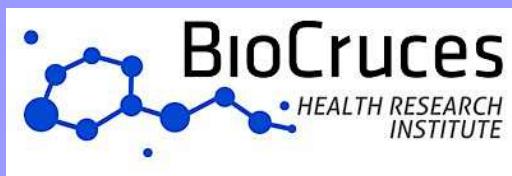


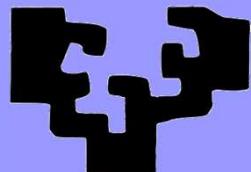
AUTOANTICUERPOS EN EL LABORATORIO



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE
ENFERMEDADES AUTOINMUNES



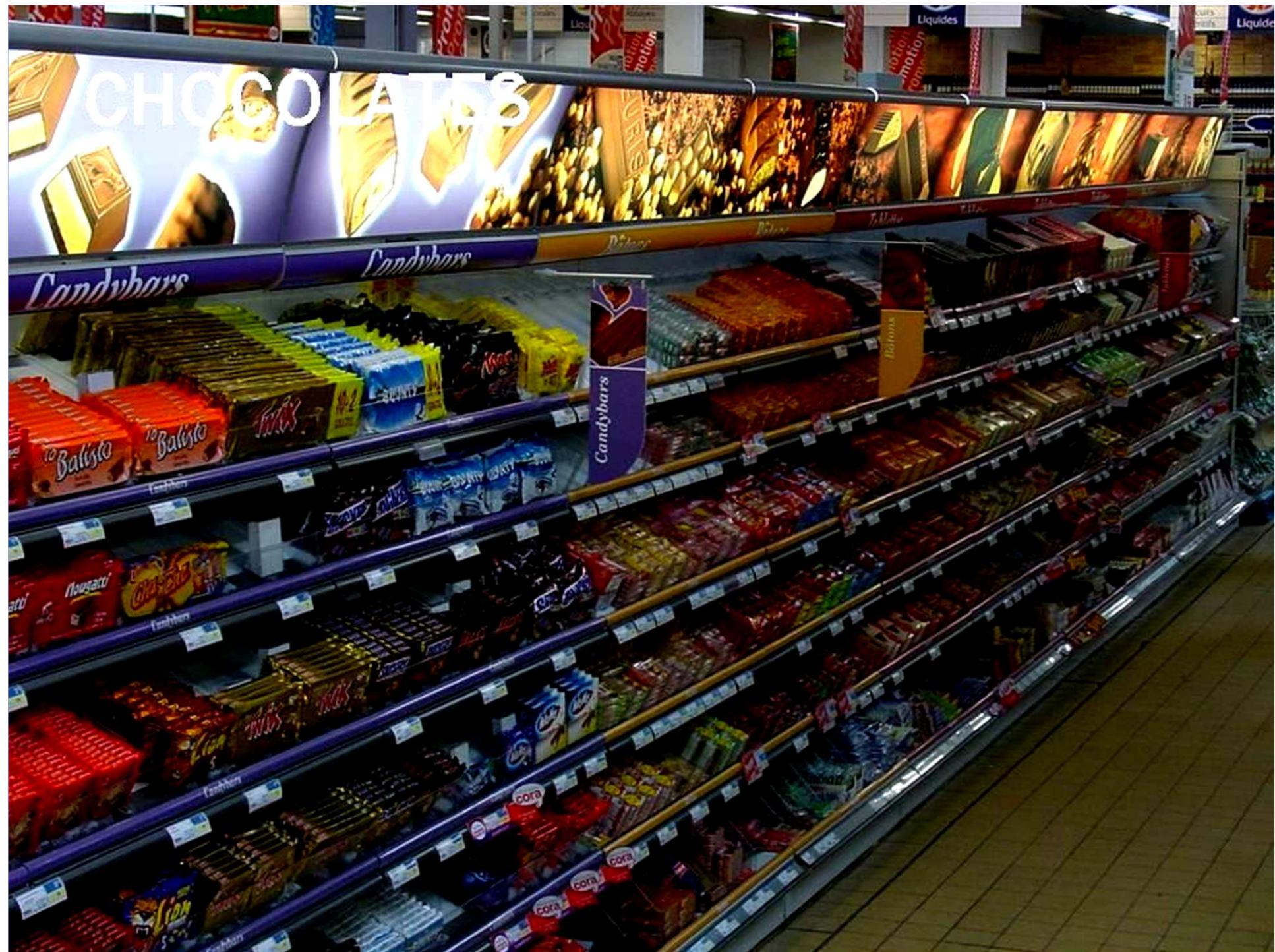
eman ta zabal zazu



Guillermo Ruiz-Irastorza
Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes
Servicio de Medicina Interna
BioCruces Health Research Institute
Hospital Universitario Cruces
Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea

AUTOANTICUERPOS

¿ PARA QUE SIRVEN ?



AUTOANTICUERPOS

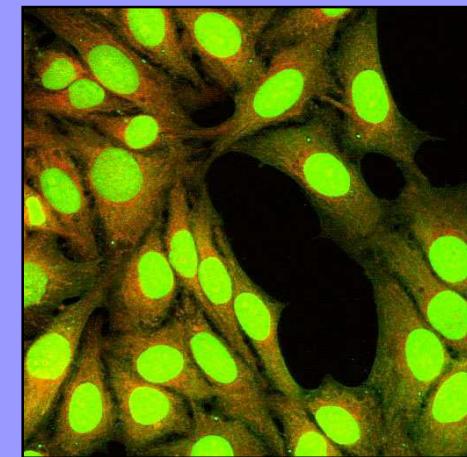
¿ PARA QUE SIRVEN ?

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

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

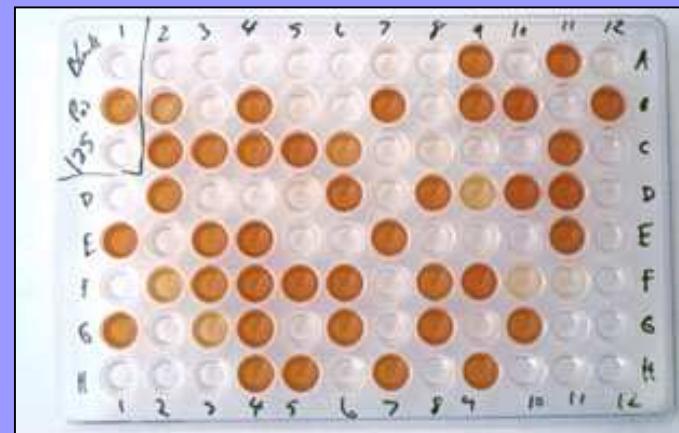
Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

