
 - Anti-Ro
 - Anti-La
 - Anti-Sm
 - Anti-U₁RNP

 - Scl 70 (anti-topoisomerasa 1)
 - CenpB (centrómero)

 - Anti-Jo1 (anti-histidil-tRNA sintetasa)
- OTROS
 - anti-U₃RNP
 - Anti-Pm-Scl

- ANTI-CITOPLASMA DE NEUTROFILO (ANCAs)

- PATRON CITOPLASMICO (c-ANCA)
 - Anti-proteinasa 3 (anti-PR3)
- PATRON PERINUCLEAR (p-ANCA)
 - Anti-mieloperoxidasa (anti-MPO)

- ANTIFOSFOLIPIDO

- ANTICARDIOLIPINA (aCL)
- ANTICOAGULANTE LUPICO (AL)
- ANTI- β 2 GPI

- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANAs)

- **ANTI-DNA**
- **ANTI-ENA**
 - Anti-Ro
 - Anti-La
 - Anti-Sm
 - Anti-U₁RNP

 - Scl 70 (anti-topoisomerasa 1)
 - CenpB (centrómero)

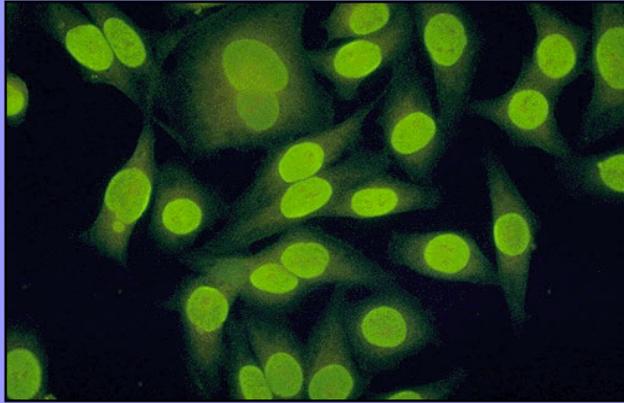
 - Anti-Jo1 (anti-histidil-tRNA sintetasa)
- **OTROS**
 - anti-U₃RNP
 - Anti-Pm-Scl

- ANTI-CITOPLASMA DE NEUTROFILO (ANCAs)

- **PATRON CITOPLASMICO (c-ANCA)**
 - Anti-proteinasa 3 (anti-PR3)
- **PATRON PERINUCLEAR (p-ANCA)**
 - Anti-mieloperoxidasa (anti-MPO)

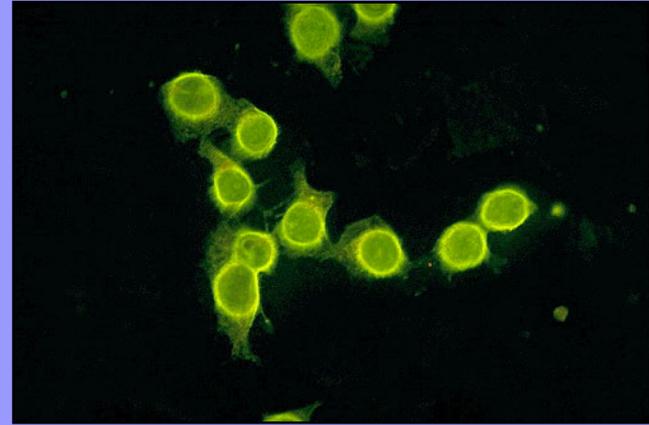
- ANTIFOSFOLIPIDO

- **ANTICARDIOLIPINA (aCL)**
- **ANTICOAGULANTE LUPICO (AL)**
- **ANTI-β2 GPI**



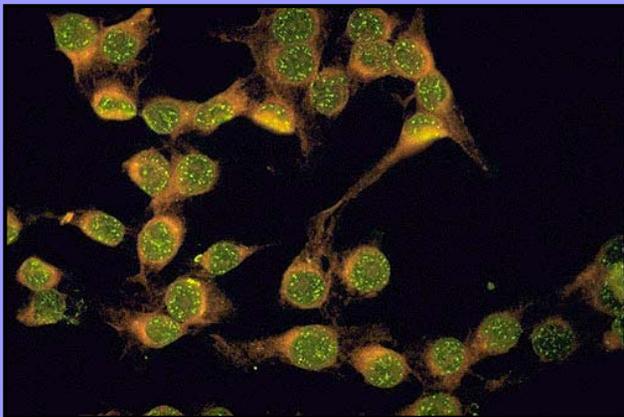
Homogéneo:

LES y otros (inespecífico)



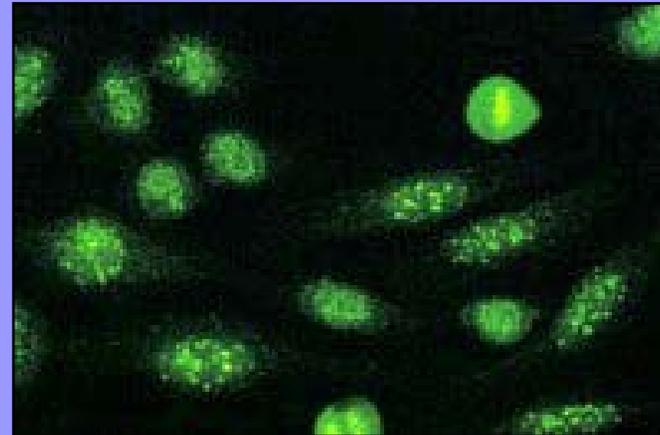
Anillo:

LES



Moteado:

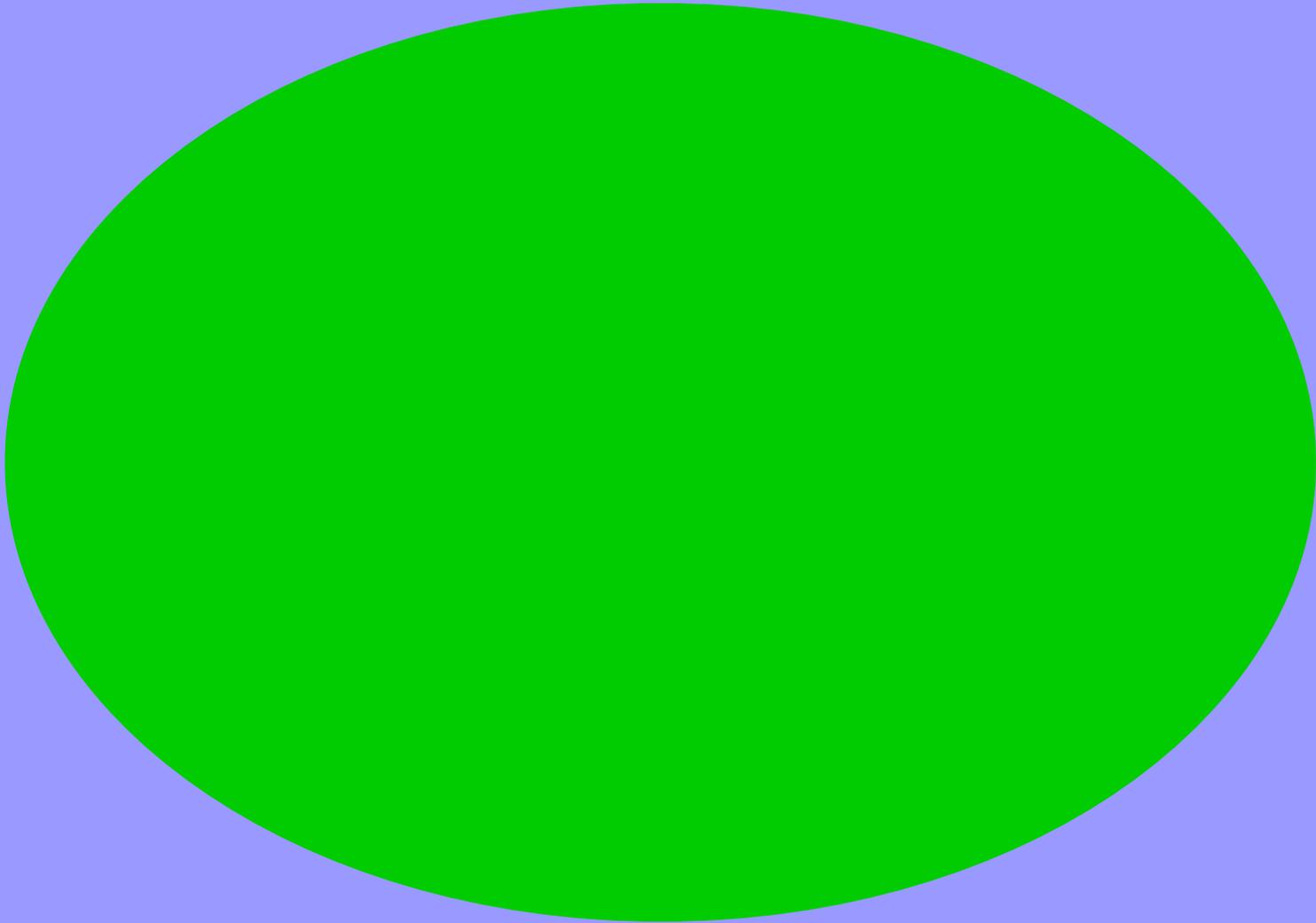
anti-ENA (Ro, RNP)



