

AUTOANTICUERPOS EN EL LABORATORIO

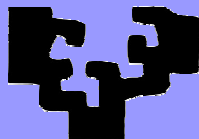


UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE
ENFERMEDADES AUTOINMUNES



GURUTZETAKO UNIBERTSITATE OSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES

eman ta zabal zazu



Guillermo Ruiz-Irastorza

Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes

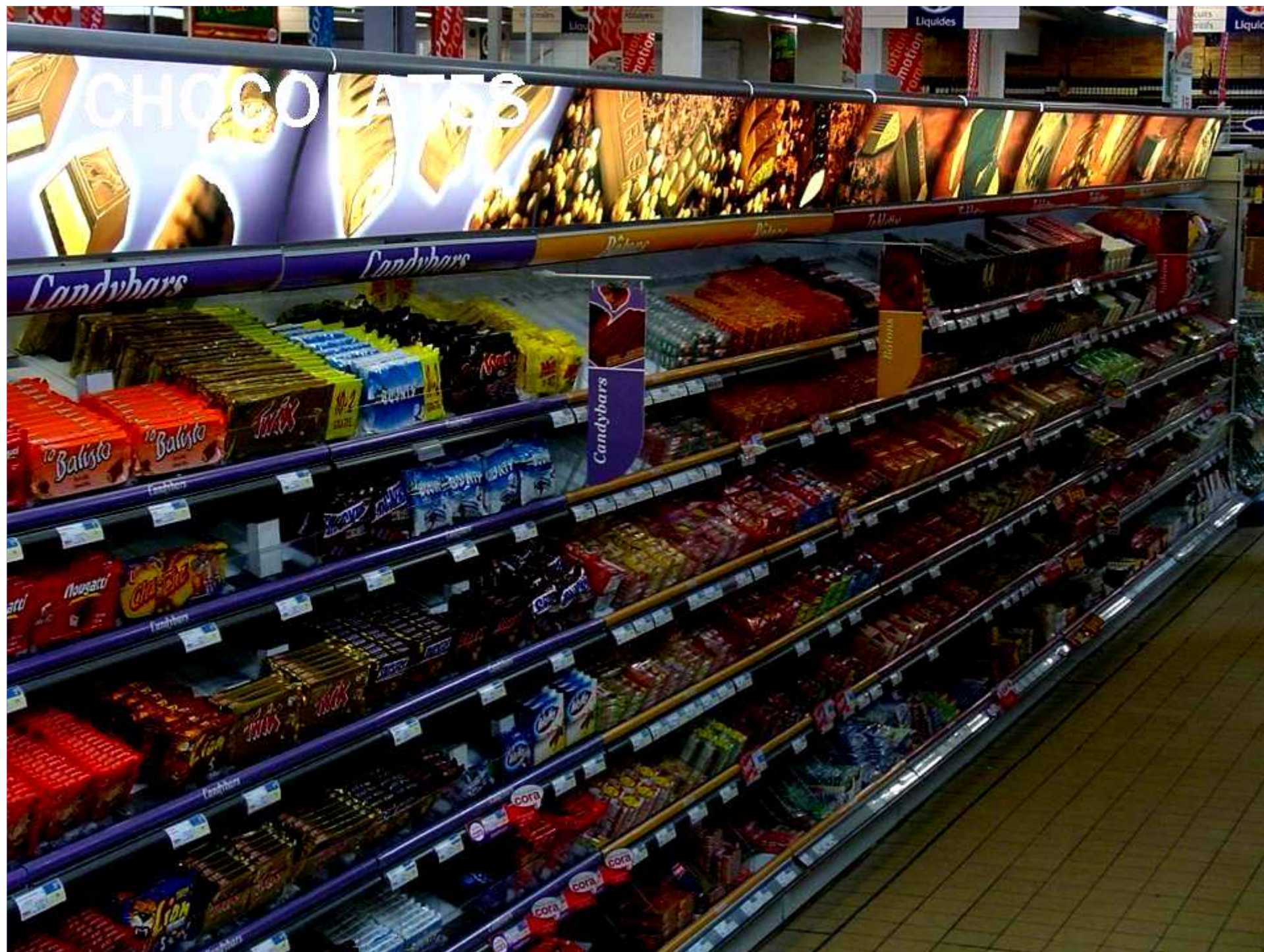
Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Cruces

Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea

AUTOANTICUERPOS

¿ PARA QUE SIRVEN ?



AUTOANTICUERPOS

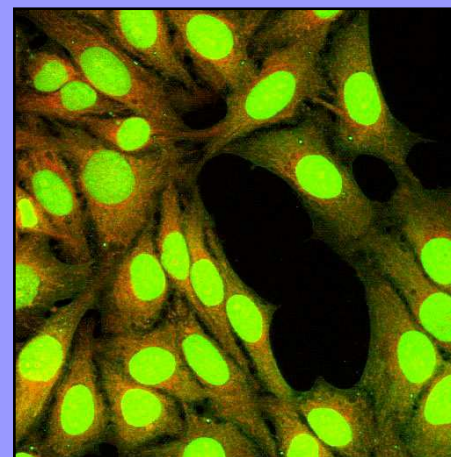
¿ PARA QUE SIRVEN ?

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

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

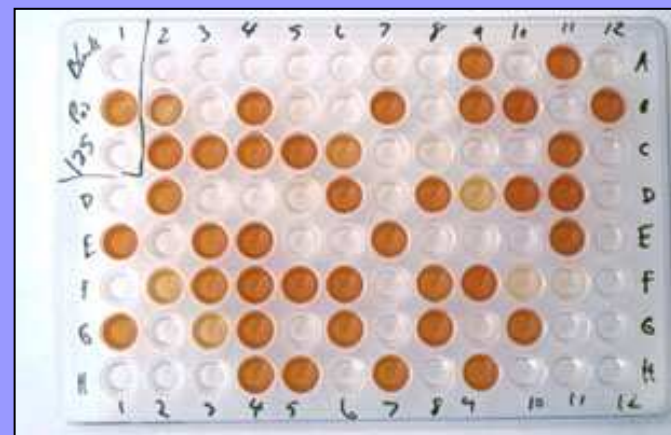
Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

