

Diagnóstico e interpretación de anticuerpos anti-celulares

ROSANA HERRANZ LLORENTE
R4 DE ANÁLISIS CLÍNICOS

INTRODUCCIÓN

1. ¿QUÉ SON LOS ANA?
2. ENFERMEDADES AUTOINMUNES (EAI) ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTI-CELULARES (ANAs).
3. LOS ANAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO: ANA EN POBLACIÓN SANA
4. PROCESO DESDE LA PETICIÓN HASTA RESULTADO
5. CASO CLÍNICO
6. CONCLUSIONES

¿QUÉ SON LOS ANA?

- ❑ Son **autoanticuerpos** dirigidos **contra** una gran variedad de **antígenos** presentes en el **núcleo**, en elementos no nucleares, y **citoplasma**.
- ❑ **ENA** : Anticuerpos contra proteínas no histonas, asociados generalmente a RNA. Existen >100 Ag.
Mayor relevancia clínica: SSA (anti-Ro), SSB (anti-La), RNP-U1/Sm, Scl70.....

Su interpretación debe realizarse **siempre** en el contexto clínico:

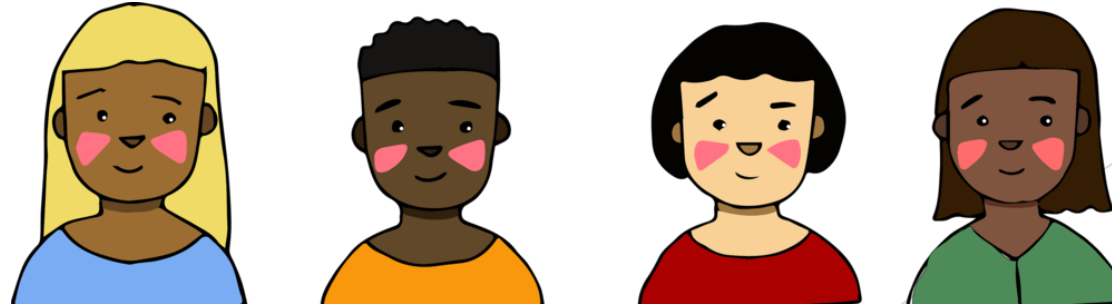
- ANA pos no significa *per sé* una EAI, aunque son muy frecuentes en éstas.
 - Patrón AC-2 +, DFS70+ -> Pacientes sanos. Anticuerpos de patrones mitóticos + no relacionados con EAI
- Hay EAI que cursan con ANA neg
 - **Sólo el anti-dsDNA es el único que es empleado para seguimiento**



1/1280	LES
	Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
	Artritis Reumatoide
	Esclerodermia
	Hepatitis crónica activa
	Síndrome de Sjögren
	Polimiositis
	Neoplasias (linfoma)
	VIH
	Infecciones bacterianas
	Anticoncepción oral / Beta bloqueantes
1/40	Edad avanzada