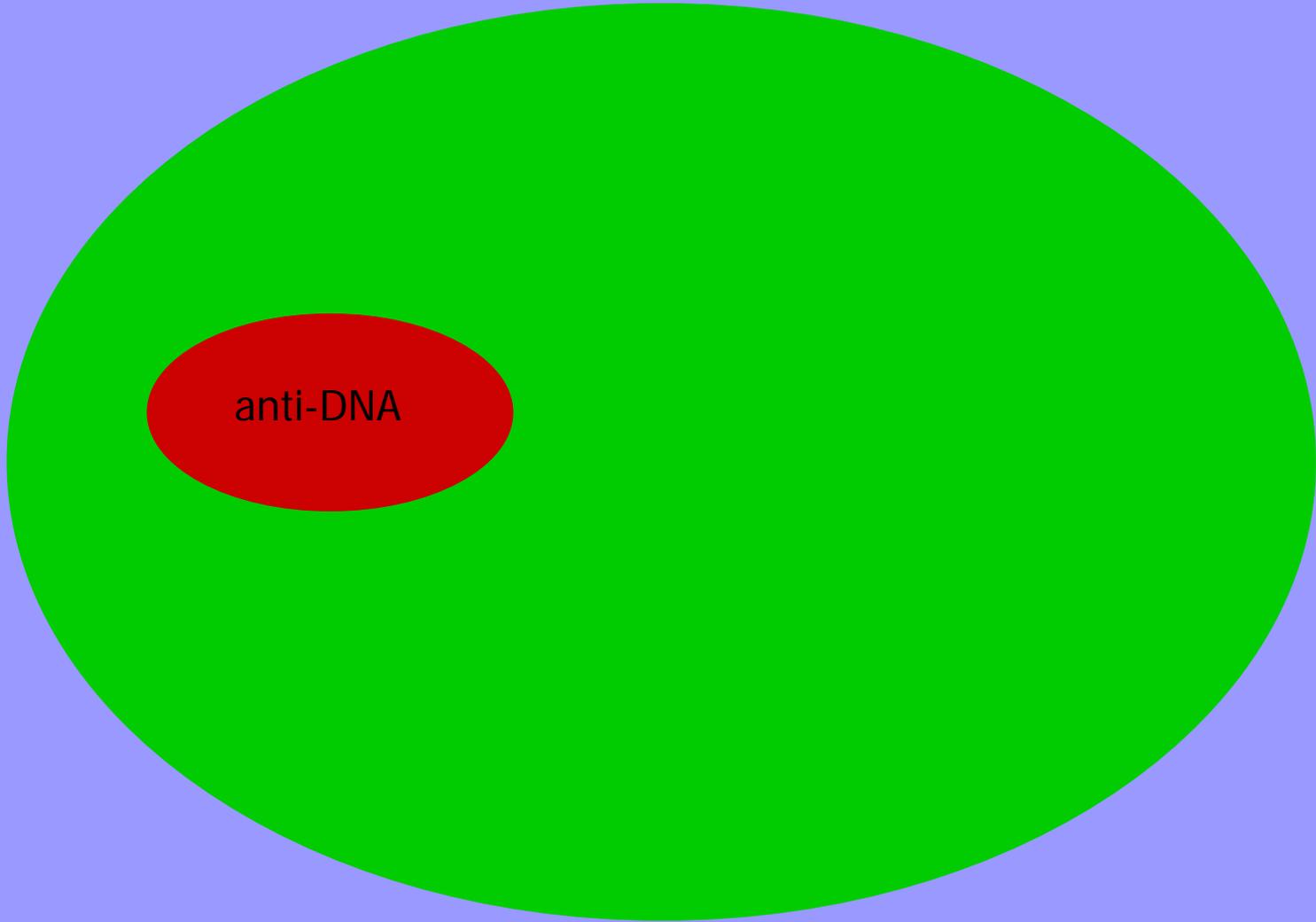
Centrómero:

Esclerosis sistémica limitada

ANAs

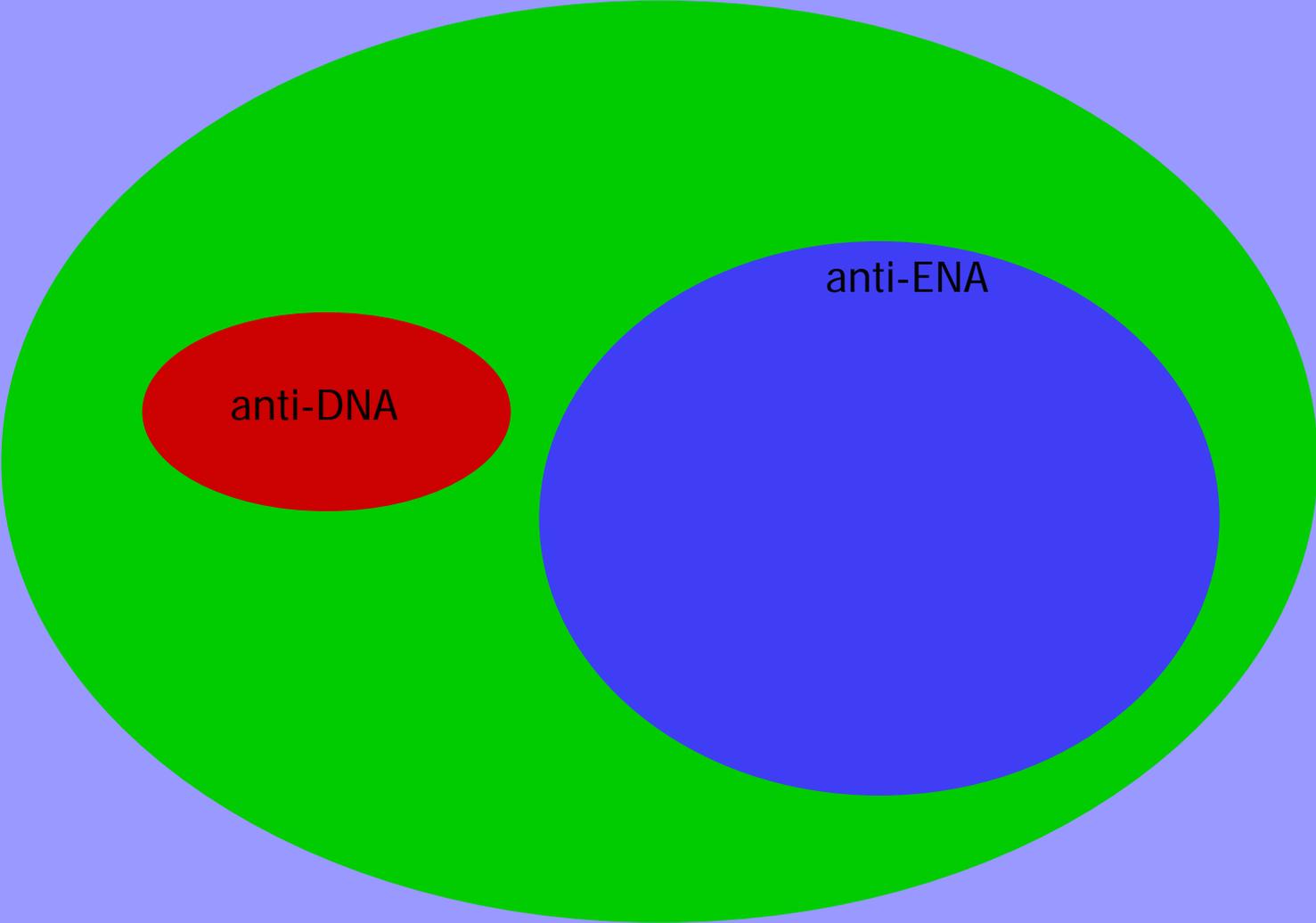


ANAs

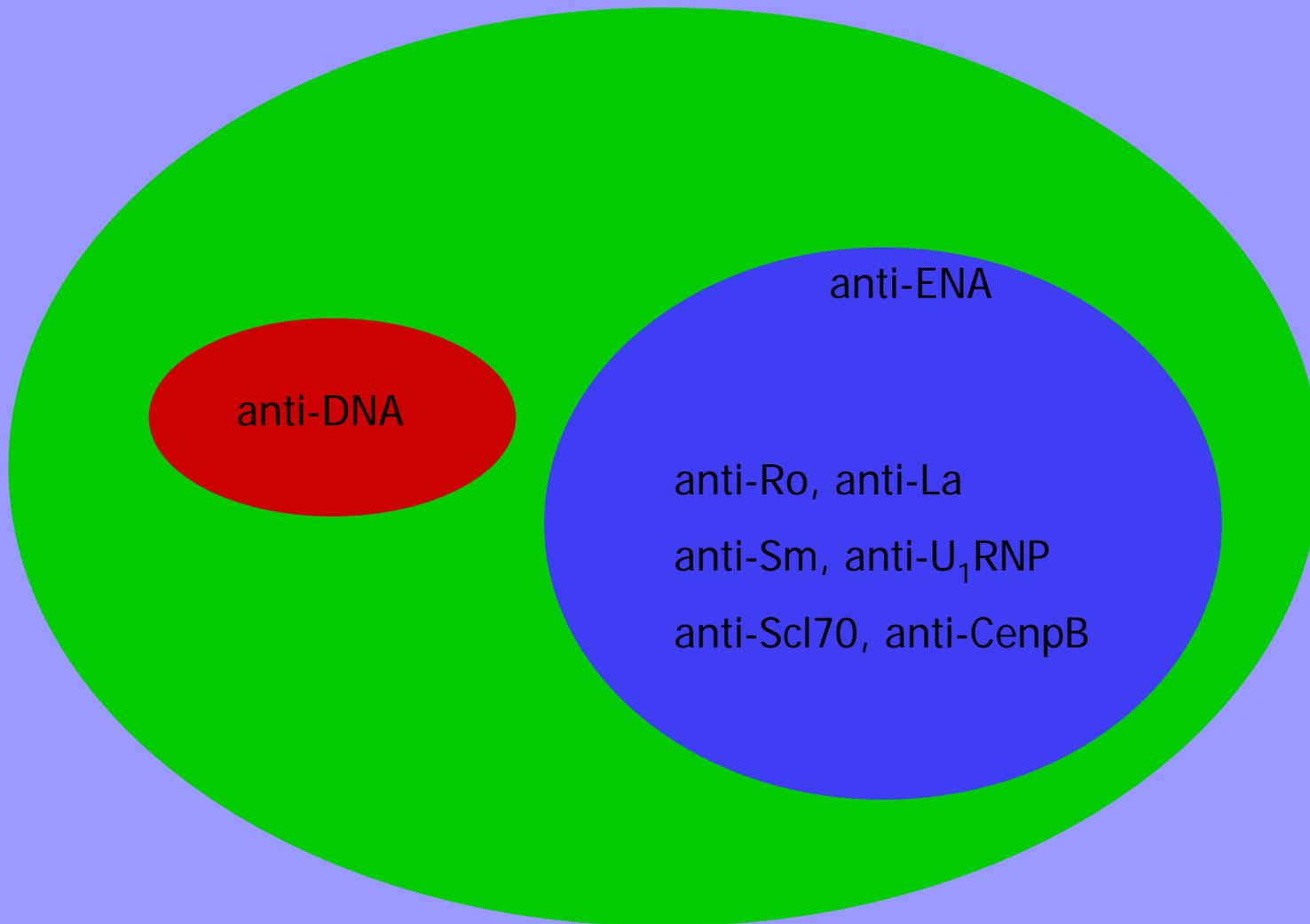


anti-DNA

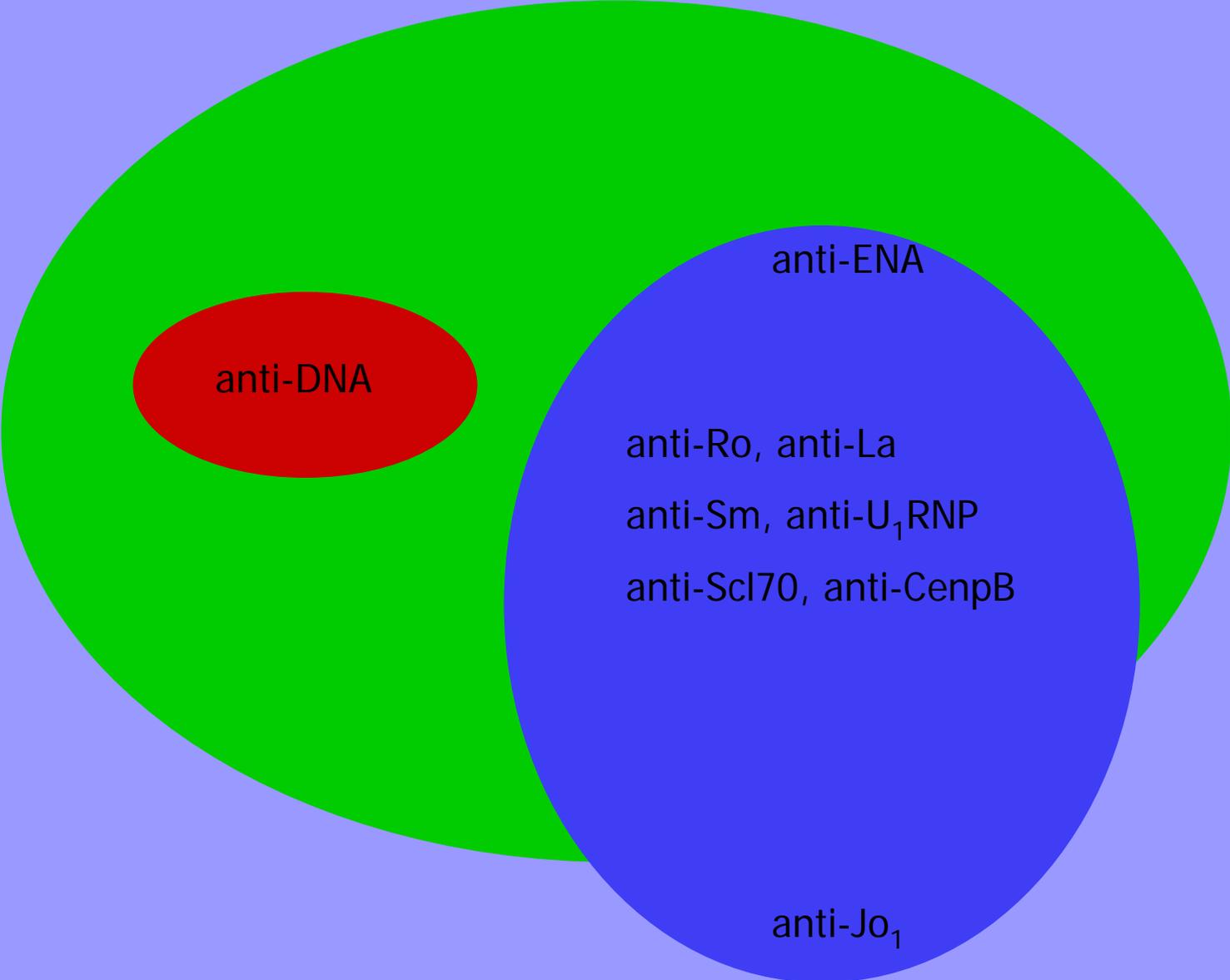
ANAs



ANAs



ANAs



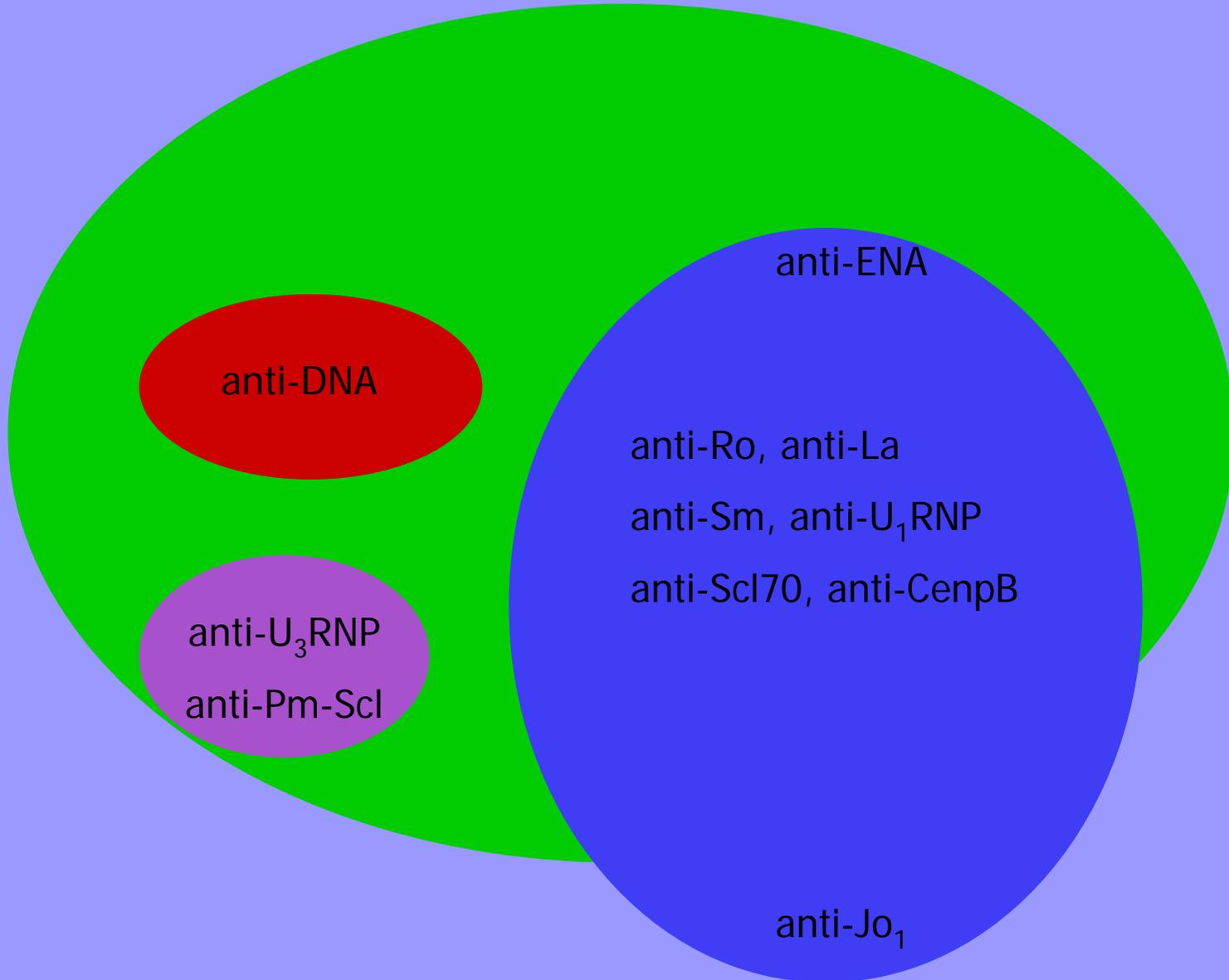
anti-DNA

anti-ENA

anti-Ro, anti-La
anti-Sm, anti-U₁RNP
anti-Scl70, anti-CenpB

anti-Jo₁

ANAs



GRUPO de autoanticuerpos

IFI: Sustrato Hep-2 mayor sensibilidad

Títulos > 1/80 infrecuentes en la población general

No específicos de enfermedad autoinmune sistémica

- **Infecciones**
- **Linfomas**
- **Hepatitis autoinmune**
- **Fibrosis pulmonar idiopática**

Enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas:

- LES 95 - 99%
- Esclerosis sistémica > 90%
- S. Sjögren 70%
- Miopatías inflamatorias 50 - 70%

En el contexto clínico adecuado y a títulos altos apoyan el diagnóstico de enfermedad autoinmune sistémica (test de *screening*)

NO se negativizan ni fluctúan siguiendo la actividad de la enfermedad

- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANAs)

- **ANTI-DNA**

- **ANTI-ENA**

 - Anti-Ro

 - Anti-La

 - Anti-Sm

 - Anti-U₁RNP