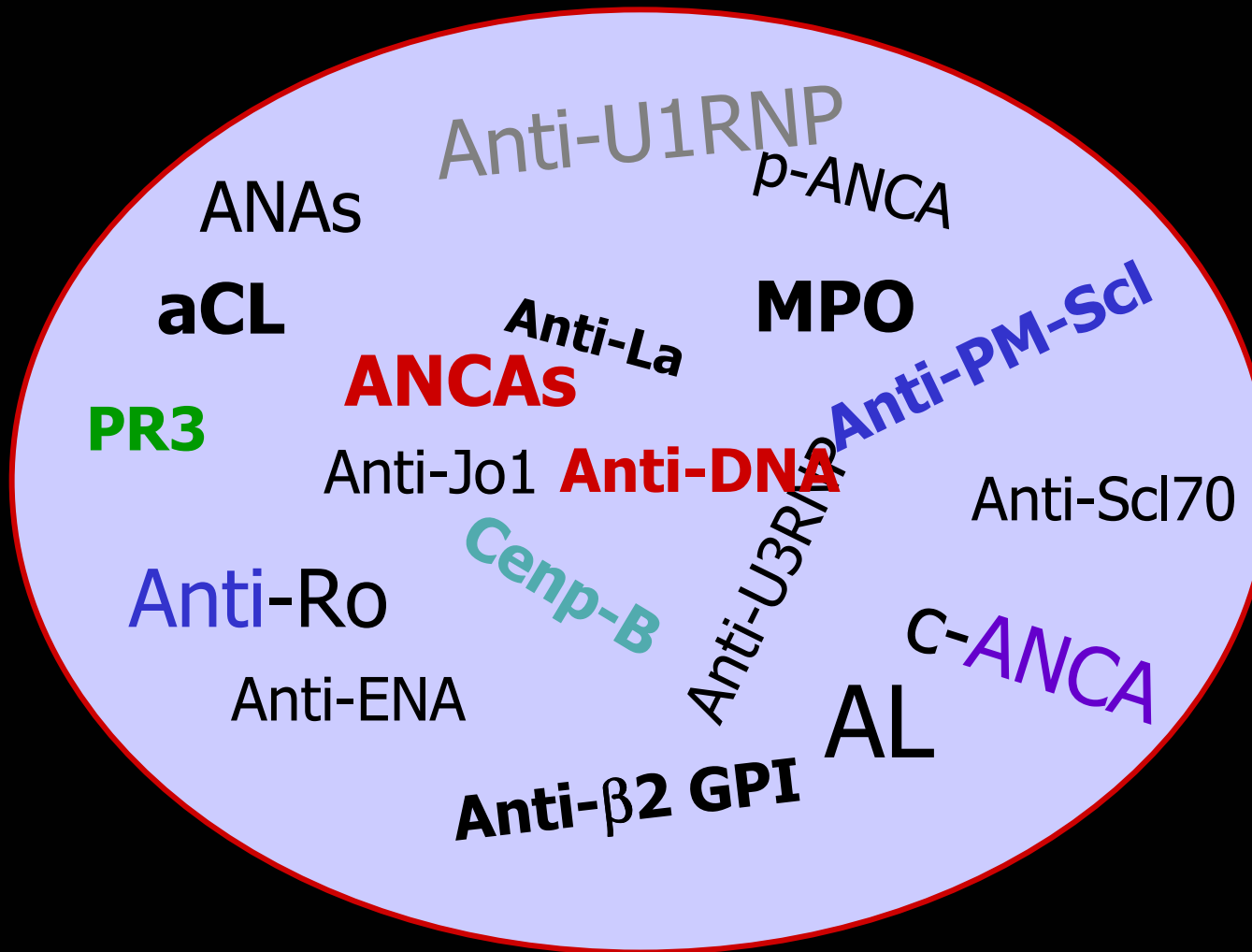
- En general, detecta anticuerpos contra múltiples antígenos
- Técnica INESPECIFICA : *Screening*



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

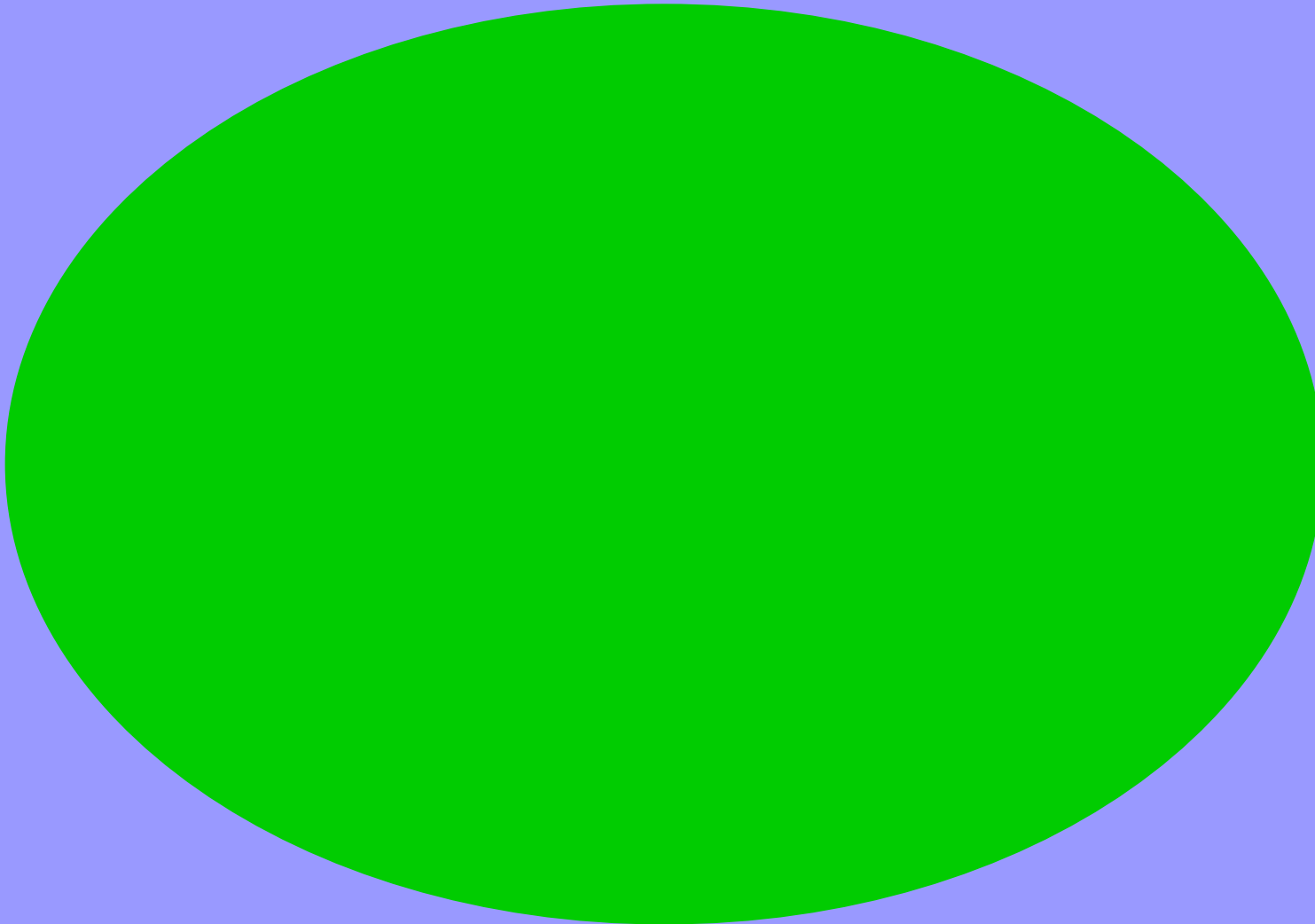
- **ANTI-CITOPLASMA DE NEUTROFILO (ANCAs)**