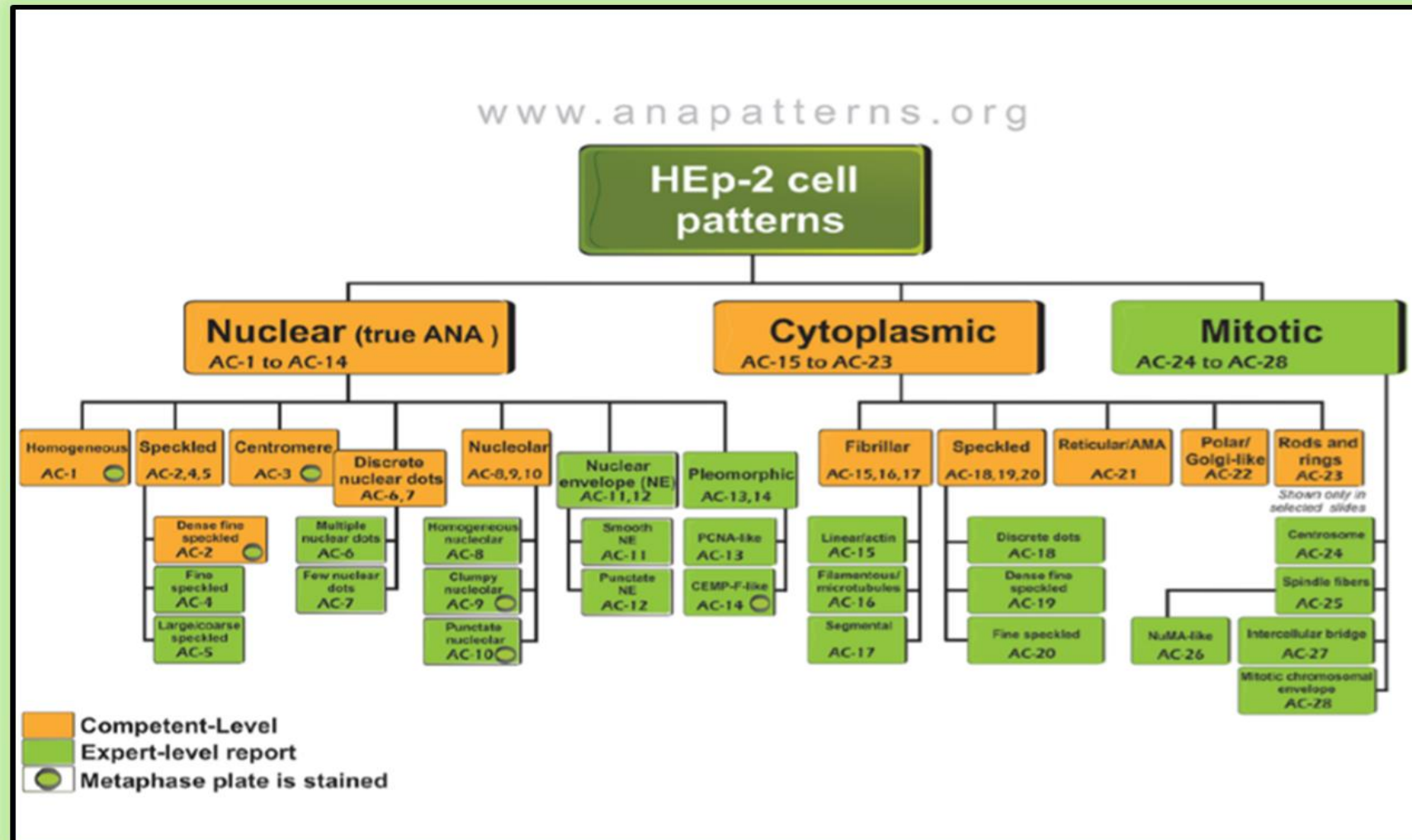
- **El diagnóstico por parte del laboratorio clínico de las EAI depende:**
 - Identificación de los síntomas clínicos del paciente
 - Asociación con cada enfermedad
 - Correspondencia con la detección de los ANA
- **¿Para qué son útiles?**
 - Diagnóstico
 - Clasificación
 - Pronóstico
 - Monitorización
 - Elección del tratamiento.



Enfermedades autoinmunes sistémicas

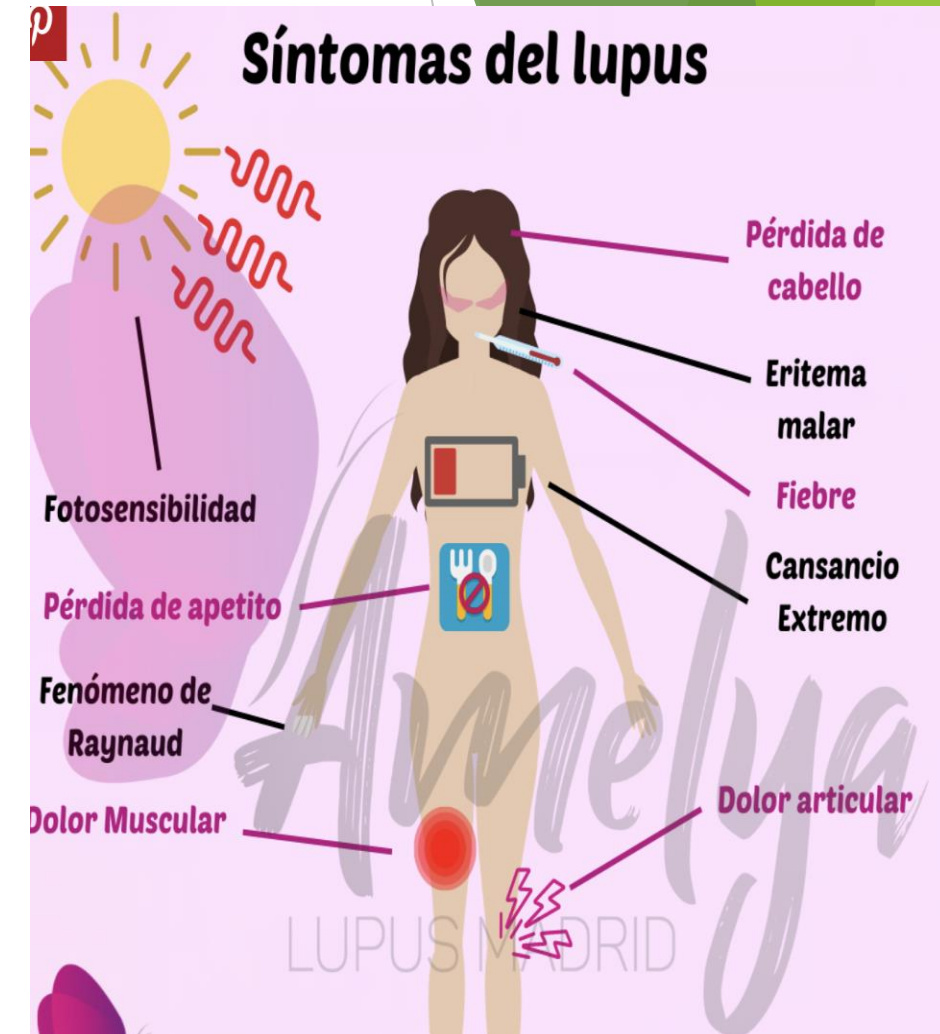
1. **Lupus eritromatoso sistémico(LES)**
2. **Síndrome de Sjogren**
3. **Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)**
4. **Esclerosis sistémica**
5. **Miopatías inflamatorias**
6. **Hepatitis autoinmune y Cirrosis Biliar Primaria(CBP)**