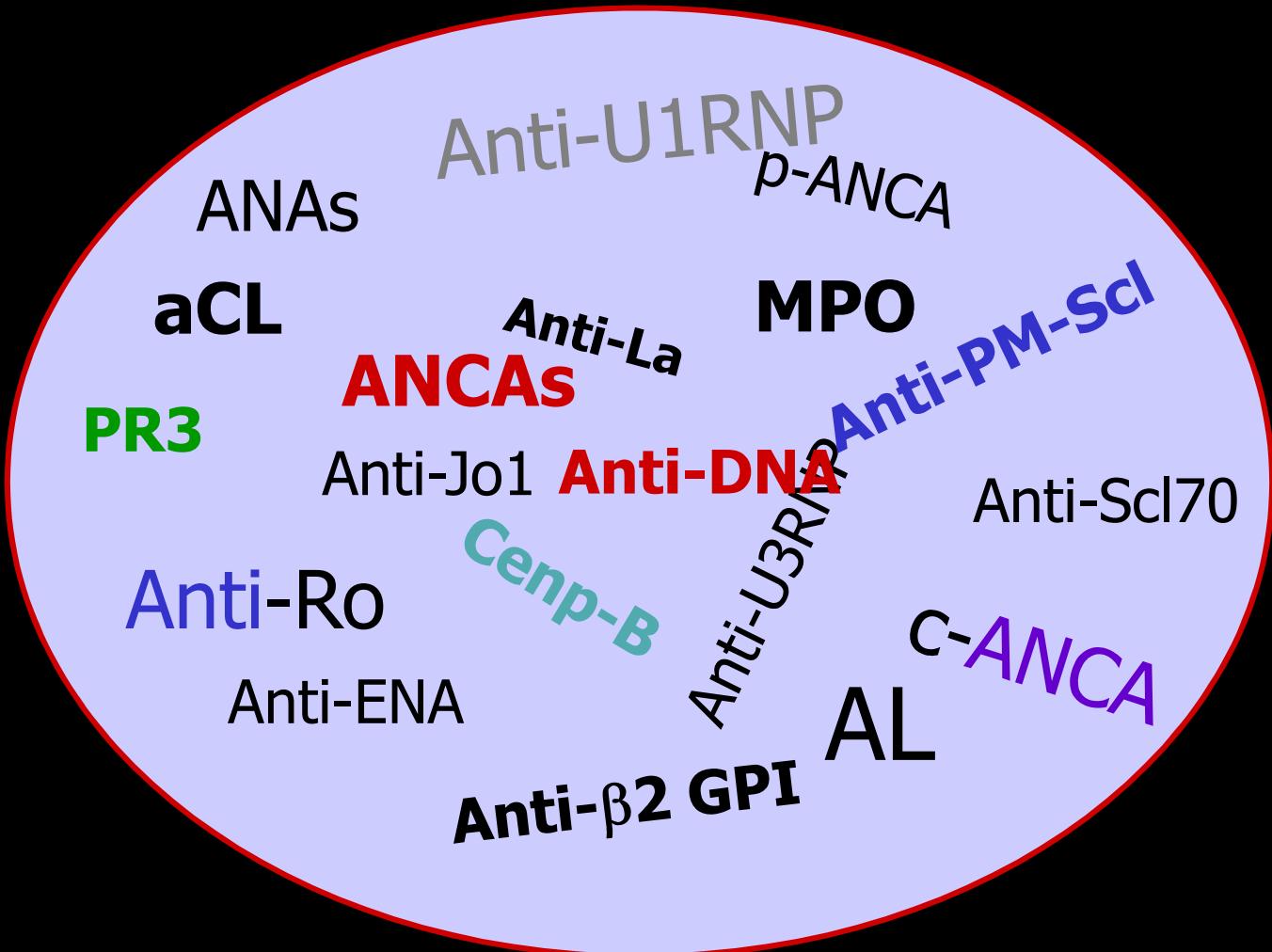
- En general, detecta anticuerpos contra múltiples antígenos
- Técnica INESPECIFICA : *Screening*



ELISA, ID, CIE, Blot, RIA

- Antígeno-ESPECIFICOS
- 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-β2 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

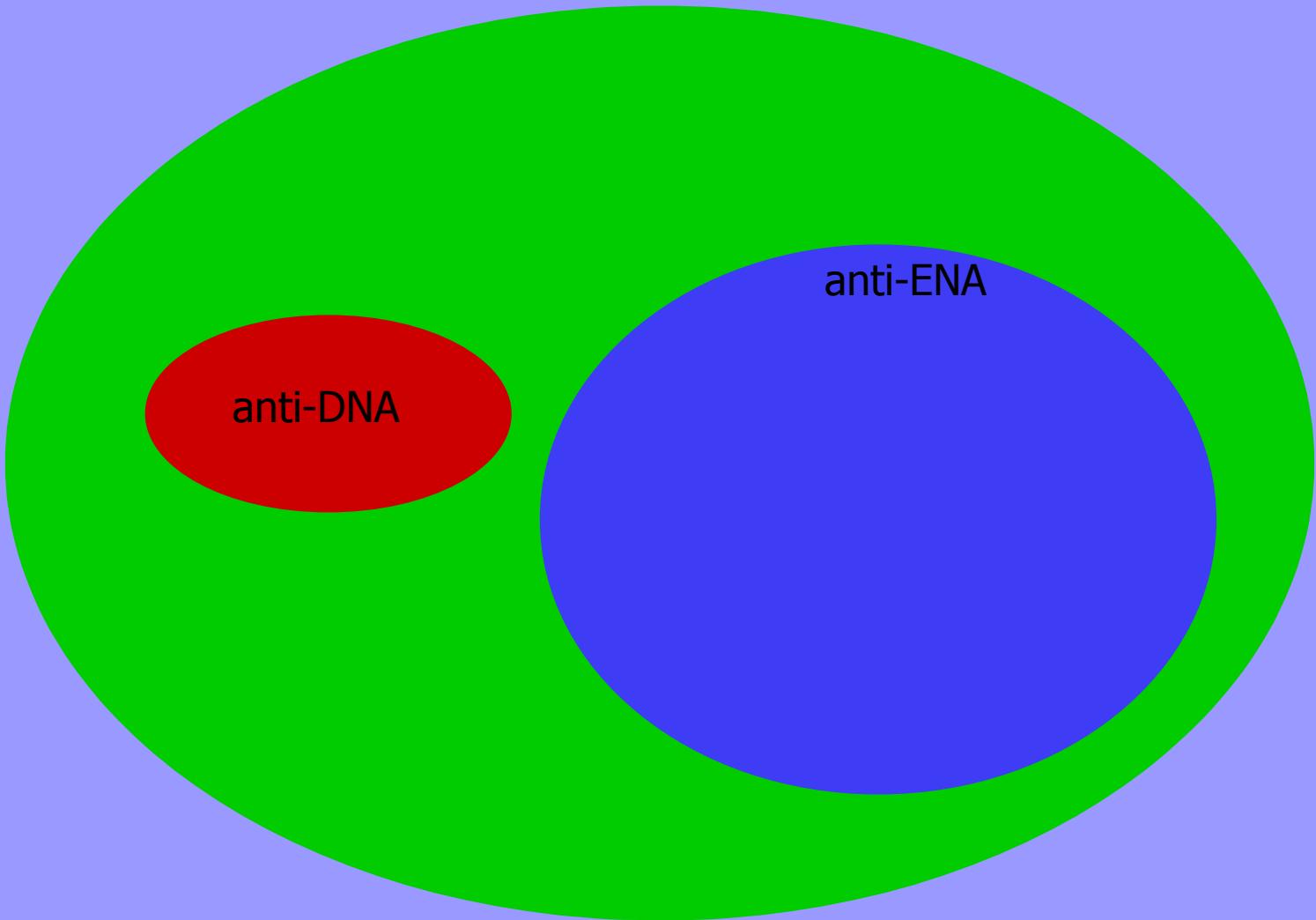
- . **ANTICARDIOLIPINA (aCL)**
- . **ANTICOAGULANTE LUPICO (AL)**
- . **ANTI-β2 GPI**