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

- **ANTIFOSFOLIPIDO**

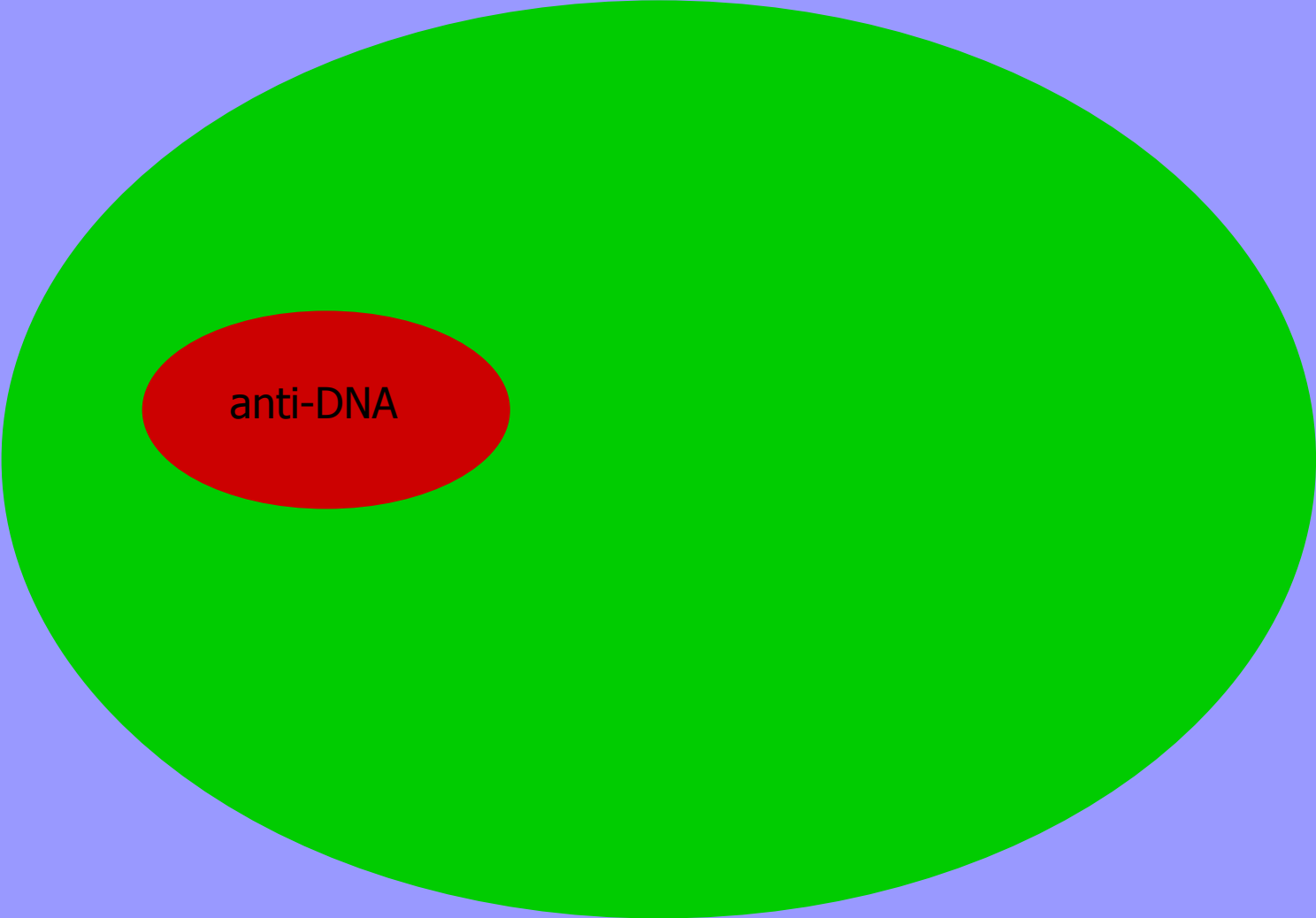
- **ANTICARDIOLIPINA (aCL)**
- **ANTICOAGULANTE LUPICO (AL)**
- **ANTI- β 2 GPI**

ANAs



ANAs

anti-DNA

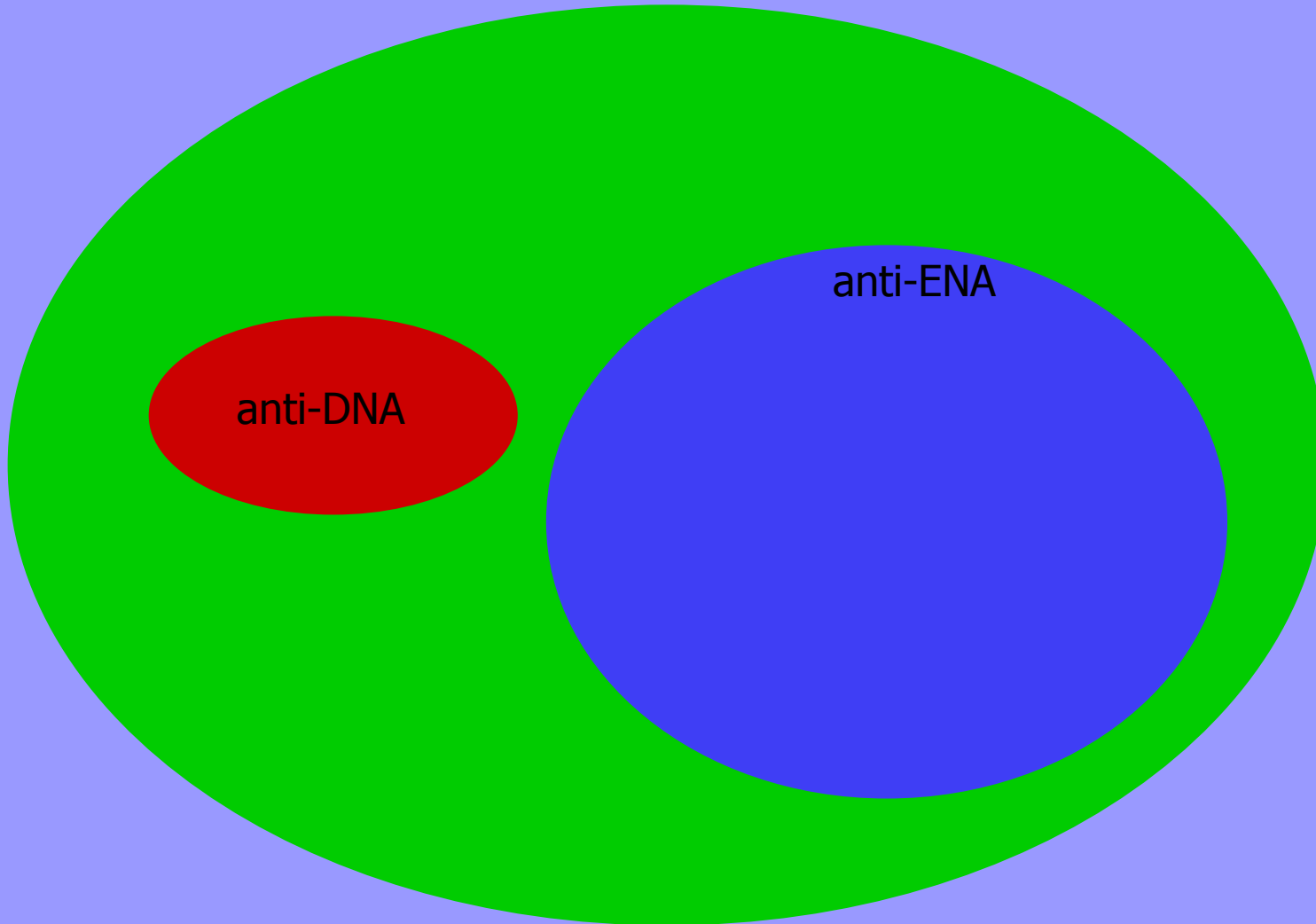


A Venn diagram illustrating the relationship between ANAs (Antinuclear Antibodies) and anti-DNA. The diagram consists of two nested ellipses. The outer ellipse is green and is labeled 'ANAs' at the top. The inner ellipse is red and is labeled 'anti-DNA' in the center. The red ellipse is entirely contained within the green ellipse, indicating that all anti-DNA antibodies are ANAs, but not all ANAs are anti-DNA.