ENFERMEDADES AUTOINMUNES (EAI) ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTI-CELULARES (ANAs).



Lupus eritromatoso sistémico(LES)

1. **Manifestaciones generales:** fiebre, malestar general, astenia, la anorexia, pérdida de peso o adenomegalias
2. **Manifestaciones mucocutáneas:** rash malar, eritema en alas de mariposa o eritema en vespertino, el fenómeno de Raynaud, las telangiectasias, la vasculitis.
3. **Manifestaciones musculoesqueléticas:** artritis, artrosis
4. **Manifestaciones renales :** nefropatía lúpica.
5. **Manifestaciones cardiopulmonares**
6. **Manifestaciones gastrointestinales**
7. **Manifestaciones hematológicas:**leucopenia, la linfopenia, la trombopenia o la anemia hemolítica autoinmune
8. **Manifestaciones neuropsiquiátricas**



- ❖ El **lupus eritematoso neonatal (LEN)** es una enfermedad autoinmune poco frecuente del recién nacido, debida al paso transplacentario de autoanticuerpos maternos **anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y/o anti-U1RNP**. Evoluciona con manifestaciones cardíacas y cutáneas



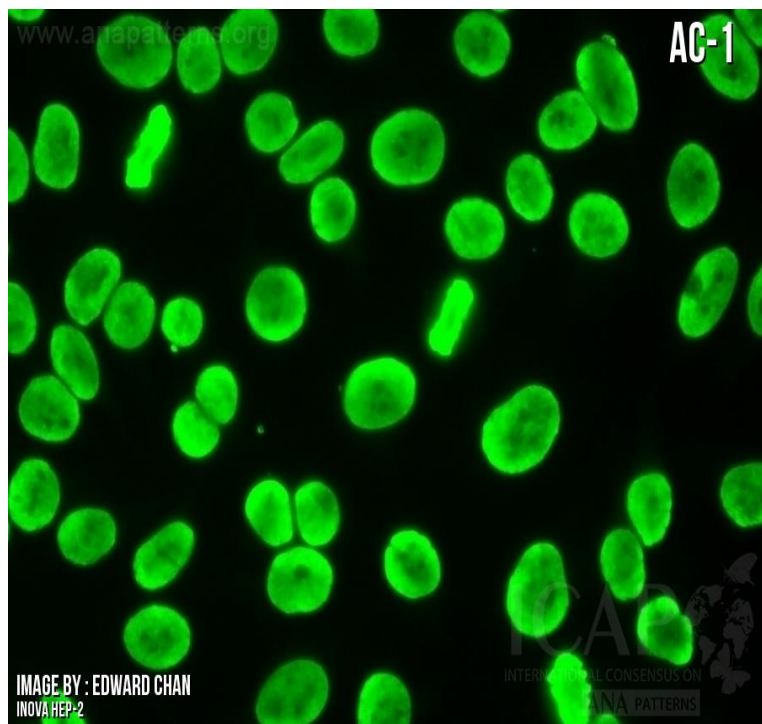
- ❖ El **lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos (LESIF)** consiste en el desarrollo de unos síntomas parecidos a los del LES que ocurren paralelamente con la toma continuada de un fármaco (al menos durante un mes) y que se resuelve tras la interrupción del mismo. Con una positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) como de **anticuerpos antihistona**.