ANAs

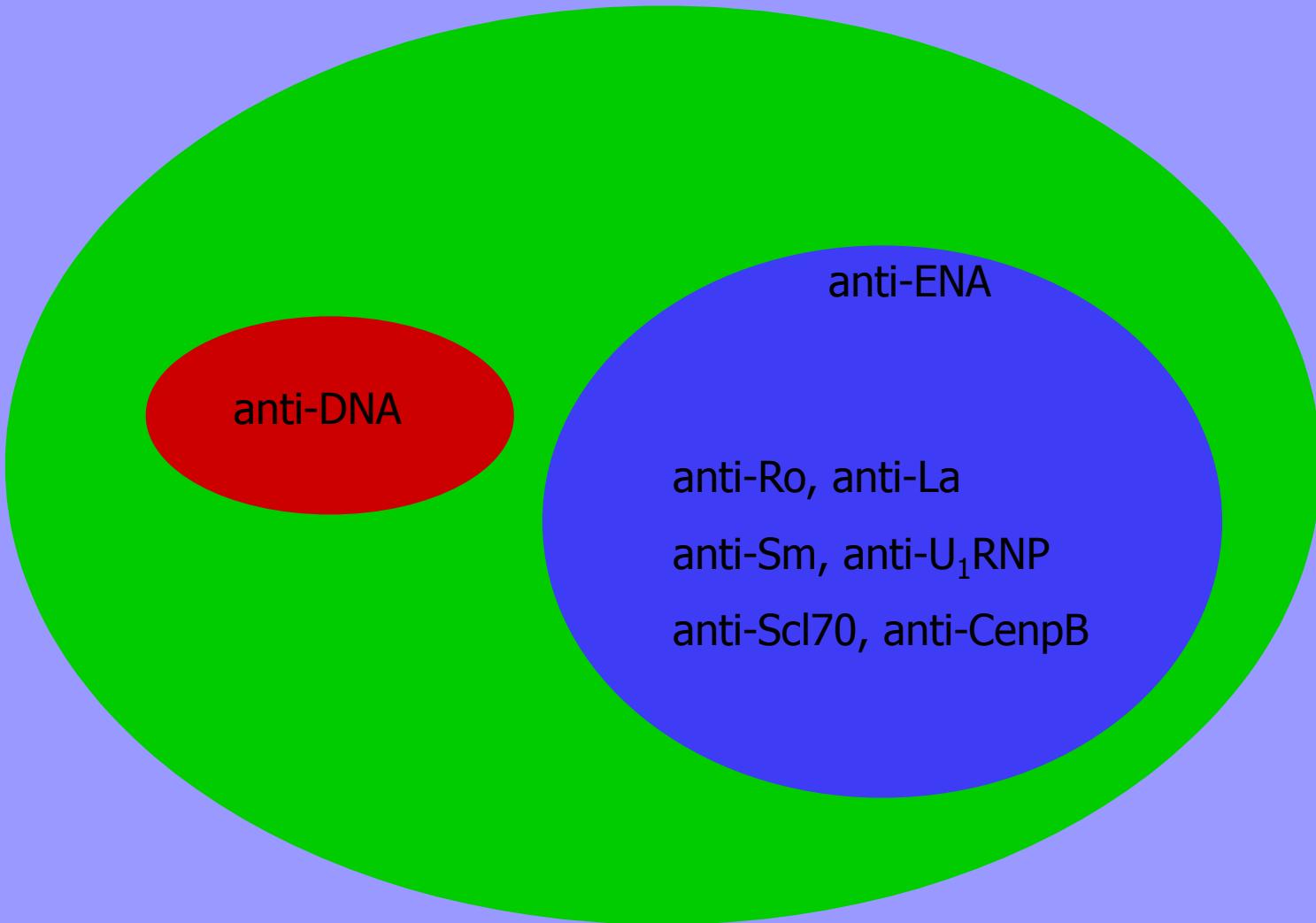
ANAs

anti-DNA

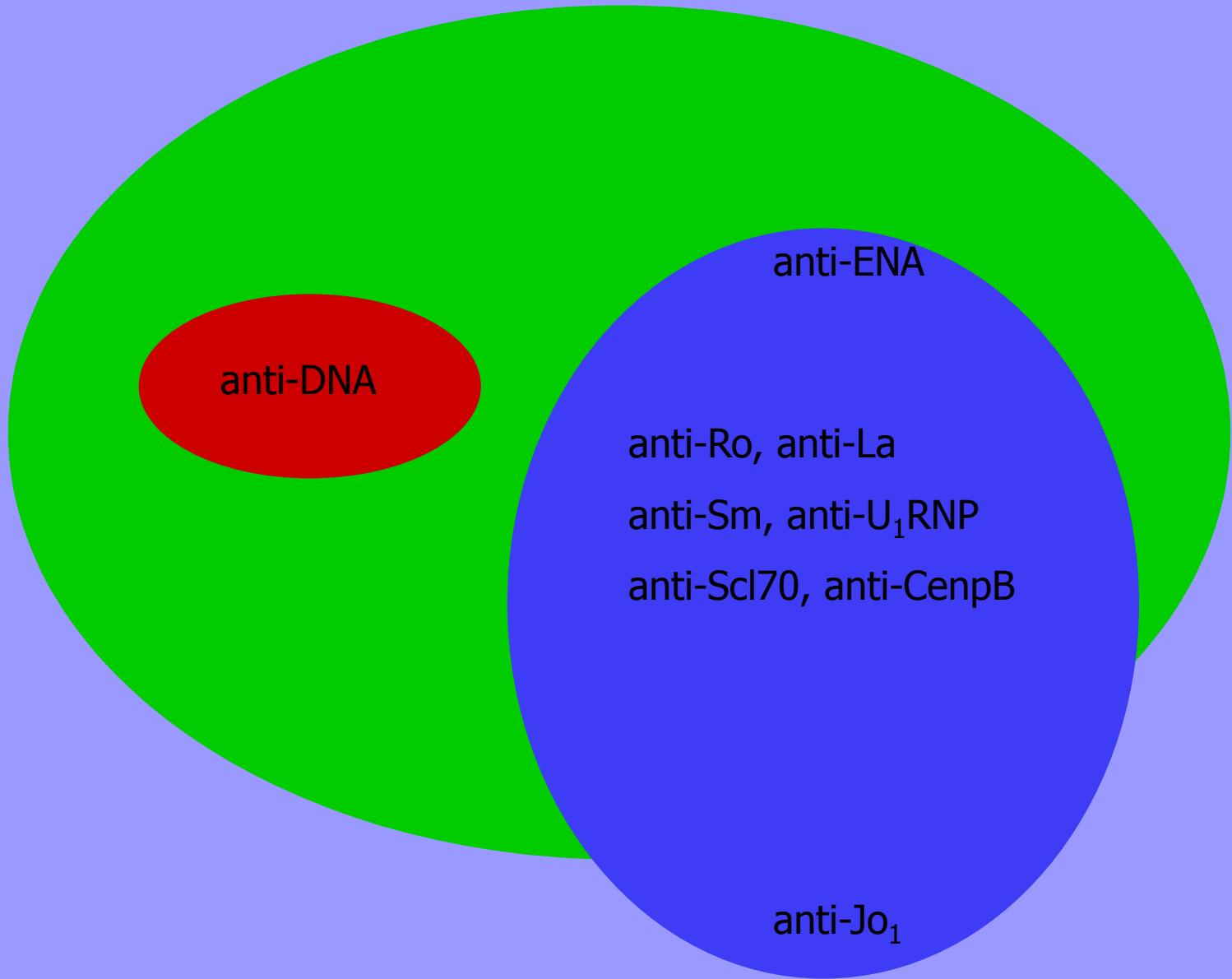
ANAs



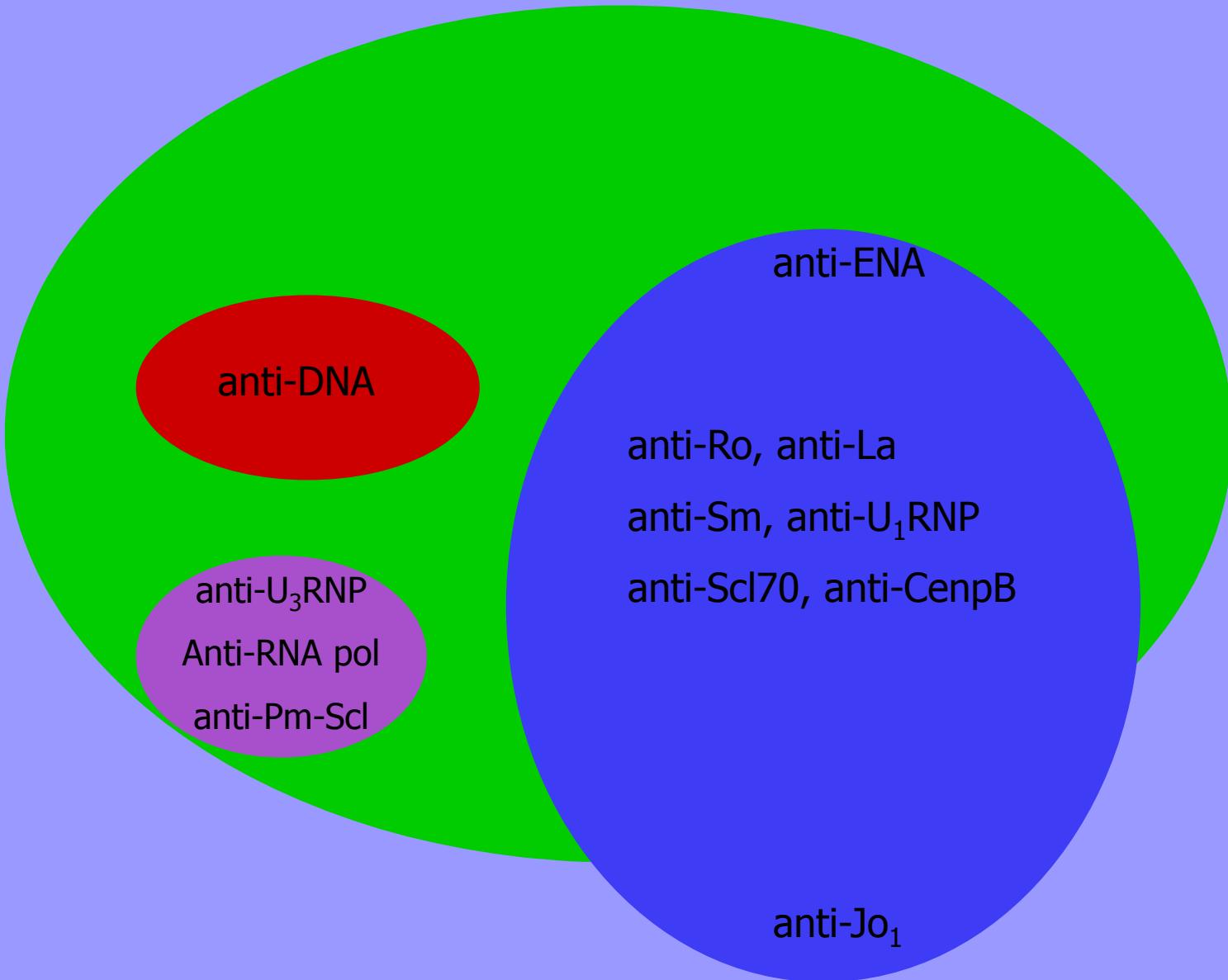
ANAs



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%**

ANAs

**En el contexto clínico adecuado y a
níveis altos apóia o diagnóstico de
enfermidade autoimune sistémica (test de
screening)**

**NO se negativizam ni fluctúan seguindo a
atividade da enfermidade**

- 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



**Diagnóstico: Marcador de
LES**

**Pronóstico: Formas graves
(nefritis)**

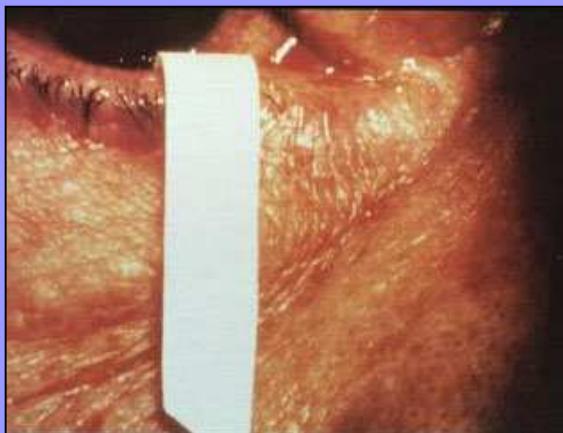
**Seguimiento: Marcador de
actividad en ciertos
pacientes**