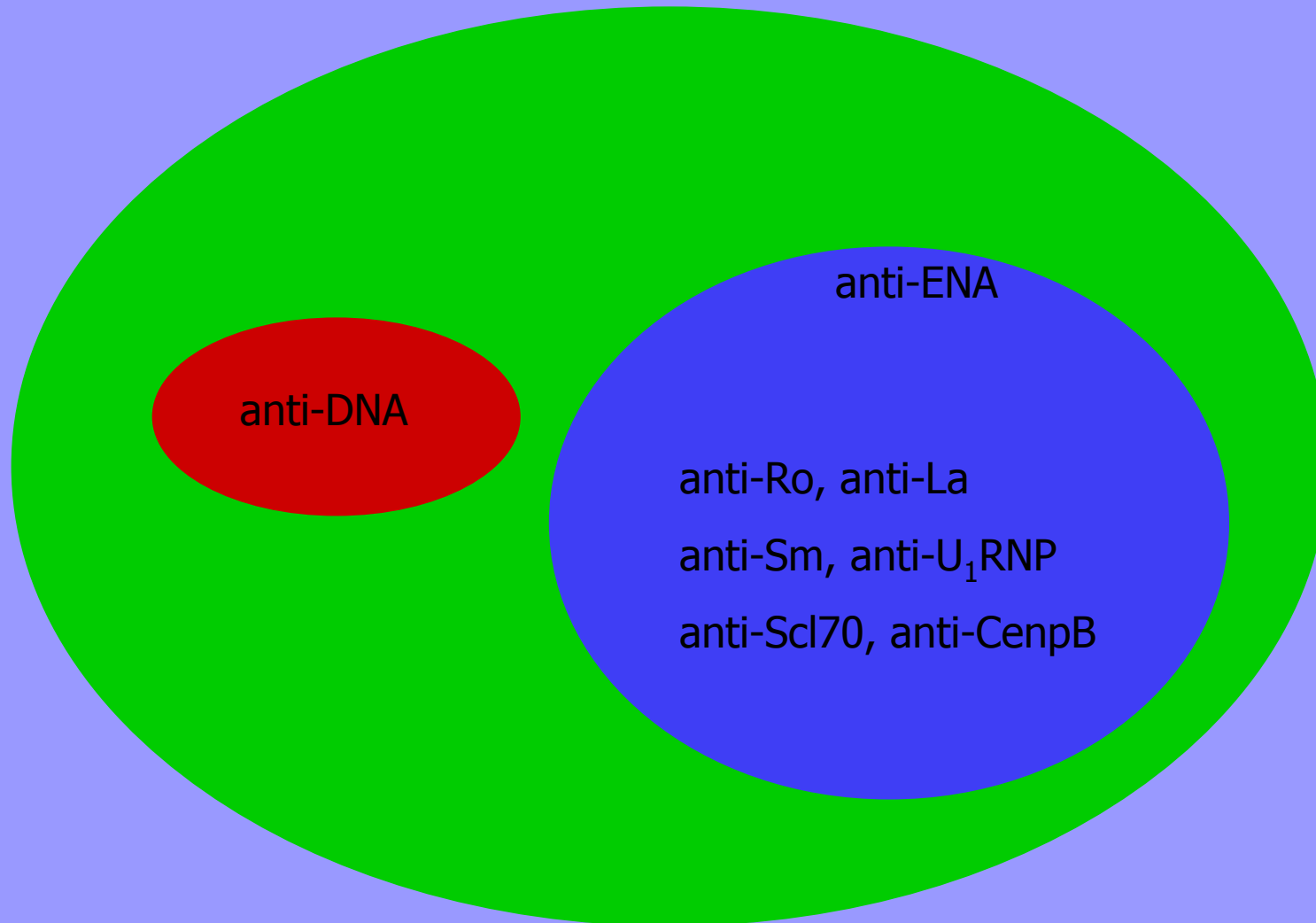
ANAs

anti-ENA

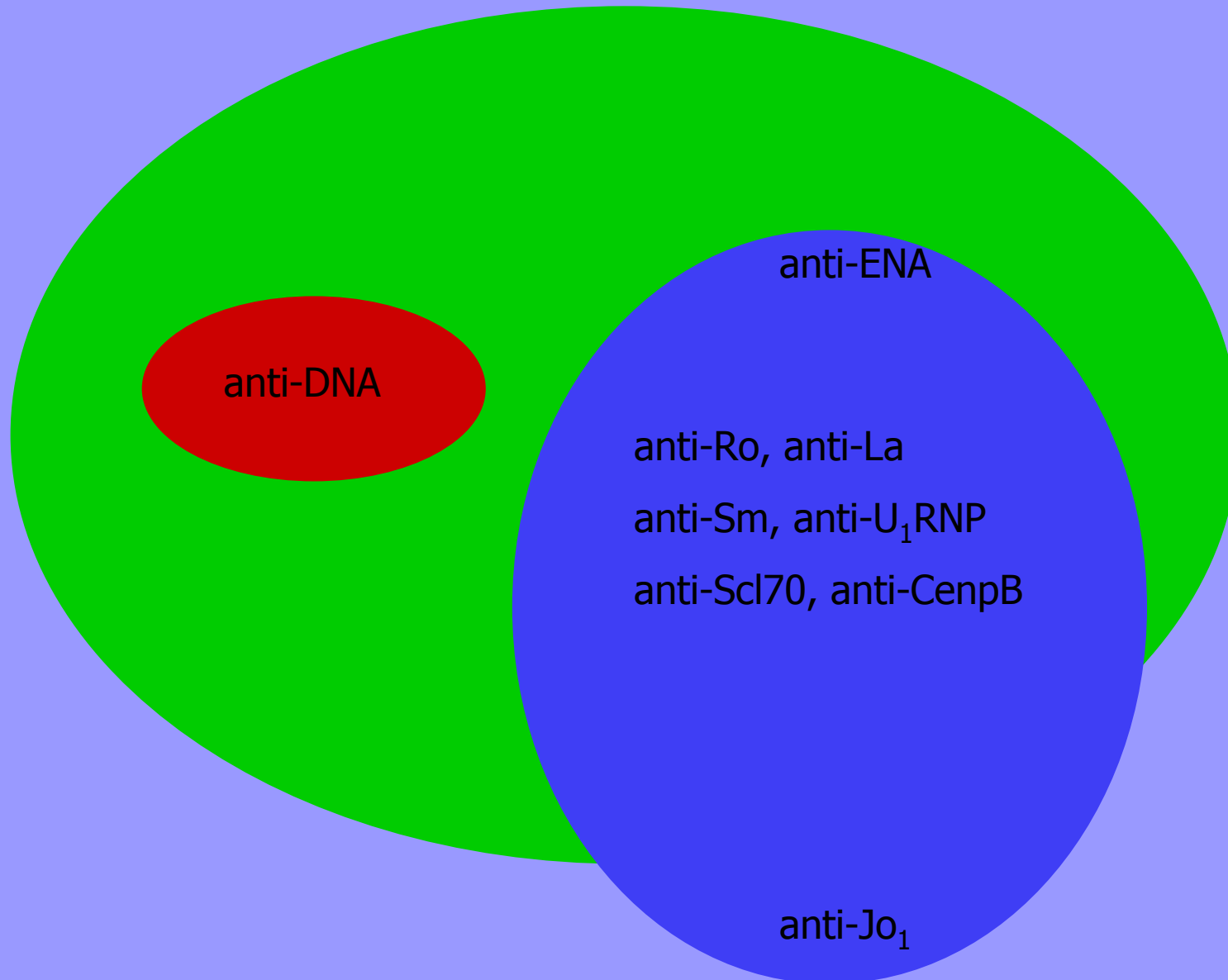
anti-DNA



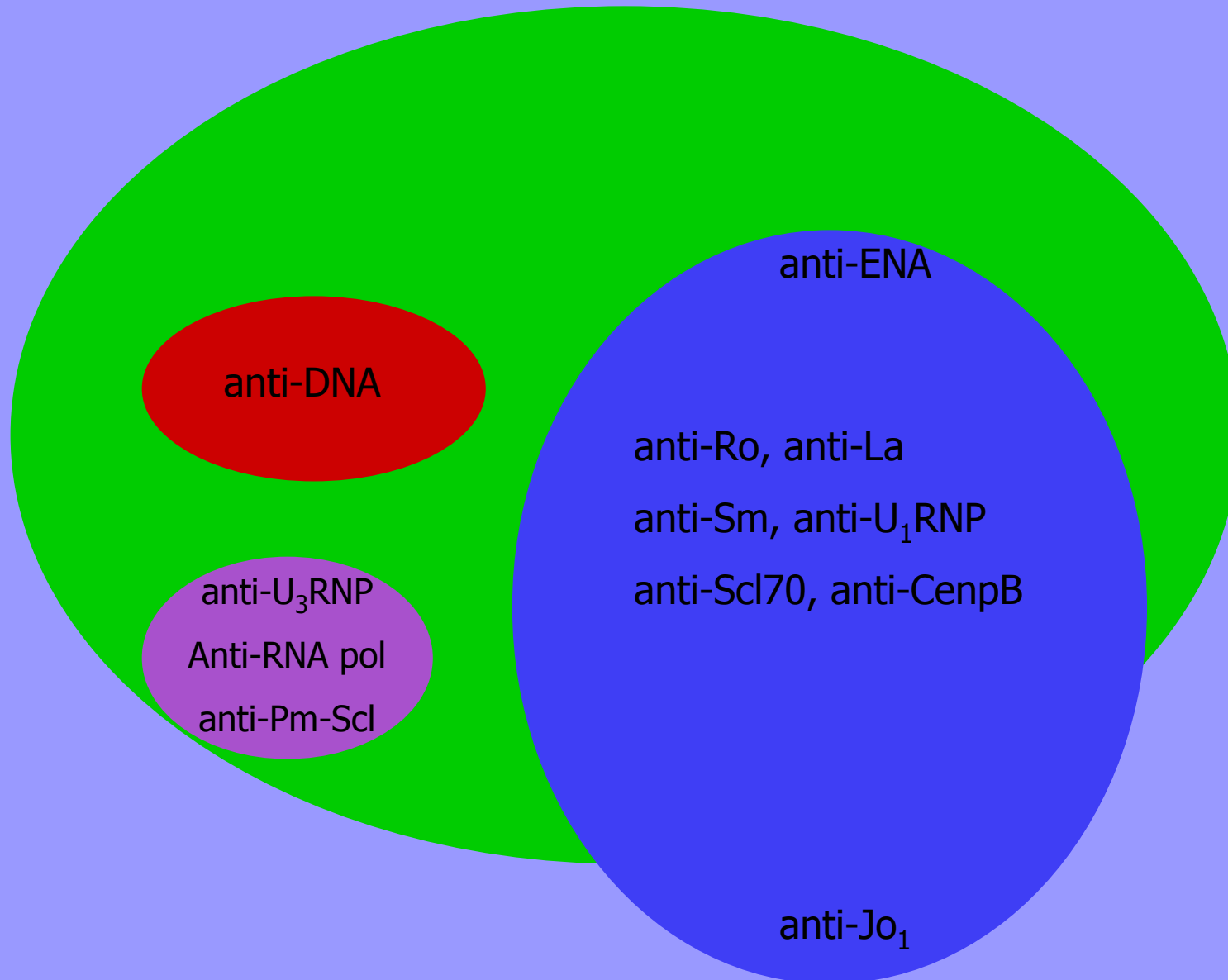
ANAs



ANAs



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- β 2 GPI**

ANTI-DNA



Lupus eritematoso sistémico

**Diagnóstico: Marcador de
LES**

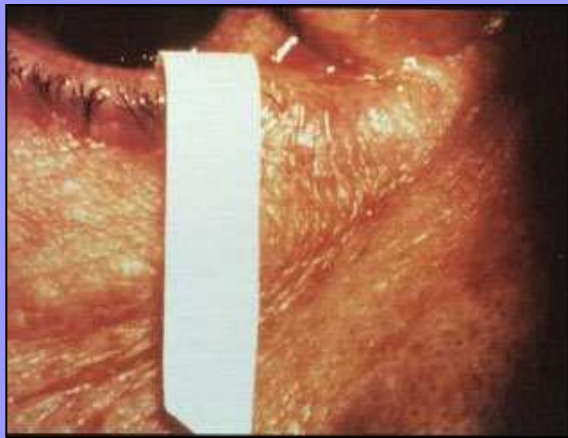
**Pronóstico: Formas graves
(nefritis)**