 - Scl 70 (anti-topoisomerasa 1)

 - CenpB (centrómero)

 - Anti-Jo1 (anti-histidil-tRNA sintetasa)

- **OTROS**

 - anti-U₃RNP

 - Anti-Pm-Scl

- ANTI-CITOPLASMA DE NEUTROFILO (ANCAs)

- **PATRON CITOPLASMICO (c-ANCA)**

 - Anti-proteinasa 3 (anti-PR3)

- **PATRON PERINUCLEAR (p-ANCA)**

 - Anti-mieloperoxidasa (anti-MPO)

- ANTIFOSFOLIPIDO

- **ANTICARDIOLIPINA (aCL)**

- **ANTICOAGULANTE LUPICO (AL)**

- **ANTI-β2 GPI**

ANTI-DNA

Farr: mejor correlación clínica

Crithidia: más específico

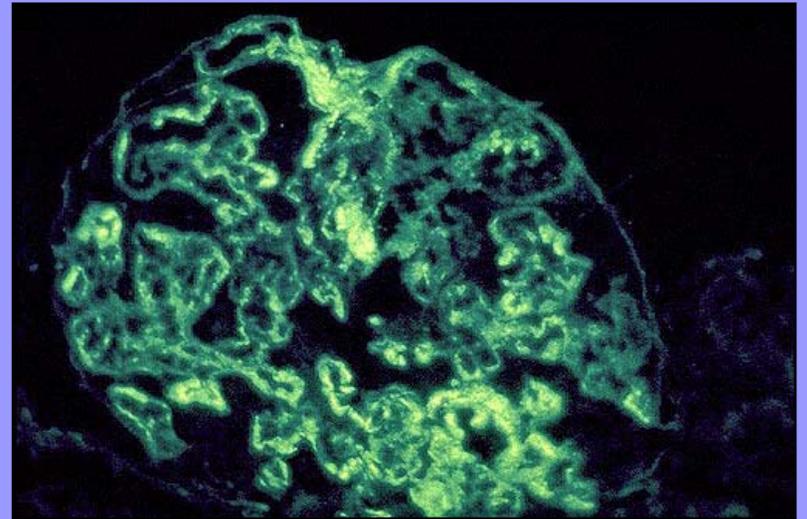
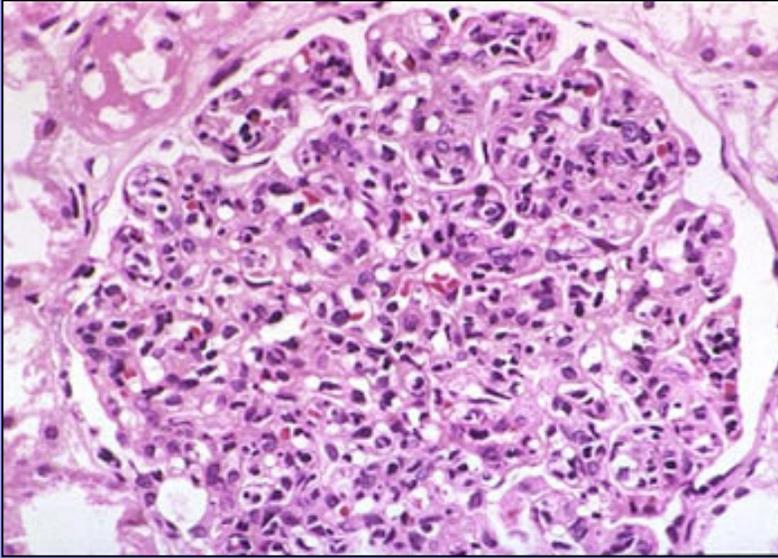
ELISA y mixtos: más sensible

ANTI-DNA



Lupus eritematoso sistémico

ANTI-DNA



Nefritis lúpica

Títulos fluctuantes

Relación con la actividad ?

mucha variación individual

incluidos en escalas de actividad

Diagnóstico: Marcador de LES

Pronóstico: Formas graves (nefropatía)

Seguimiento: Marcador de actividad en ciertos pacientes

- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANAs)

- **ANTI-DNA**
- **ANTI-ENA**
 - Anti-Ro
 - Anti-La
 - Anti-Sm
 - Anti-U₁RNP

 - Scl 70 (anti-topoisomerasa 1)
 - CenpB (centrómero)