Lupus eritematoso sistémico

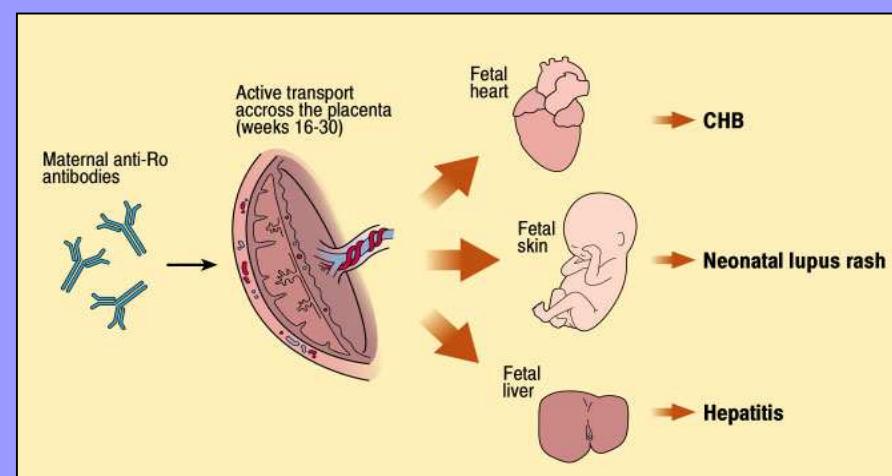
ANTI-Ro / ANTI-La



Lupus cutáneo



Sjögren



Lupus neonatal

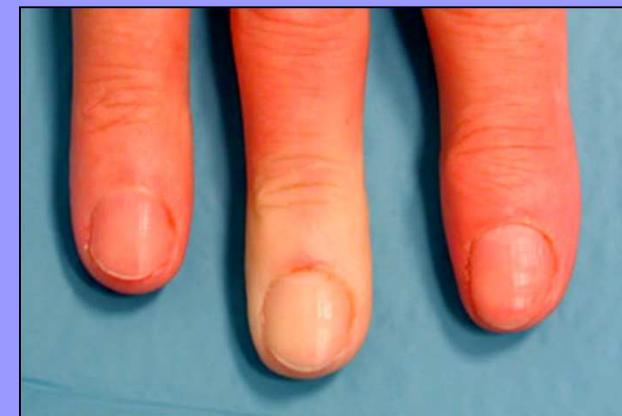
ANTI-Sm / ANTI-U₁RNP

Anti-Sm

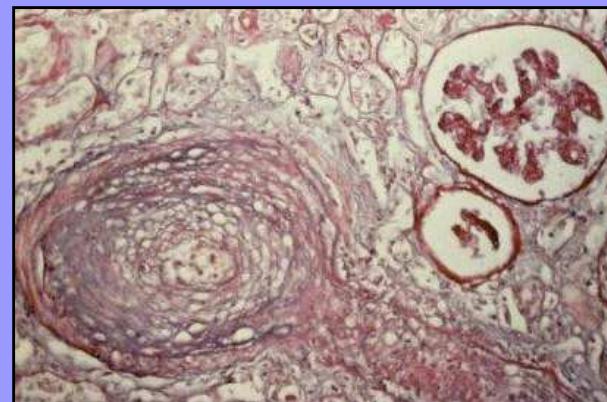
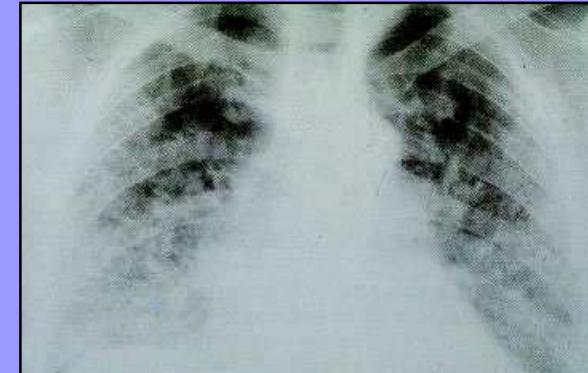
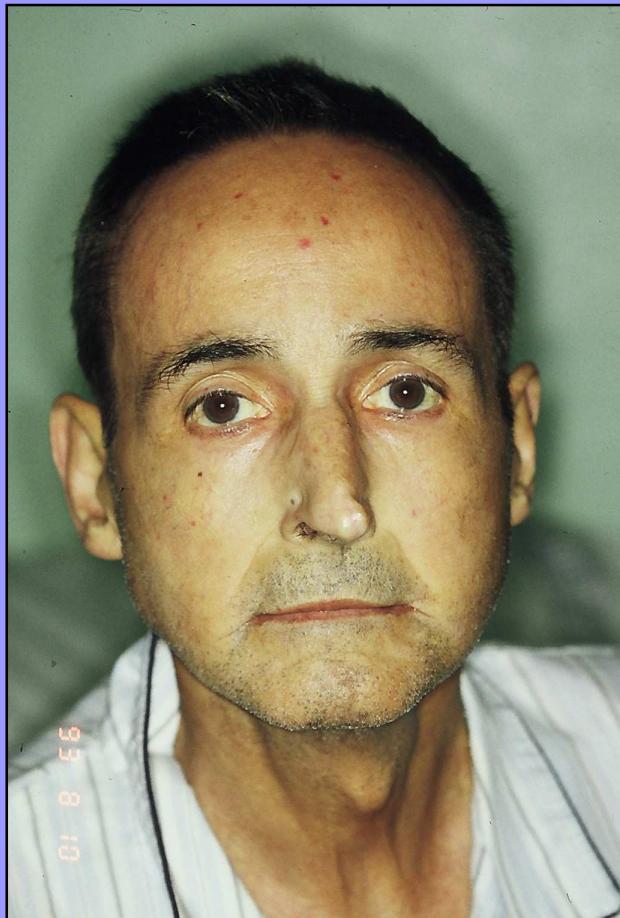
- Alta especificidad para el LES (~100%),
baja sensibilidad (25%)**

Anti-U₁RNP

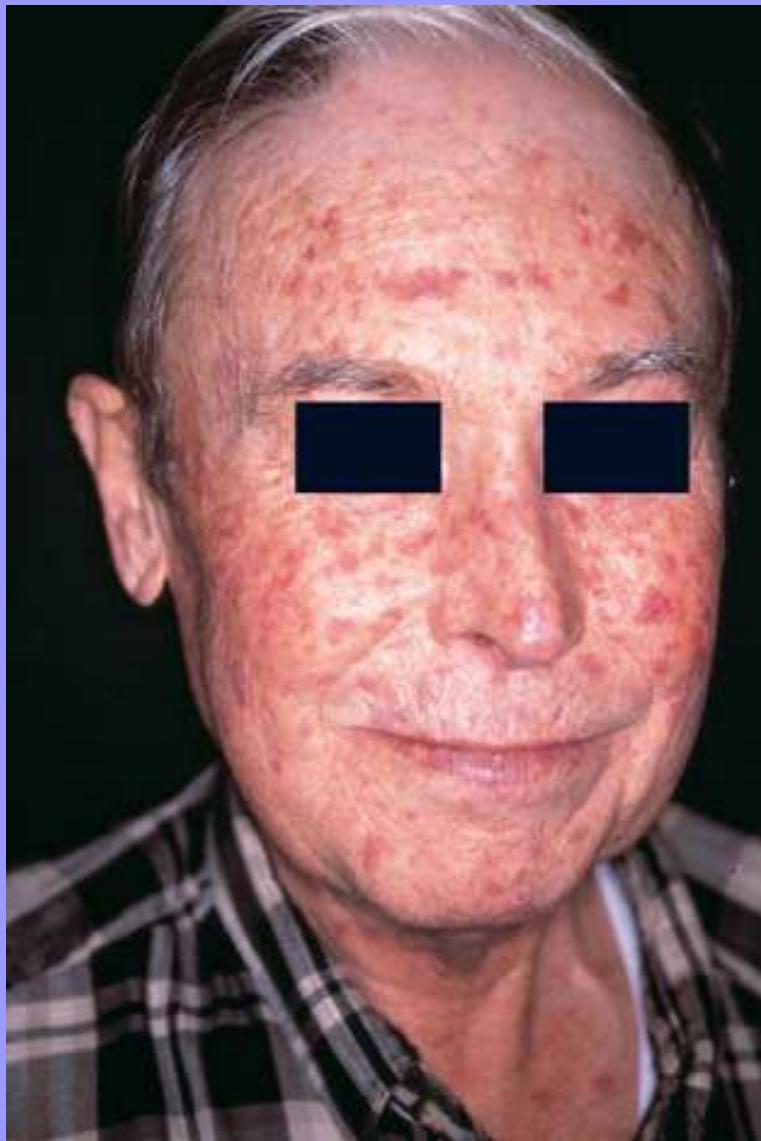
- LES: asociado a Raynaud y formas overlap
con esclero (pulmón)**