**Seguimiento: Marcador de
actividad en ciertos
pacientes**

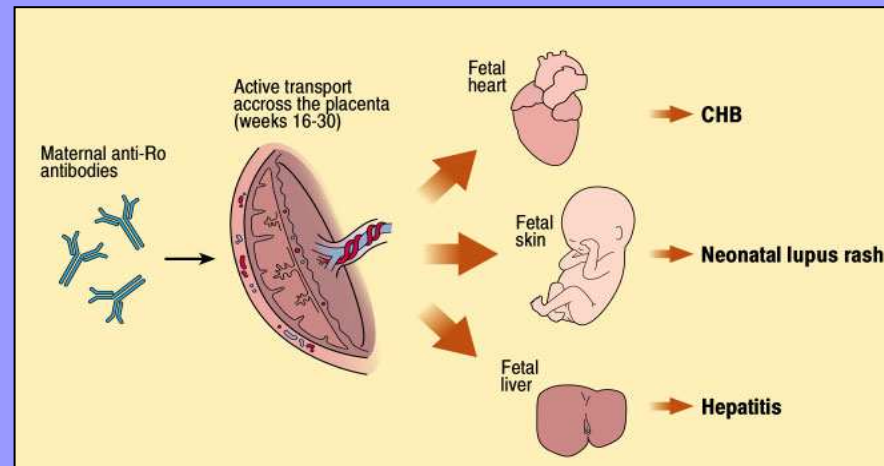
ANTI-Ro / ANTI-La



Lupus cutáneo



Sjögren



Lupus neonatal

ANTI-Sm / ANTI-U₁RNP

Anti-Sm

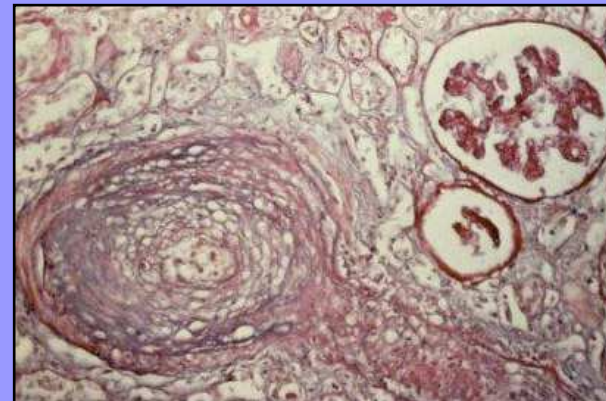
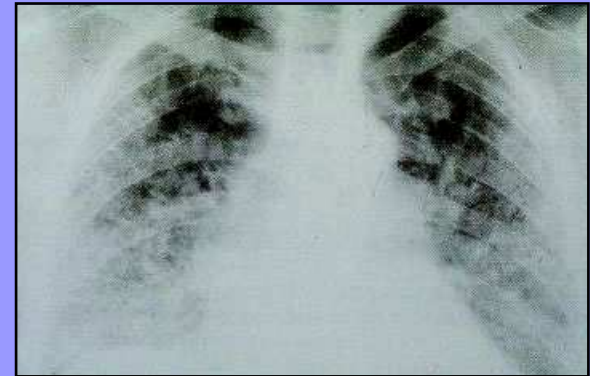
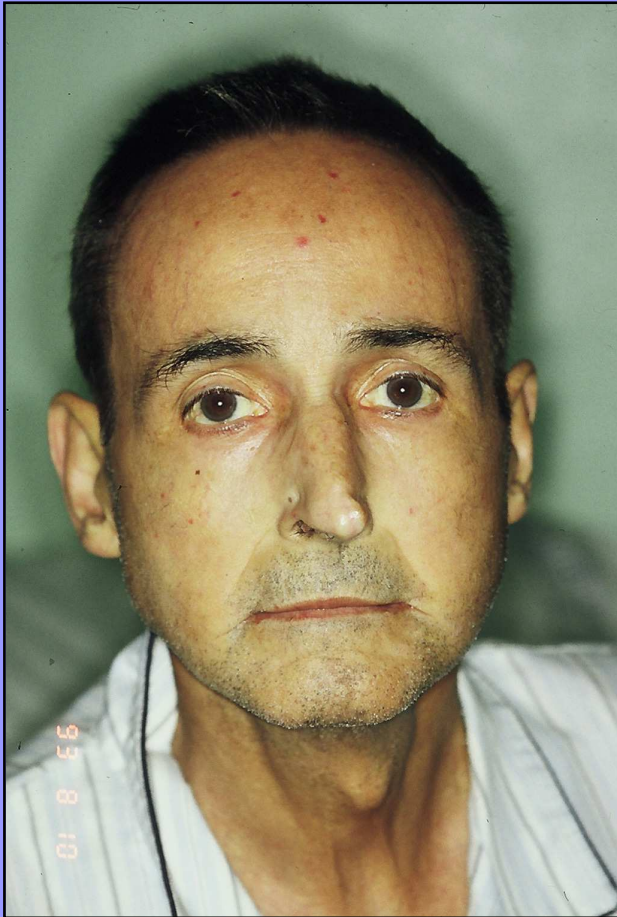
- Alta especificidad para el LES ($\sim 100\%$),
baja sensibilidad (25%)

Anti-U₁RNP

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

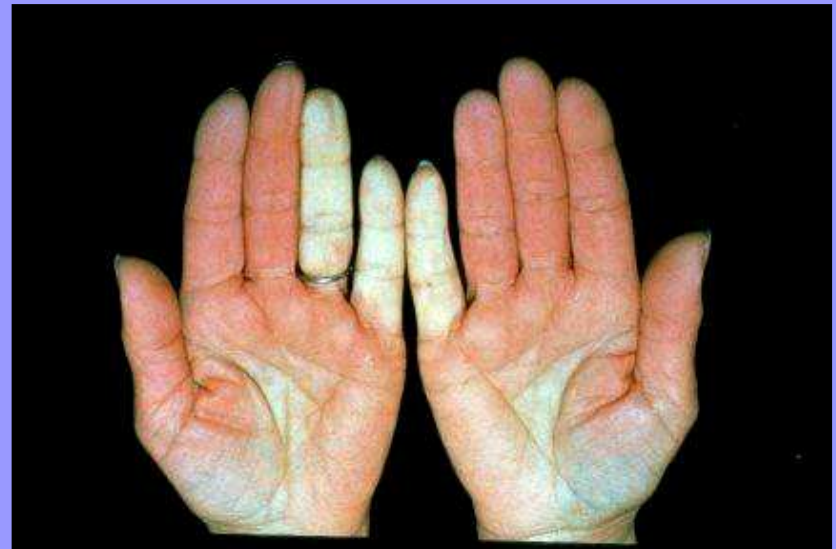
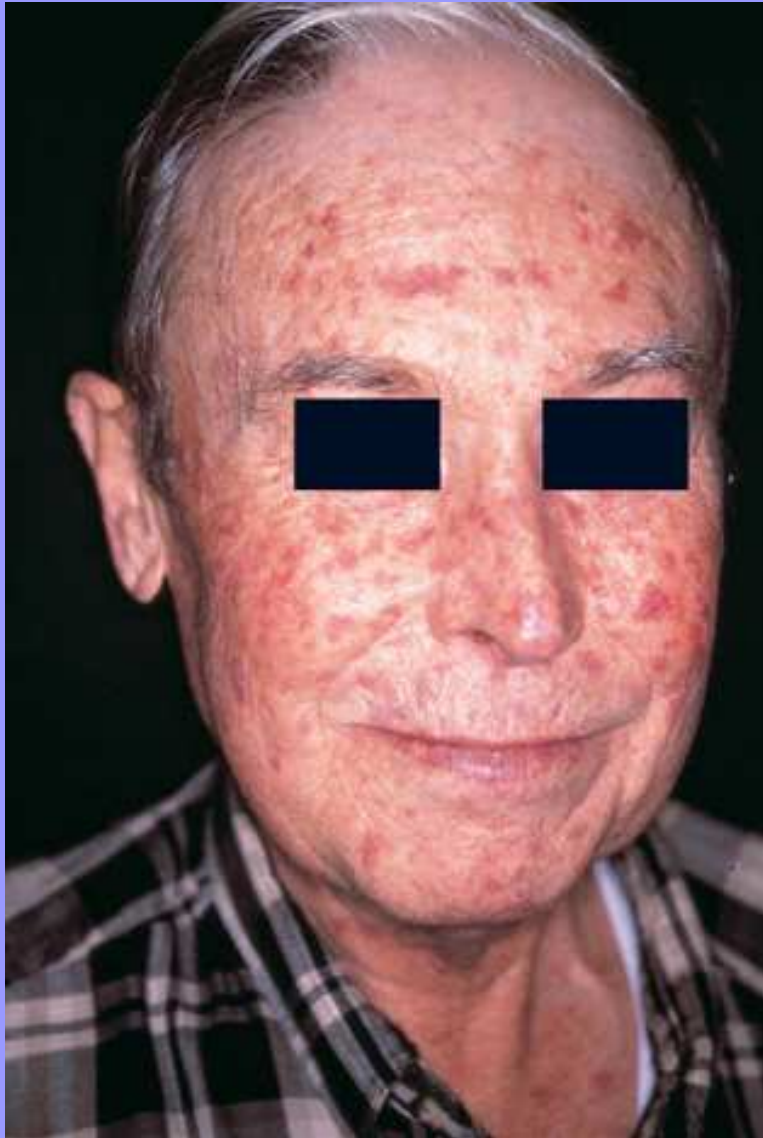


ANTI-ScI 70 (TOPOISOMERASA 1)



Esclerosis sistémica difusa: marcador de afección pulmonar y renal

ANTICENTRÓMERO (CenpB)



Esclerosis sistémica limitada (HTAP)