 - Anti-Jo1 (anti-histidil-tRNA sintetasa)
- **OTROS**
 - anti-U₃RNP
 - Anti-Pm-Scl

- ANTI-CITOPLASMA DE NEUTROFILO (ANCAs)

- **PATRON CITOPLOSMICO (c-ANCA)**
 - Anti-proteinasa 3 (anti-PR3)
- **PATRON PERINUCLEAR (p-ANCA)**
 - Anti-mieloperoxidasa (anti-MPO)

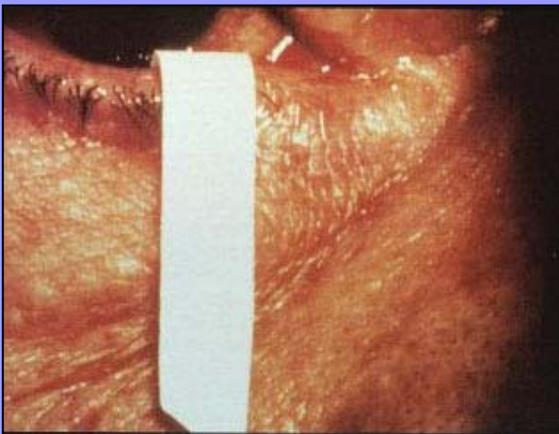
- ANTIFOSFOLIPIDO

- **ANTICARDIOLIPINA (aCL)**
- **ANTICOAGULANTE LUPICO (AL)**
- **ANTI-β2 GPI**

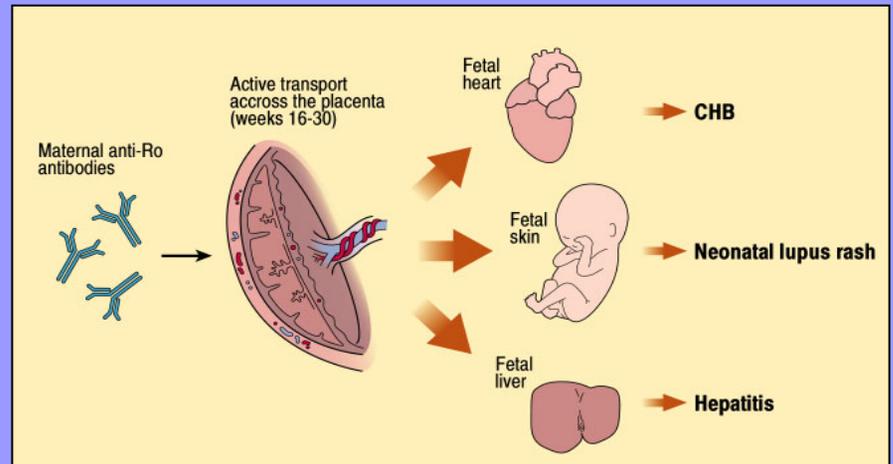
ANTI-Ro / ANTI-La



Lupus cutáneo



Sjögren



Lupus neonatal

ANTI-Ro / ANTI-La

Muchos laboratorios no hacen anti-ENA si los ANAs son negativos

Puede haber anti-Ro con ANAs negativos

Si hay sospecha clínica, insistir en pedirlos de forma específica

Anti-Sm

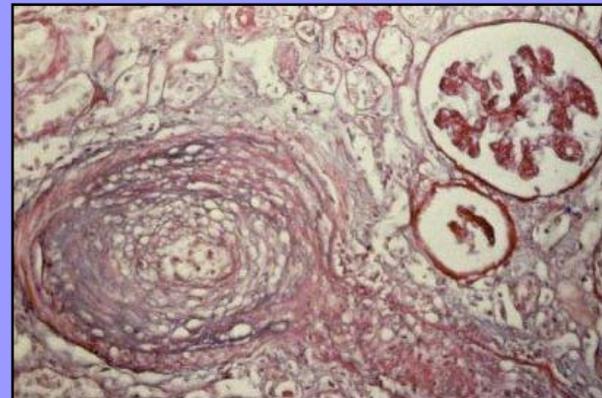
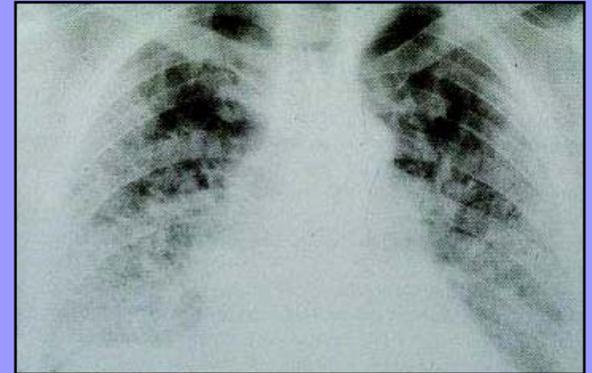
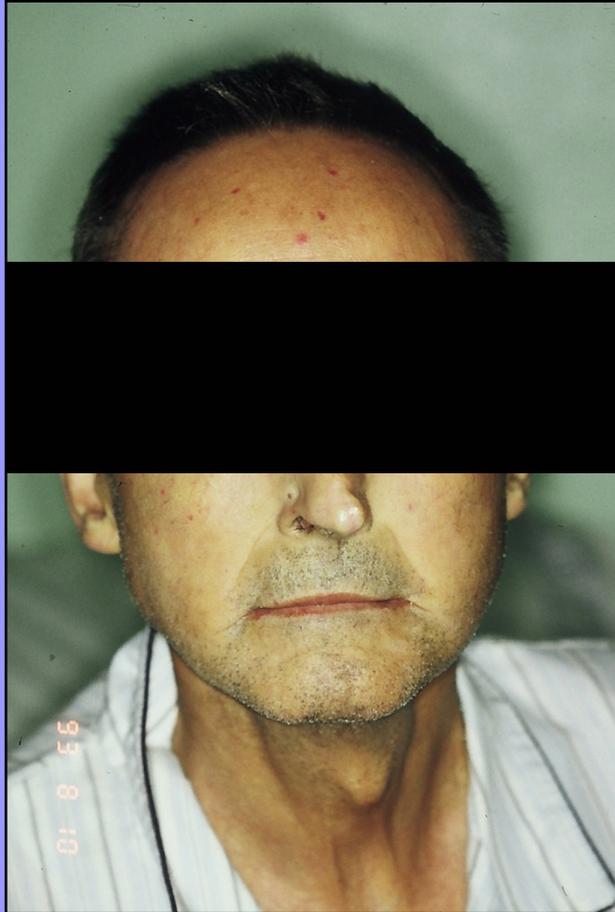
- Alta especificidad para el LES (~ 100%),
baja sensibilidad (25%)

Anti-U₁RNP

- LES: asociado a Raynaud y formas overlap
con esclero (pulmón)