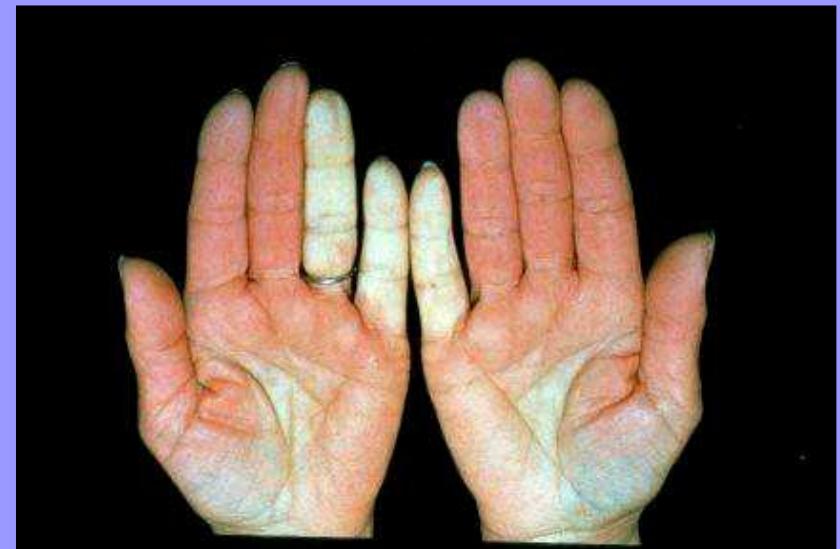
ANTI-Scl 70 (TOPOISOMERASA 1)



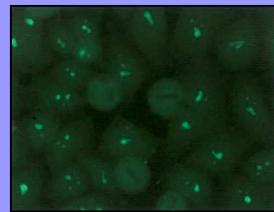
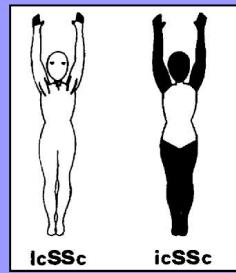
Esclerosis sistémica difusa: marcador de afección pulmonar y renal



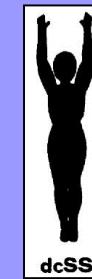
ANTICENTRÓMERO (CenpB)



Esclerosis sistémica limitada (HTAP)

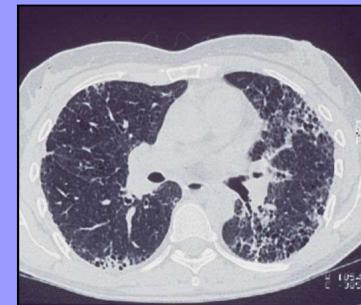


antinucleolar



anticentromero

Scl 70



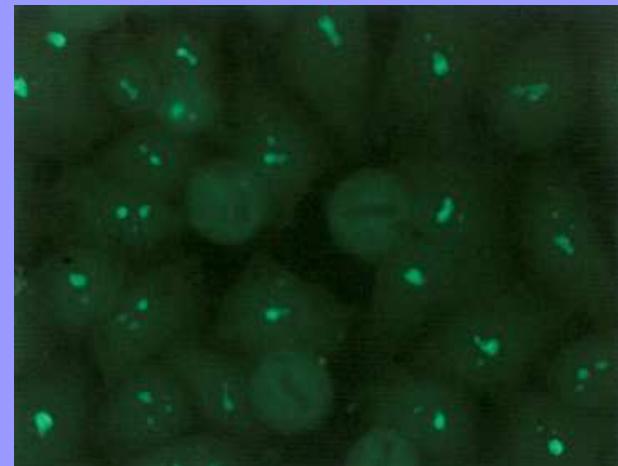
Espectro de esclerodermia

- **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)

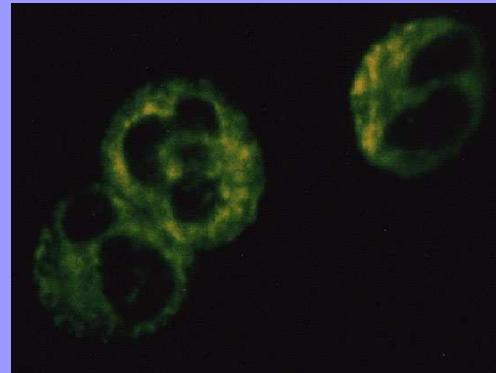
- ANTIFOSFOLIPIDO

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

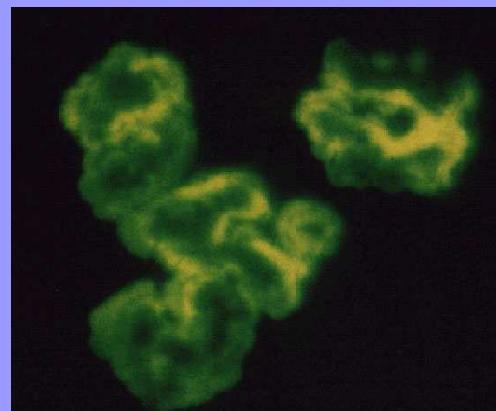
ANCA

Por IFI, dos patrones:

- c- ANCA (citoplásmico)



- p-ANCA (perinuclear)

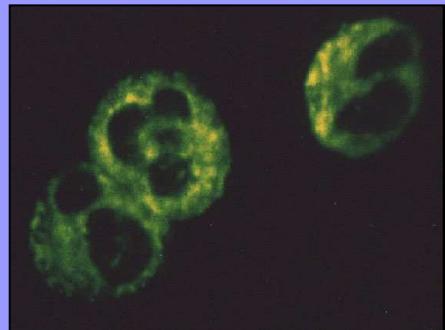


- No completamente específicos (enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones...): *Screening*

ANCA

Por ELISA:

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



c-ANCA (PR3): WEGENER

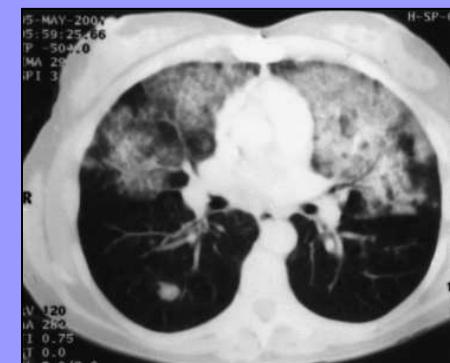
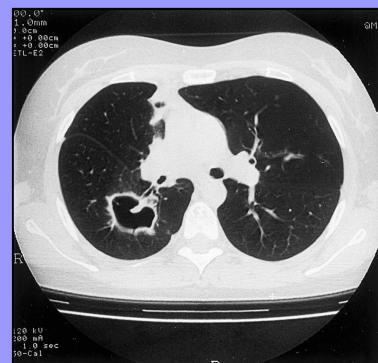
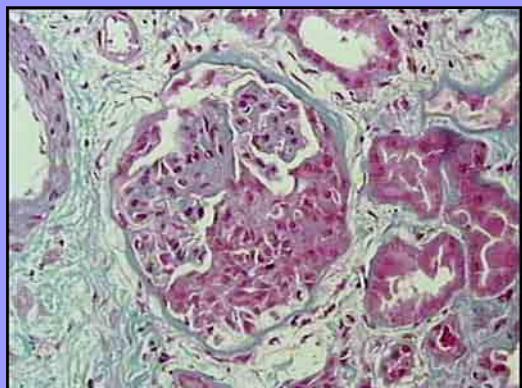
Vaso pequeño/mediano