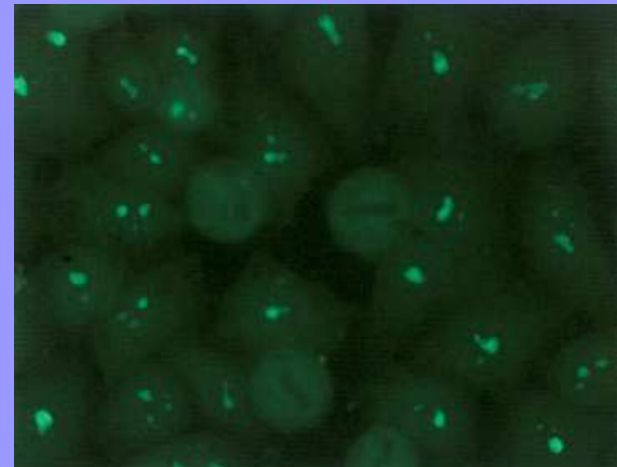
Espectro de esclerodermia

- **Anti U₃-RNP: HTAP en esclerosis sistémica difusa**
- **anti-RNA pol III: crisis renal**
- **Anti PM-Scl: overlap esclero-miopatía**

Raynaud

Neumopatía

Manos de mecánico



ANTI-Jo₁ (HISTIDIL-tRNA-SINTETASA)



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

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

MUCHO valor diagnóstico y pronóstico

NO de seguimiento

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

Puede haber anti-Ro y anti-Jo₁ con ANAs negativos

Si hay sospecha clínica, insistir en pedirlos de forma específica

- **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)

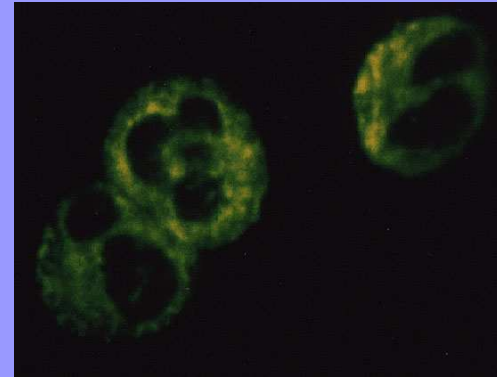
- **ANTIFOSFOLIPIDO**

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

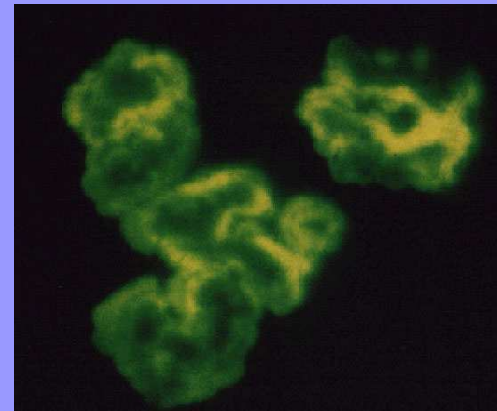
ANCA_s

Por IFI, dos patrones:

- **c- ANCA (citoplásmico)**



- **p-ANCA (perinuclear)**



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

ANCA_s

Por ELISA:

- **Anti-proteinasa 3 (PR3): patrón IFI c-ANCA
WEGENER (granulomatosis con poliangéitis)**
- **Anti-mieloperoxidasa (MPO): patrón IFI p-ANCA
MICROPOLIANGÉITIS**
- **Muy específicos en el contexto clínico adecuado**

c-ANCA (PR3): WEGENER

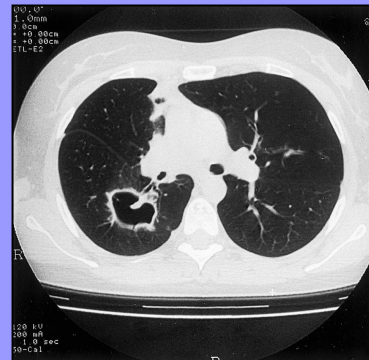
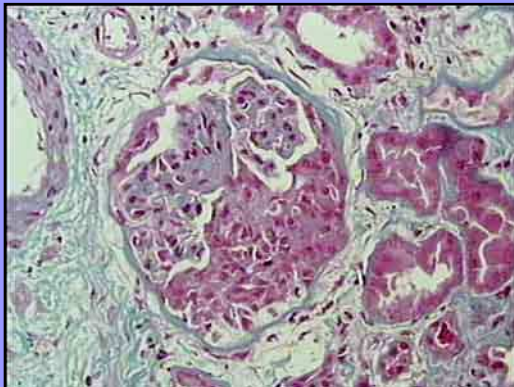
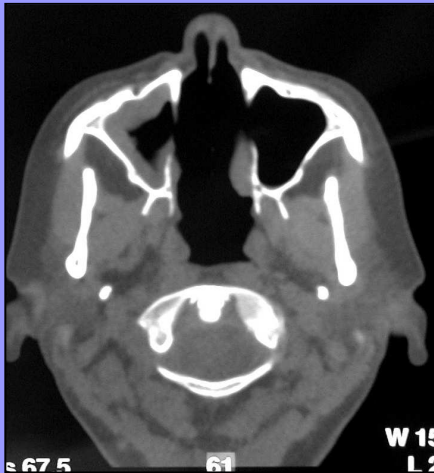
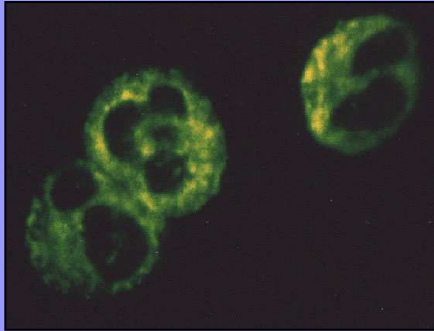
Vaso pequeño/mediano

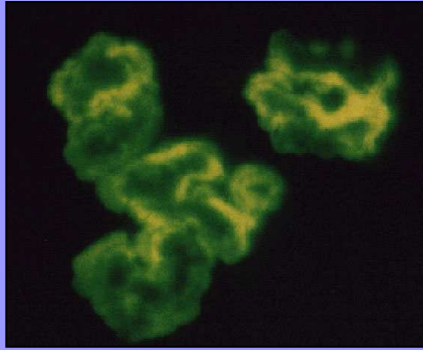
Granulomas y necrosis

ORL < pulmón < riñón (GN)

**Pulmón: nódulos, condensaciones,
hemorragia alveolar**

Recidivante





p-ANCA (MPO): MPA

Vaso pequeño/mediano

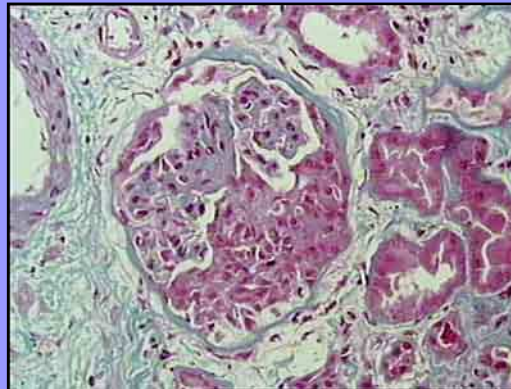
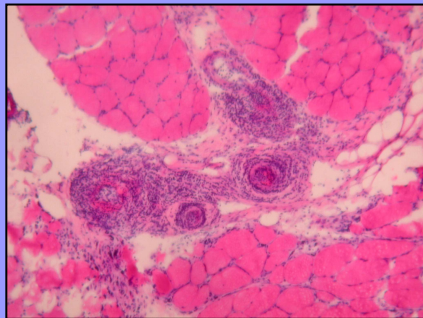
No granulomas

Riñón (GN), piel, nervios

Pulmón: hemorragia alveolar

Recidivante

Si ANCAs, no PAN



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-β2 GPI**

CRITERIOS SYDNEY 2006

Criterios 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.