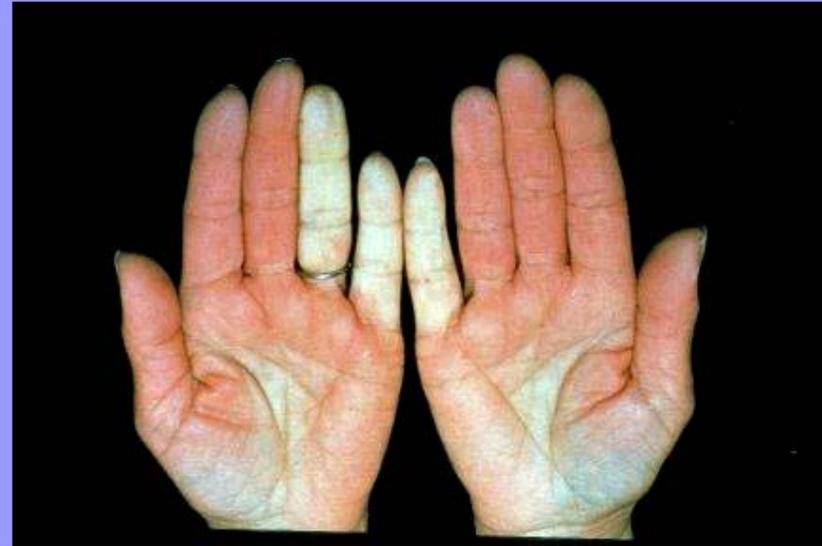
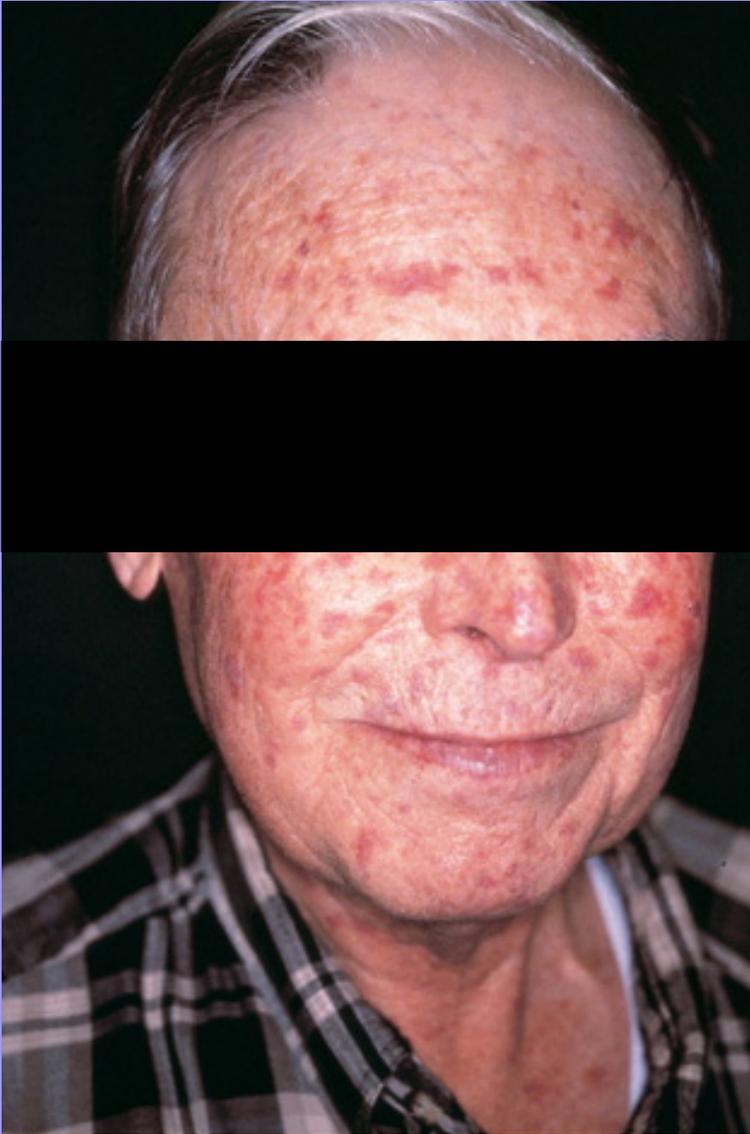


ANTI-Sci 70 (TOPOISOMERASA 1)



Esclerosis sistémica difusa: marcador de afección pulmonar y renal

ANTICENTRÓMERO (CenpB)



Esclerosis sistémica limitada

ANTICENTRÓMERO

Raynaud + anticentrómero =
cuidado con HTAP

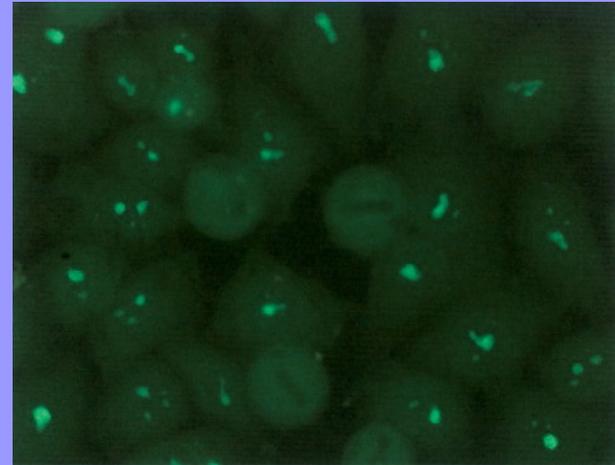
Espectro de esclerodermia

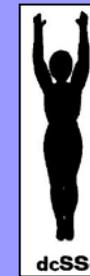
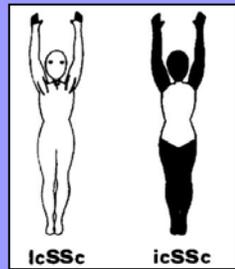
- **Anti U₃-RNP: HTAP en esclerosis sistémica difusa**
- **Anti PM-Scl: overlap esclero-miopatía**

Raynaud

Neumopatía

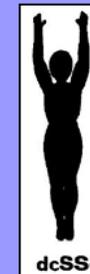
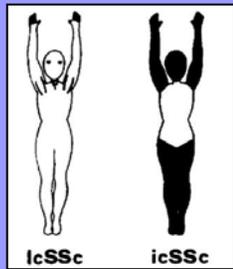
Manos de mecánico





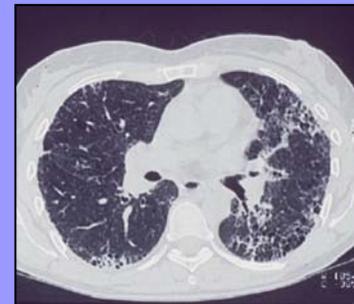
anticentromero

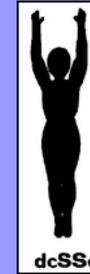
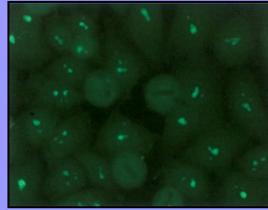
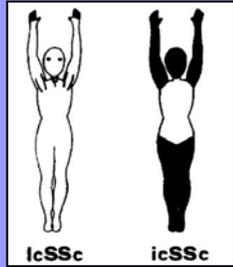
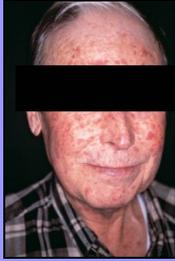
Sci 70



anticentromero

Sci 70





antinucleolar

anticentromero

Sci 70



ANTI-Jo₁ (HISTIDIL-tRNA-SINTETASA)



Sd. antisintetasa: miopatía + manos de mecánico + neumopatía intersticial

ANTI-Jo₁ (HISTIDIL-tRNA-SINTETASA)



ANTIGENO CITOPLASMATICO: ANAs FRECUENTEMENTE NEGATIVOS!!!!

Los anti-ENA no fluctúan con la actividad de la enfermedad

MUCHO valor diagnóstico y pronóstico

NO de seguimiento

- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANAs)

- **ANTI-DNA**
- **ANTI-ENA**
 - Anti-Ro
 - Anti-La
 - Anti-Sm
 - Anti-U₁RNP

 - Scl 70 (anti-topoisomerasa 1)
 - CenpB (centrómero)

 - Anti-Jo1 (anti-histidil-tRNA sintetasa)
- **OTROS**
 - anti-U₃RNP
 - Anti-Pm-Scl

- ANTI-CITOPLASMA DE NEUTROFILO (ANCAs)

- **PATRON CITOPLASMICO (c-ANCA)**
 - Anti-proteinasa 3 (anti-PR3)
- **PATRON PERINUCLEAR (p-ANCA)**
 - Anti-mieloperoxidasa (anti-MPO)

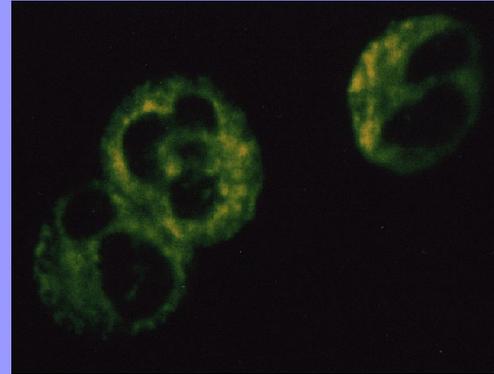
- ANTIFOSFOLIPIDO

- **ANTICARDIOLIPINA (aCL)**
- **ANTICOAGULANTE LUPICO (AL)**
- **ANTI- β 2 GPI**

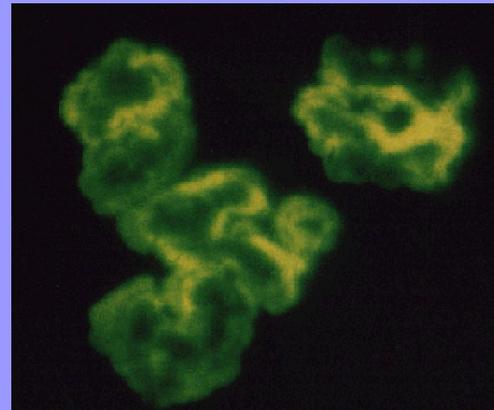
ANCAs

Por IFI, dos patrones:

- c- ANCA (citoplásmico)



- p-ANCA (perinuclear)



- No completamente específicos (enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones...): *Screening*

Por ELISA:

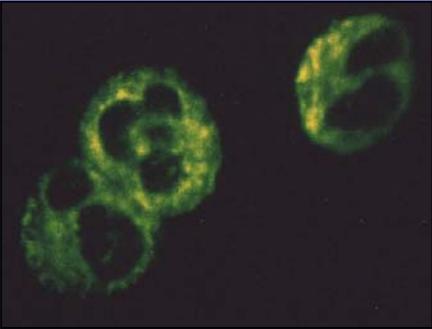
- Anti-proteinasa 3 (PR3): patrón IFI c-ANCA
WEGENER
- Anti-mieloperoxidasa (MPO): patrón IFI p-ANCA
MICROPOLIANGELITIS
- Muy específicos en el contexto clínico adecuado

Vasculitis +

ANCAs (PR3 - MPO) positivos =

GN pauci-inmune + curso recidivante

c-ANCA (PR3): WEGENER

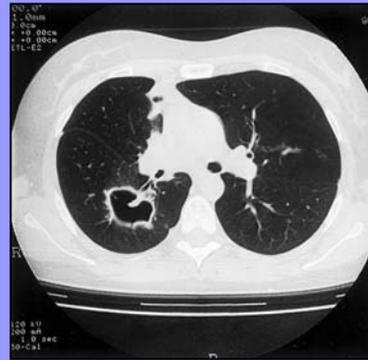
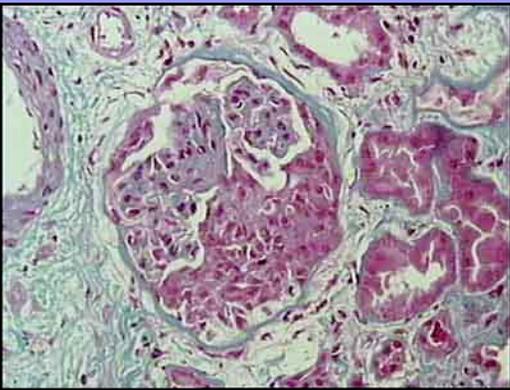


Vaso pequeño/mediano

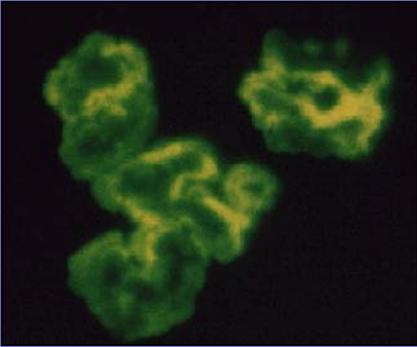
Granulomas y necrosis

ORL < pulmón < riñon (GN)

Recidivante



p-ANCA (MPO): MPA



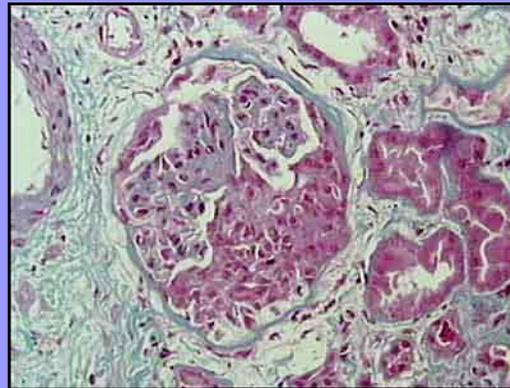
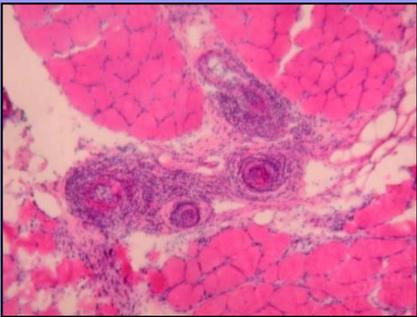
Vaso pequeño/mediano

No granulomas

Riñón (GN), pulmón, piel,
nervios

Recidivante

Si ANCAs, no PAN



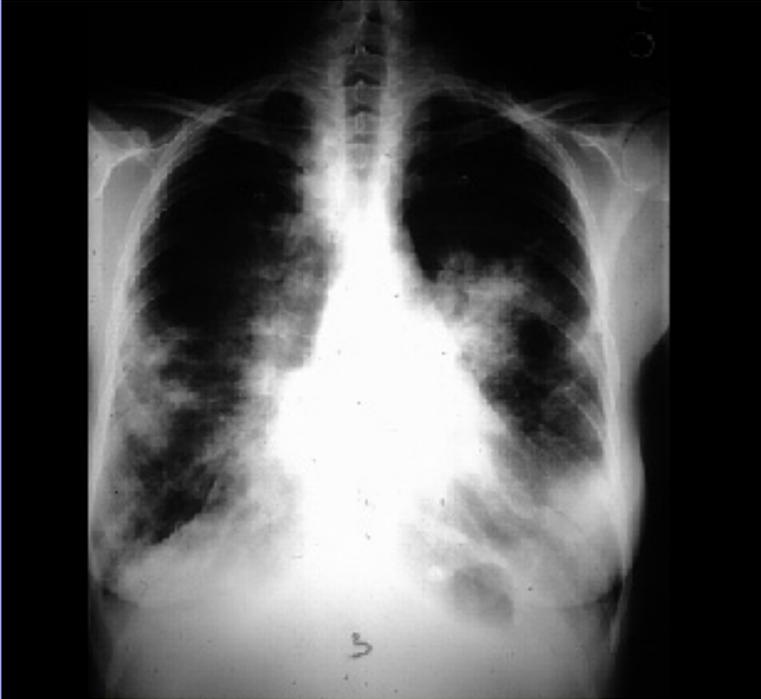


p-ANCA +



ANCA -

CHURG-STRAUSS



Vaso pequeño/mediano

Granulomas

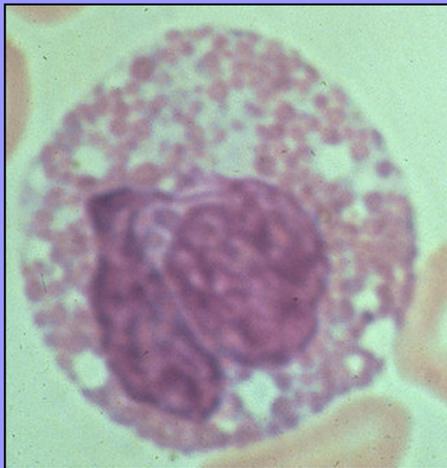
Eosinofilia

Asma

Infiltrados pulmonares

c-ANCA, p-ANCA

Recidivante (asma)



Diagnóstico

- en el contexto clínico adecuado

Pronóstico

- vasculitis leucocitoclásticas sistémicas vs. cutáneas
- riñón, pulmón, recidivantes

Seguimiento

- fluctuación con la actividad de la enfermedad

- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANAs)

- ANTI-DNA
- ANTI-ENA
 - Anti-Ro
 - Anti-La
 - Anti-Sm
 - Anti-U₁RNP

 - Scl 70 (anti-topoisomerasa 1)
 - CenpB (centrómero)

 - Anti-Jo1 (anti-histidil-tRNA sintetasa)
- OTROS
 - anti-U₃RNP
 - Anti-Pm-Scl

- ANTI-CITOPLASMA DE NEUTROFILO (ANCAs)

- PATRON CITOPLASMICO (c-ANCA)
 - Anti-proteinasa 3 (anti-PR3)
- PATRON PERINUCLEAR (p-ANCA)
 - Anti-mieloperoxidasa (anti-MPO)

- ANTIFOSFOLIPIDO

- ANTICARDIOLIPINA (aCL)
- ANTICOAGULANTE LUPICO (AL)
- ANTI- β 2 GPI

CRITERIOS SAPPORO 1998

Crterios clínicos

1-Trombosis

2-Complicaciones obstétricas:

- .Una o mas muertes de 10 o mas semanas de gestación.
- .Uno o más nacimientos prematuros de 34 semanas o menor, debido a preeclampsia severa o eclampsia o insuficiencia placentaria.
- .Tres o más abortos inexplicados consecutivos antes de la 10ª semana de gestación.