- Anti ds-DNA, Anti-nucleosomas, Anti-Sm: **LES**
- Anti-histonas: **LES inducido por fármacos**
- SSa/Ro, SSb/La, anti-U1RNP : **LES neonatal**
- Anti-RibP(**AC-19:Granulares**):**LES neuropsiquiátrico.**

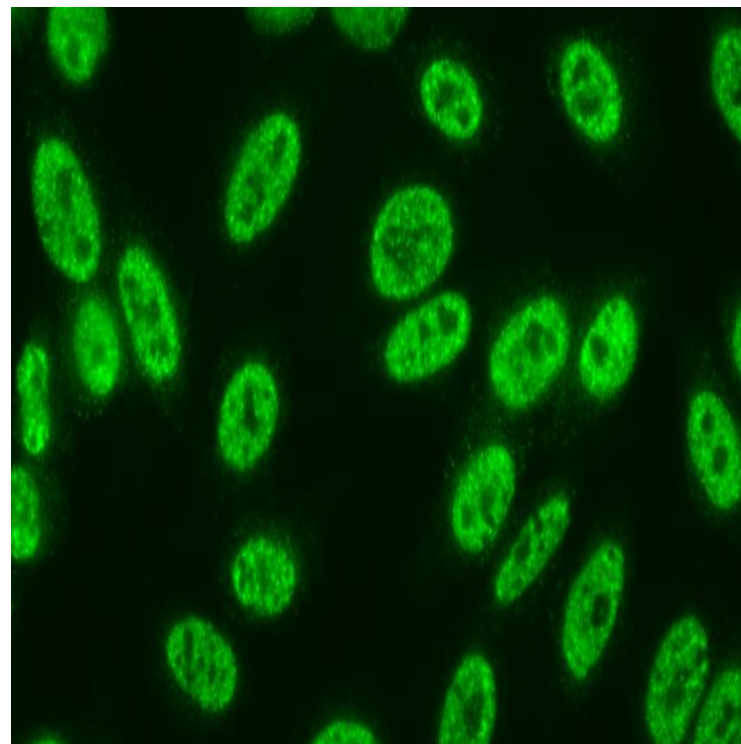
(AC-1) Homogéneo:

Anti ds-DNA, Anti-histonas, Anti-nucleosomas



(AC-4,5) Granular:

Anti-Sm, SSa/Ro, SSb/La, anti-U1RNP

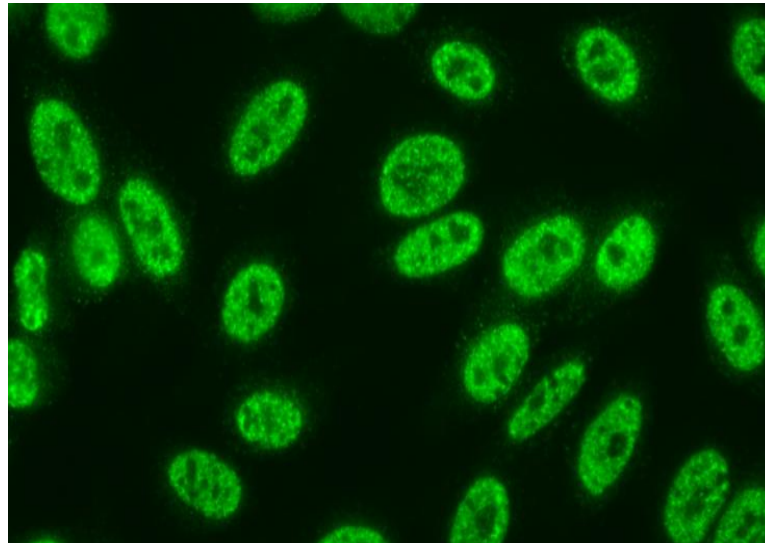


Síndrome de Sjogren

El síndrome de Sjögren puede aparecer de **forma aislada (PRIMARIO)** o **asociado a otras enfermedades autoinmunes (SECUNDARIO)**, frecuentemente al lupus (LES), la artritis reumatoide (AR), la cirrosis biliar primaria (CBP) y la esclerosis sistémica (ES)

- ▶ **Xerosis y sequedad de las mucosas, Xeroftalmía, Xerostomía.**
- ▶ **Síntomas generales:** fatiga crónica y dolor crónico