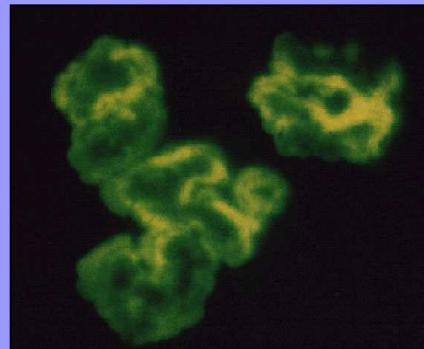
Granulomas y necrosis

ORL < pulmón < riñon (GN)

Pulmón: nódulos, condensaciones, hemorragia alveolar

Recidivante





p-ANCA (MPO): MPA



Vaso pequeño/mediano

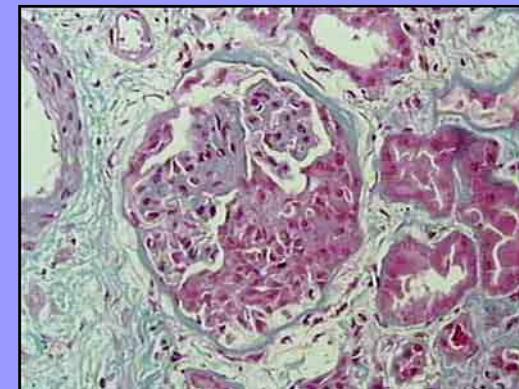
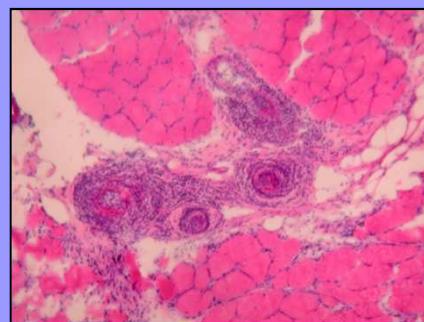
No granulomas

Riñón (GN), piel, nervios

Pulmón: hemorragia alveolar

Recidivante

Si ANCAs, no PAN



Diagnóstico

- en el contexto clínico adecuado

Pronóstico

- vasculitis leucocitoclásicas 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 10^a semana de gestación.

Criterios de laboratorio

1-Anticuerpos anticardiolipina IgG y/ IgM

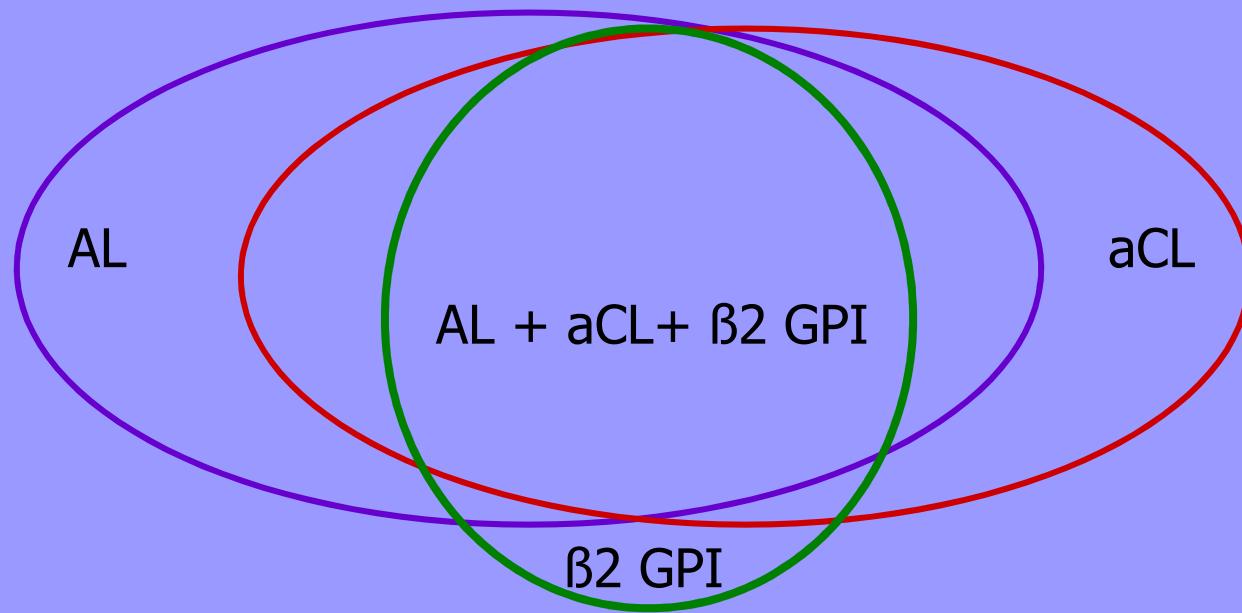
2-Anticoagulante lúpico

3-Anticuerpos anti-beta2 GPI



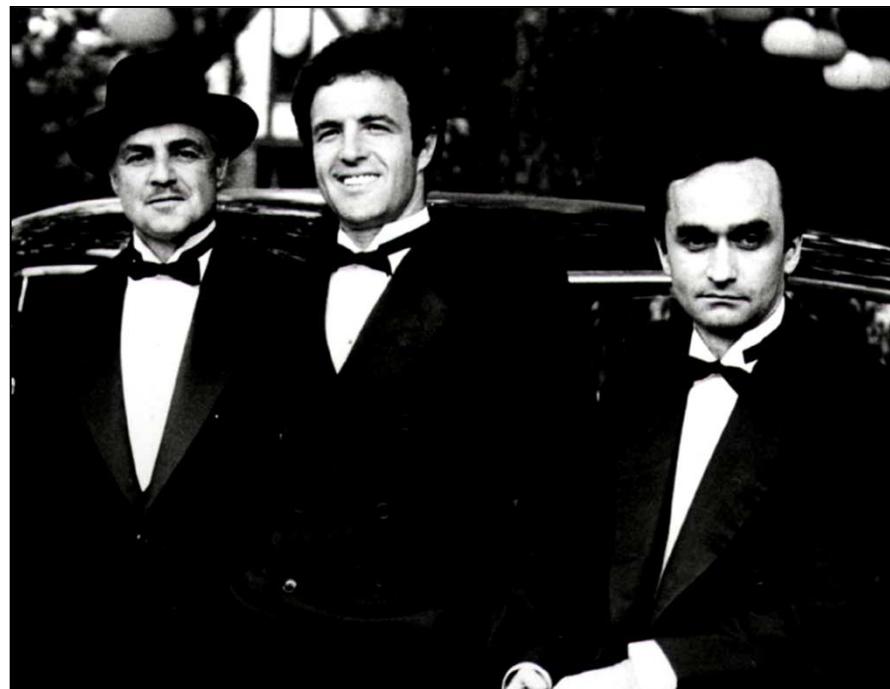
títulos
medio/altos en
al menos 2
ocasiones en 12
semanas