Crterios de laboratorio

1-Anticuerpos anticardiolipina IgG y/ IgM

2-Anticoagulante lúpico



títulos
medio/altos en
al menos 2
ocasiones en 6
semanas

CRITERIOS SYDNEY 2006

Crterios clínicos

1-Trombosis

2-Complicaciones obstétricas:

- .Una o mas muertes de 10 o mas semanas de gestación.
- .Uno o más nacimientos prematuros de 34 semanas o menor, debido a preeclampsia severa o eclampsia o insuficiencia placentaria.
- .Tres o más abortos inexplicados consecutivos antes de la 10ª semana de gestación.

Crterios de laboratorio

1-Anticuerpos anticardiolipina IgG y/ IgM

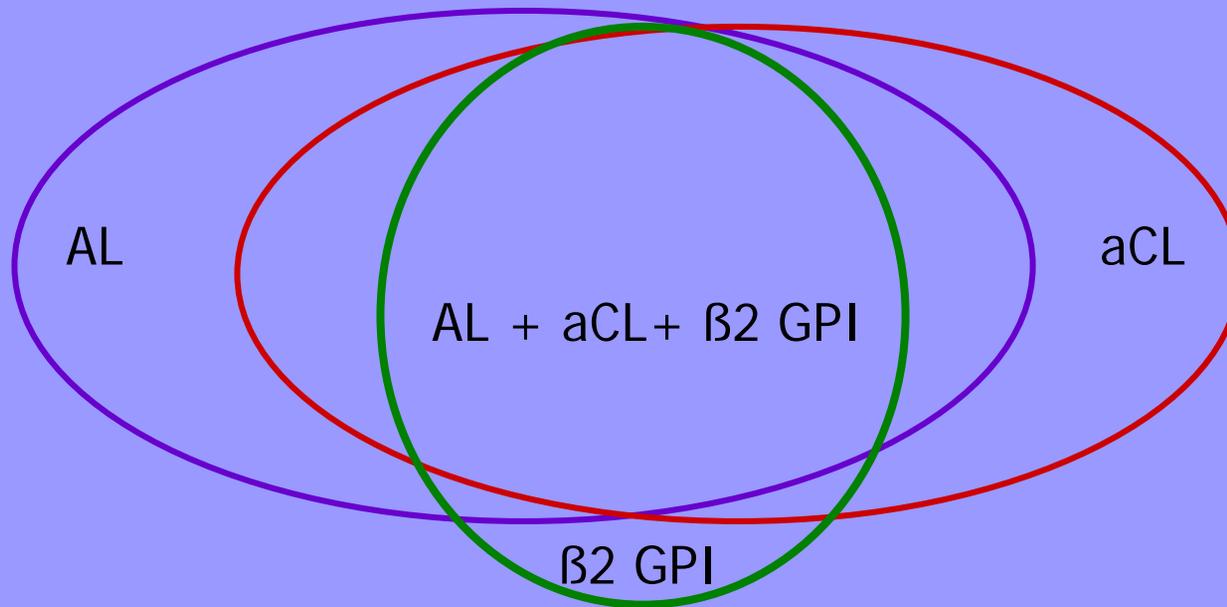
2-Anticoagulante lúpico

3-Anticuerpos anti-beta2 GPI



títulos
medio/altos en
al menos 2
ocasiones en 12
semanas

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO



ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

aCL (ANTICARDIOLIPINA)

- IgG e IgM
- ELISA
negativo, bajo, medio, alto
- Significación clínica de aCL persistentes
- Significado clínico de títulos bajos?

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

anti- β 2 GPI (β 2 glicoproteína I)

- IgG e IgM
- ELISA
- Mucha variabilidad de técnicas
- Más específicos?
- Utilidad en aCL y AL negativos?

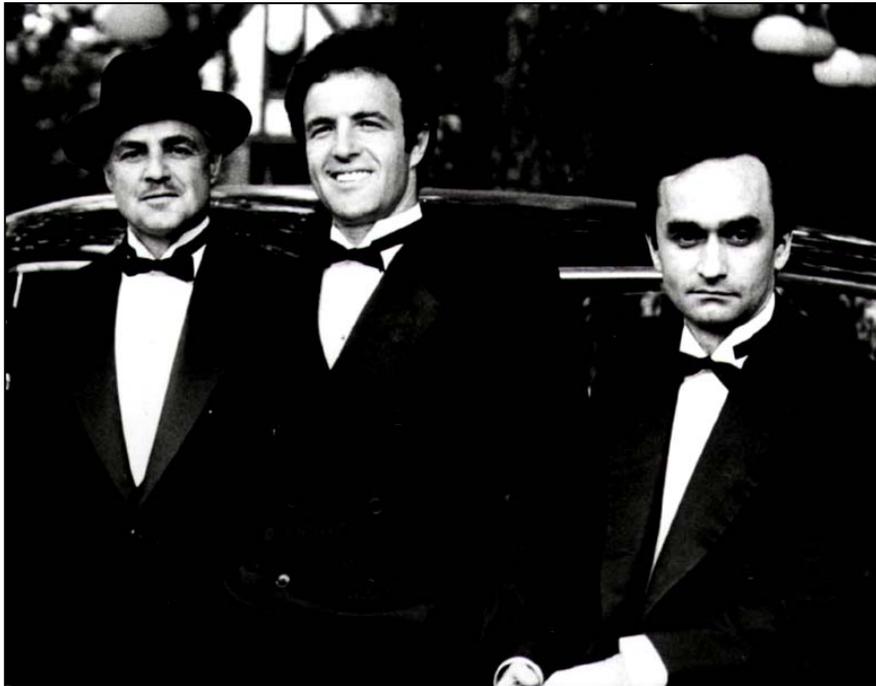
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

AL (ANTICOAGULANTE LÚPICO)

- Alarga tiempo de coagulación *in vitro*
- Tests funcionales (APTT, RVVT...)
- Corrección con fosfolípido y no con plasma normal
- Mayor correlación con trombosis y muerte embriofetal

Anticoagulante lúpico continúa como jefe de la banda de los fosfolípidos

Cardiolipina y Glicoproteína luchan por la sucesión



IT IS UNCERTAIN TO WHAT EXTENT therapy with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents for rheumatoid arthritis (RA) might be associated with an increase in serious infections and malignancies. This uncertainty is based on the difficulties that generally emerge from the analysis and interpretation of sparse adverse event data derived from randomized controlled trials, which have not been powered to detect rare adverse effects. In addition, postlicensure observational studies usually lack an adequate control group, leaving open to interpretation whether events are associated with the therapeutic agent or with the disease itself.

Data were abstracted for the following 2 outcomes: serious infection, defined as infection that requires antimicrobial therapy or hospitalization; and malignancies, defined as a group of diseases characterized by abnormal cells that divide without control and have the ability to invade other tissues. Primary data sources were the published versions of the identified trials. In addition, we searched the pertinent US Food and Drug Administration (FDA) database (<http://www.fda.gov>) to verify the data provided in the published data. All principal investigators and sponsors were contacted to verify the

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Marcadores diagnósticos y pronósticos

AL , aCL, β 2 GPI

Positividad mantenida, títulos altos y aFL combinados

Fluctuaciones no asociadas a cambios clínicos

Qué hacer con los que negativizan ??

Utilización práctica

SCREENING

ANAs

Enf. Autoinmune

LES

ANAs

Anti-centrómero

Sci 70

Raynaud

ANCAAs

Vasculitis

aFL

Trombosis

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

anti-DNA

LES

anti-centrómero

CREST

anti-Ro, La

Sjögren, LES

anti-Sm

LES

anti-U₁RNP

LES, overlap

anti-Jo1

Antisintetasa

anti-SCL 70

Esclerosis sistémica difusa

ANCAs

Wegener, MPA

antifosfolípido

SAF

PRONÓSTICO

anti-DNA	LES:	Nefropatía
anti-Ro/La	LES:	Afectación cutánea, s. seco, BCC
anti-U ₁ RNP	LES:	Raynaud, pulmón
anti-centrómero	ES:	No fibrosis, crisis renal; Si HTP
anti-Scl70	ES:	Fibrosis pulmonar, crisis renal
anti-Jo1	Miositis:	Fibrosis pulmonar, artropatía
ANCA	Vasculitis:	Afectación renal, curso recidivante
antifosfolípido	LES:	Trombosis y abortos

SEGUIMIENTO

Anti-DNA

Actividad LES ???

ANCA_s

Actividad vasculitis

**Tratar pacientes,
no anticuerpos**

**Quien no sabe lo que busca,
no comprende lo que encuentra**