- **(AC-4,5) Granular :**
Anti-Sm, SSa/Ro, SSb/La

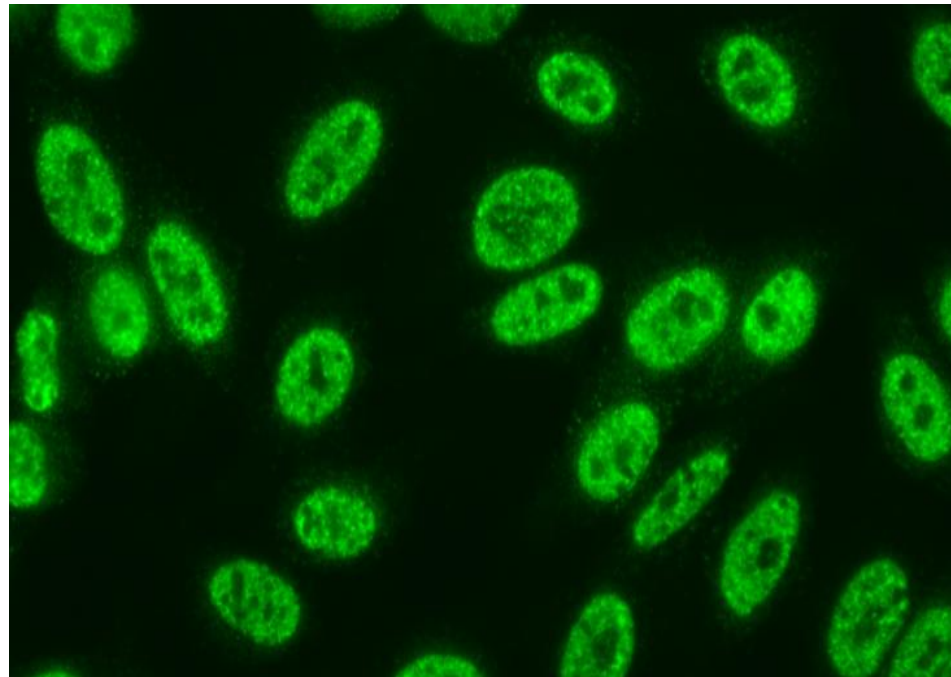


Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

La **enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)** es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, que cursa con síntomas de LES, esclerosis sistémica, PM/DM, AR

✓ (AC-4,5) Granular

- anti-U1RNP , anti-Sm
- Otros :
anti-Ku, anti-Mi2, anti-TIF-1



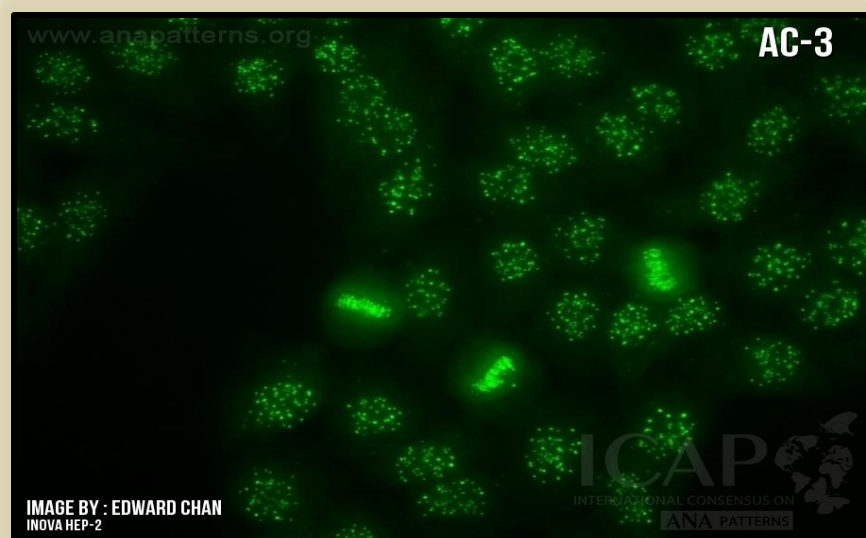
Esclerosis sistémica

1. **Manifestaciones vasculares:** principales son el fenómeno de Raynaud, la fase edematosa en manos, telangiectasias, úlceras digitales...
2. **Manifestaciones cutáneas**
3. **Manifestaciones gastrointestinales**
4. **Manifestaciones pulmonares:** La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) e hipertensión arterial pulmonar (HAP) representan la primera causa de mortalidad en pacientes con ES
5. **Manifestaciones cardíacas**
6. **Manifestaciones renales**
7. **Manifestaciones músculo-esqueléticas**



Esclerosis sistémica (esclerodermia) cutánea limitada (ESCL)
Esclerosis sistémica (esclerodermia) cutánea difusa (ESCD)