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO



Anticoagulante lúpico continúa como jefe de la banda de los fosfolípidos

Cardiolipina y Glicoproteína luchan por la sucesión

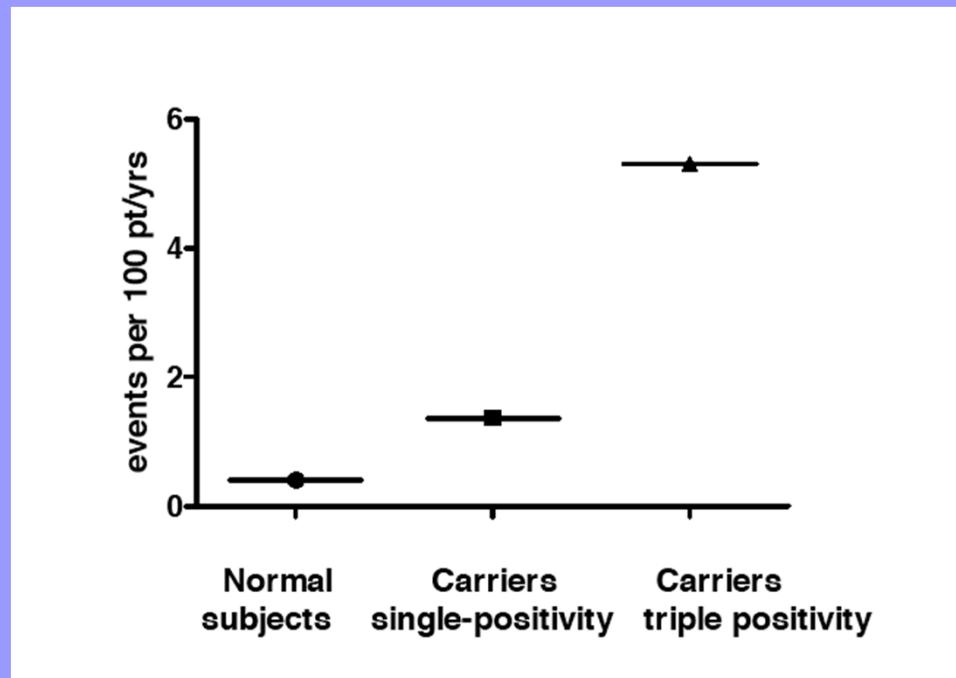


IT IS UNCERTAIN TO WHAT EXTENT therapy with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents for rheumatoid arthritis (RA) might be associated with an increase in serious infections and malignancies. This uncertainty is based on the difficulties that generally emerge from the analysis and interpretation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

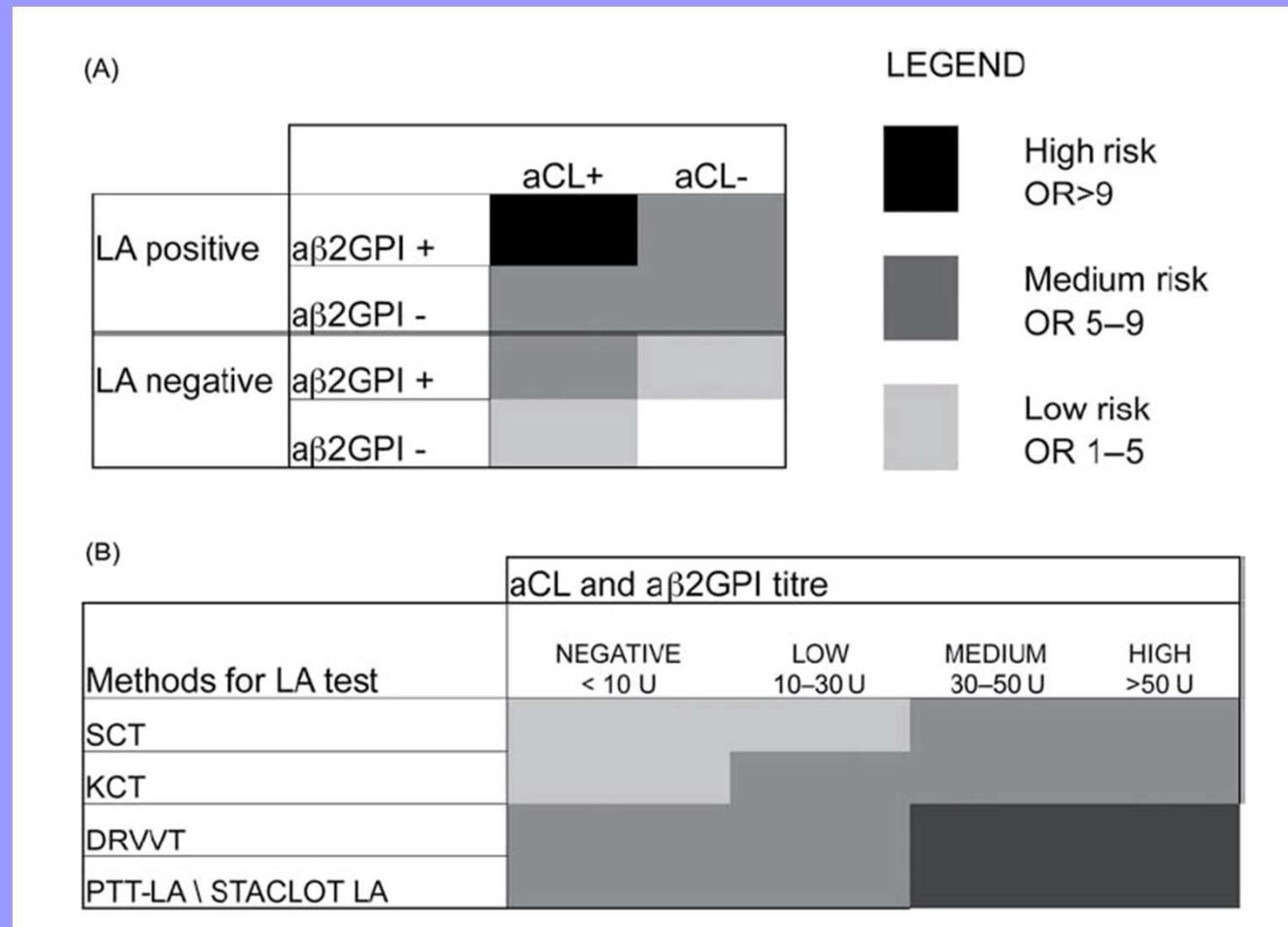
Data were abstracted for the following 2 outcomes: serious infection, defined as infection that requires antimicrobial therapy or hospitalization; and malignancies, defined as a group of diseases characterized by abnormal cells that divide without control and have the ability to invade other tissues. 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



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-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 ???

ANCAs

Actividad vasculitis

OTROS ANTICUERPOS

Anti-Mi2	DM clásica
Anti-SRP	Miopatías necrotizantes
Anti-PL7, PL12, EJ..	Antisintetasa
Anti-155 kD (TIF1γ)	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 dominioI-beta2GPI	SAF
Anti-PS/PT	SAF

**Tratar pacientes,
no anticuerpos**



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