Criterios de laboratorio

1-Anticuerpos anticardiolipina IgG y/ IgM

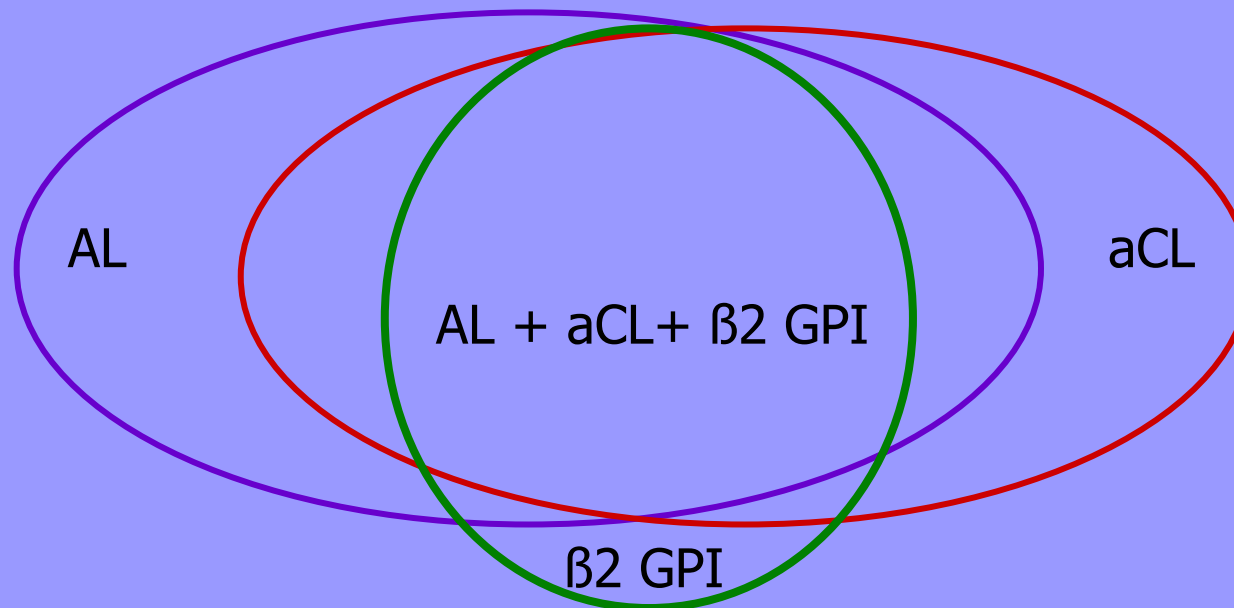
2-Anticoagulante lúpico

3-Anticuerpos anti-beta2 GPI



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

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO



Anticoagulante lúpico continúa como jefe de la banda de los fosfolípidos

Cardiolipina y Glicoproteína luchan por la sucesión

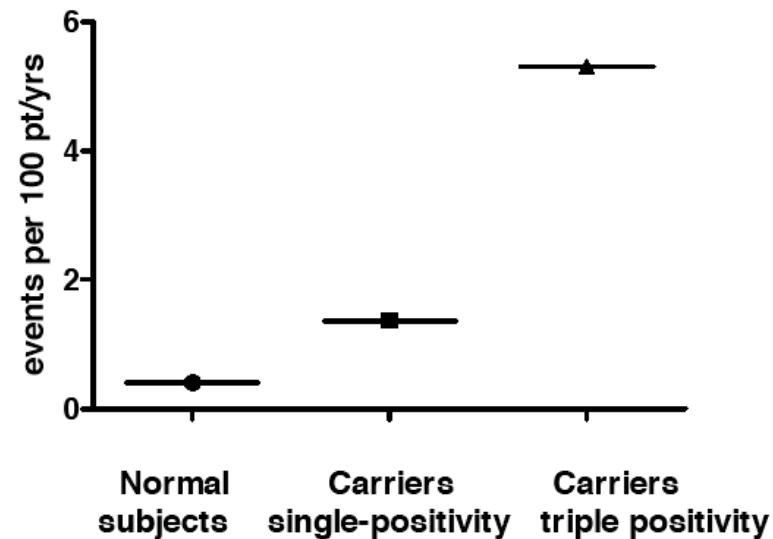


IT IS UNCERTAIN TO WHAT EXTENT therapy with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents for rheumatoid arthritis (RA) might be associated with an increase in serious infections and malignancies. This uncertainty is based on the difficulties that generally emerge from the analysis and interpretation 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

Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study

Vittorio Pengo,¹ Amelia Ruffatti,² Cristina Legnani,³ Sophie Testa,⁴ Tiziana Fierro,⁵ Francesco Marongiu,⁶ Valeria De Micheli,⁷ Paolo Gresele,⁵ Marta Tonello,² Angelo Ghirarduzzi,⁸ Elisa Bison,¹ Gentian Denas,¹ Alessandra Banzato,¹ Seena Padayattil Jose,¹ and Sabino Iliceto¹



RISK OF THROMBOSIS AND APL PROFILE

(A)

		aCL+	aCL-
LA positive	a β 2GPI +	High risk	Medium risk
	a β 2GPI -	Medium risk	Medium risk
LA negative	a β 2GPI +	Medium risk	Low risk
	a β 2GPI -	Low risk	Low risk

LEGEND

High risk	OR > 9
Medium risk	OR 5–9
Low risk	OR 1–5

(B)

Methods for LA test	aCL and a β 2GPI titre			
	NEGATIVE < 10 U	LOW 10–30 U	MEDIUM 30–50 U	HIGH > 50 U
SCT	Low risk	Low risk	Medium risk	Medium risk
KCT	Low risk	Medium risk	Medium risk	Medium risk
DRVVT	Medium risk	Medium risk	High risk	High risk
PTT-LA \ STACLOT LA	Medium risk	Medium risk	High risk	High risk

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

AL mayor poder predictivo

aCL, solo si repetido (más de dos veces??) a titulos medios/altos

Anti-beta2, valor "junto con", dudoso valor "solo"

Varios anticuerpos, más valor pronóstico (triple positivos)

Fluctuaciones sin implicaciones clínicas

Utilización práctica

SCREENING

ANAs

**Enfermedad autoinmune
LES**

ANAs

Anti-Scl70

Anti-centrómero (Cenp-B)

Anti-U₁RNP

Raynaud

ANCAs

Vasculitis (pulmón-riñón)

aFL

Trombosis

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

anti-DNA

LES

anti-centrómero

Esclerosis sistémica limitada

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-U₁RNP	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
ANCAs	Vasculitis:	Afectación renal, curso recidivante
antifosfolípido	LES:	Trombosis y abortos

SEGUIMIENTO

Anti-DNA

Actividad LES ???

ANCAs

Actividad vasculitis

OTROS ANTICUERPOS

Anti-Mi2

DM clásica

Anti-SRP

Miopatías necrotizantes

Anti-PL7, PL12, EJ..

Antisintetasa

Anti-155 kD (TIF1 γ)

DM paraneoplásica

Anti-MDA5

DM amiopática con EPI

Anti-nucleosoma

Nefritis lúpica

Anti-C1q

Nefritis lúpica, vasculitis hipocomplementémica

Anti-P ribosomal

SNC en LES

Anti dominio I-beta2GPI

SAF

Anti-PS/PT

SAF

**Tratar pacientes,
no anticuerpos**



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