(AC-3) Centromérico: típico de la ESCL



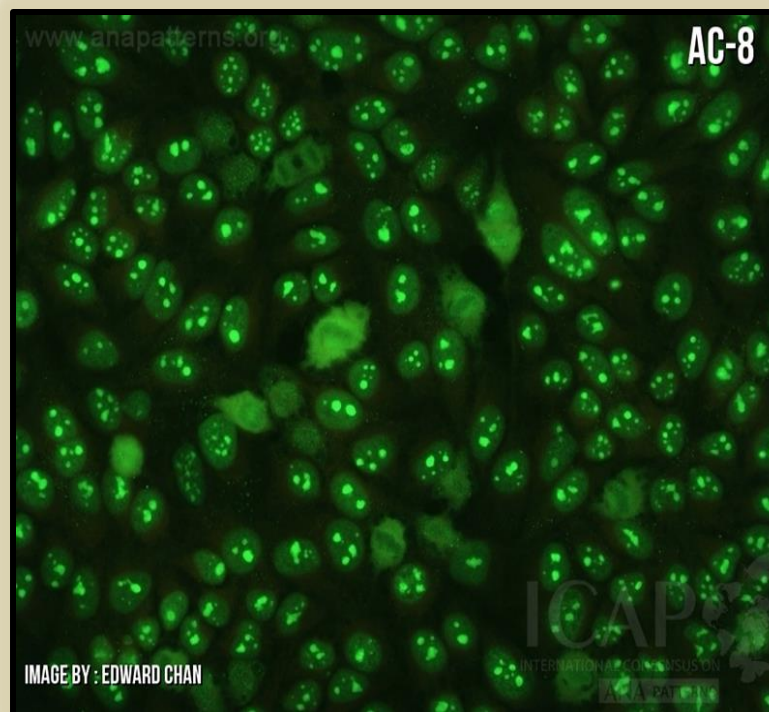
(AC-4,5) Granular

anti-RNA polimerasa III: peor pronóstico, más probabilidades de desarrollar crisis renal esclerodérmica, aunque tienen una menor incidencia de EPI.

(AC-8,9,10) Nucleolar

Anti-Scl-70 está asociada con **ESCD** y conlleva un mayor riesgo para el desarrollo de **EPI**

Th/To asociado **ESCL (HAP y EPI)**

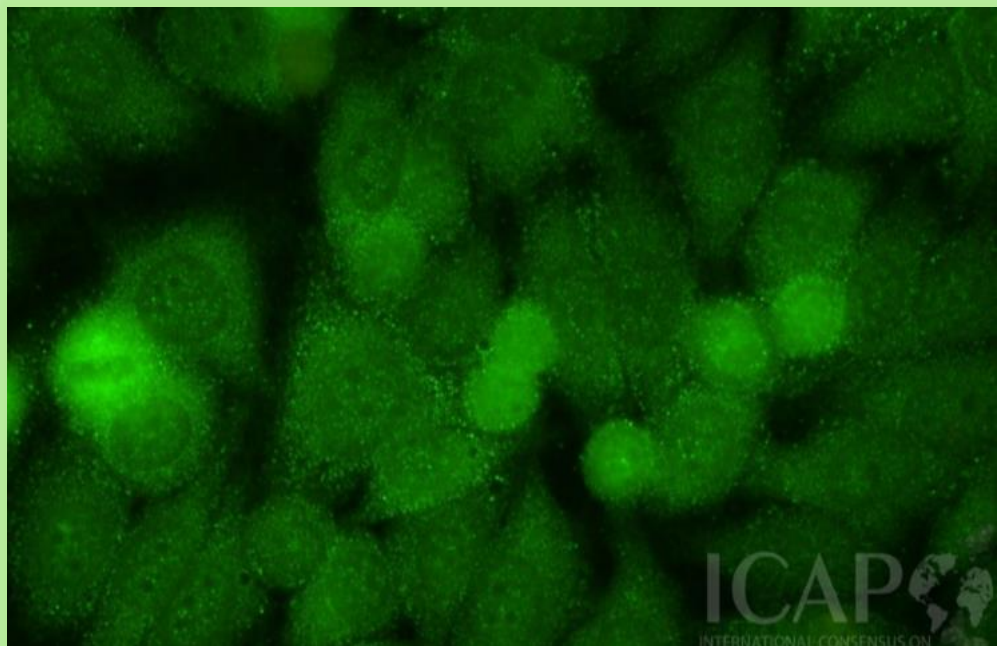


Miopatías inflamatorias

- ❖ **Polimiositis (PM):** músculos esqueléticos
- ❖ **Dermatomiositis (DM):** músculos esqueléticos +piel.
- ❖ **Miositis por cuerpos de inclusión:** Atrofia de cuádriceps y flexores de dedos, disfagia..

1. **Afectación muscular :**debilidad muscular
2. **Afectación cutánea en la DM :**incluyen una erupción de coloración azul - púrpura en los párpados superiores en muchos casos asociada con edema, y una erupción eritematosa en cara, torax..
3. **Afectación respiratoria:**a enfermedad intersticial pulmonar (EPI) manifestación temprana común en pacientes con DM y PM
4. **Afectación cardíaca**
5. **Afectación del tracto digestivo**
6. **Otras manifestaciones:** astenia, malestar general, mialgias, artralgias, fiebre, pérdida de peso o hiporexia

(AC-18,19,20) Citoplasmático granular:



- **Anti-Jo1:** Ac anti-sintetasa del Histidil del ARNt.

- Anti-PL-7-12

Síndrome antisintetasa, PM/DM

- **CN-1A:** miositis especialmente de cuerpos de inclusión

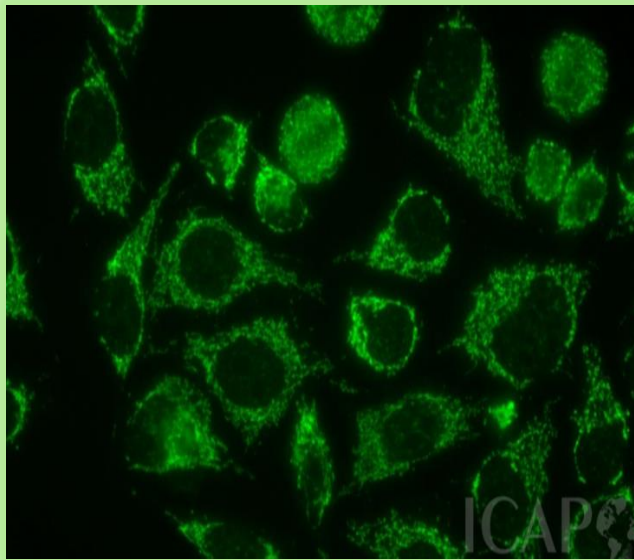
(AC-4,5) Granular: **SSA/Ro, SSA/La, Mi-2, Ku..**

Anticuerpo antisintetasa	Porcentaje en la EPI
Anti-histidil-tRNA-sintetasa (anti-Jo-1)	15 – 20 %
Anti-treonil-tRNA-sintetasa (anti-PL-7)	5 – 10 %
Anti-alanil-tRNA-sintetasa (anti-PL-12)	<5 %
Anti-isoleucil-tRNA-sintetasa (anti-OJ)	<5 %
Anti-glicil-tRNA-sintetasa (anti-EJ)	5 – 10 %
Anti-asparaginil-tRNA-sintetasa (anti-KS)	<5 %
Anti-tirosil-tRNA-sintetasa (anti-YRS)	<1 %
Anti-fenilalanil-tRNA-sintetasa (anti-Zo)	<1 %

Hepatitis autoinmune y Cirrosis Biliar Primaria(CBP)

✓ (AC-21) Citoplasmático tipo mitocondrial:

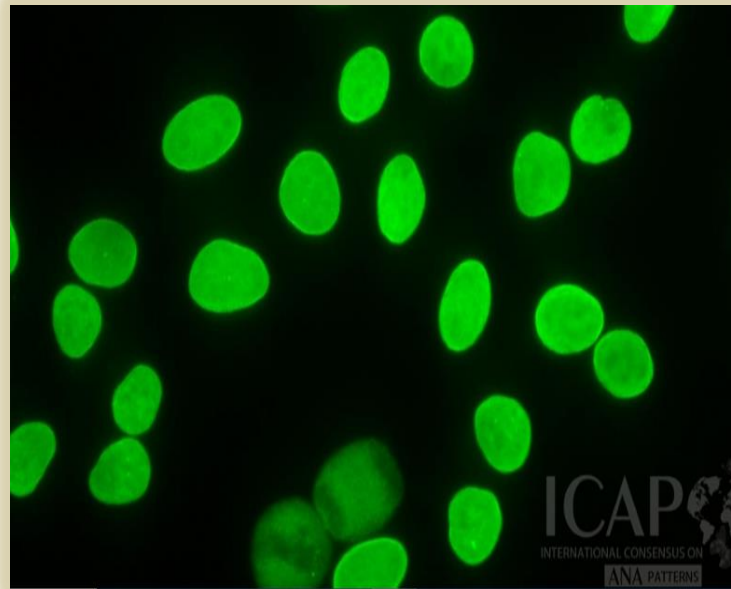
- **Ac anti-M2**

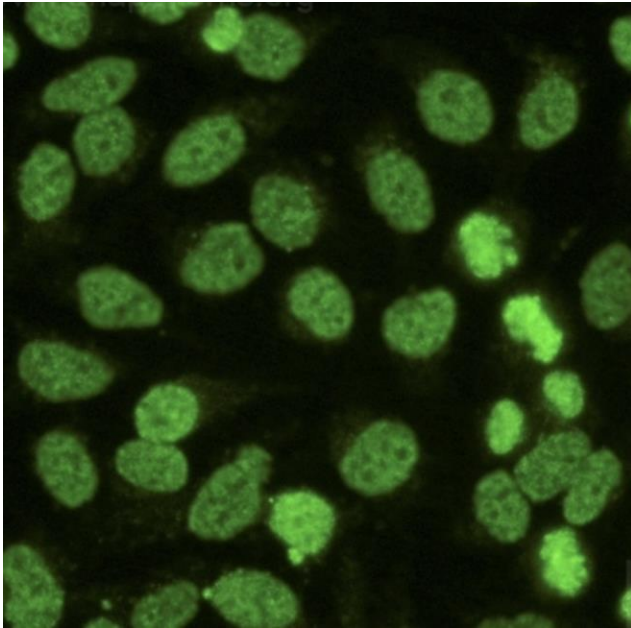


✓ (AC-6,7) Puntos discretos nucleares:

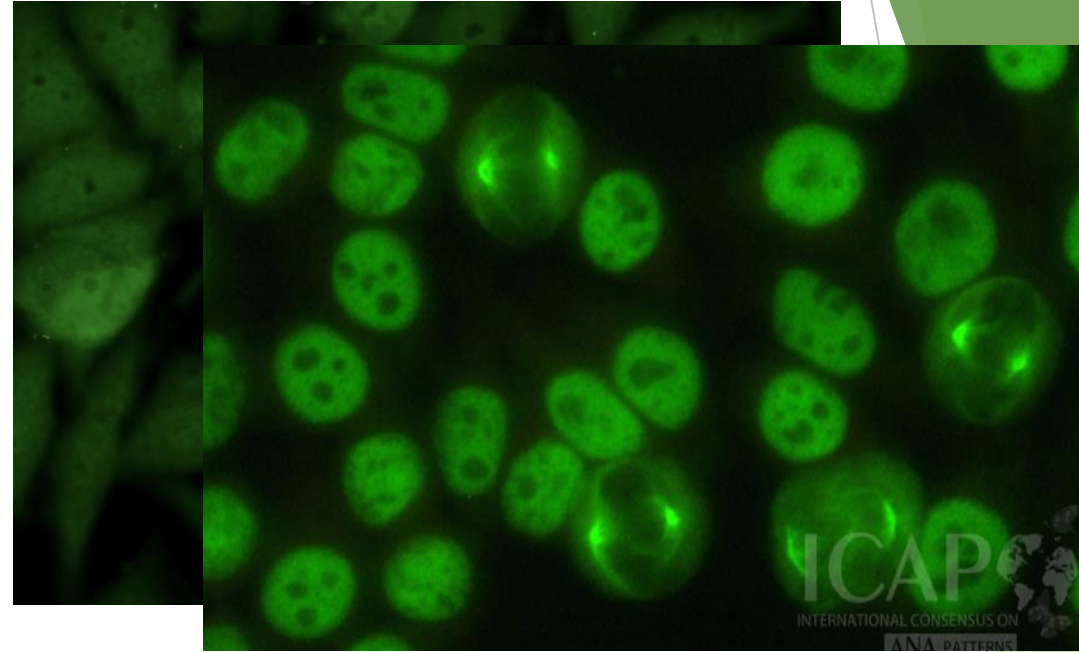
Sp100 y PML : CBP

✓ (AC-11,12) Membrana nuclear lisa: **gp120**





Patrón AC-2 +, DFS70+
->Pacientes sanos



Anticuerpos no
relacionados con
EAI y anticuerpos
no
comercializados

PATRONES MIXTOS: OJOiiiiiii

- En un mismo suero pueden existir anticuerpos contra diferentes antígenos celulares... ... dando lugar a patrones de combinación.
- Ejemplos típicos:
 - Anti-DNA con anti-Ro (homogéneo y granular)
 - Anti-DNA con anti-Sm (homogéneo y granular)

LOS ANAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO: ANA EN POBLACIÓN SANA

ANTICUERPO $\neq$ EAI

- Los individuos sanos pueden tener ANA + a títulos bajos.
- 31.7% de los individuos sanos tienen ANA+ 1:40.
- < 5% de los individuos sanos tienen ANA+ > 1:320.
- Las mujeres y los ancianos tienen mayor prevalencia de ANA+ sin significado clínico.



PROCESO DESDE LA PETICIÓN HASTA RESULTADO

Panel de pruebas

Otras pruebas

Favorites

Pruebas seleccionadas

Comentario

Peticiones recientes del paciente

+	☆	Acs. Anti Membrana basal epidérmica (SUERO)
+	☆	Acs. Anti Membrana basal glomerular (SUERO)
+	☆	Acs. Anti Membrana basal tubular (SUERO)
+	☆	Acs. Anti nucleares (IFI) (SUERO)
+	☆	Acs. Anti proteína análoga a MAG IgM en LCR (LÍQUIDO CEFALORRAQUIIDEO)
+	☆	Acs. Anti proteína análoga a MAG IgM en suero (SUERO)

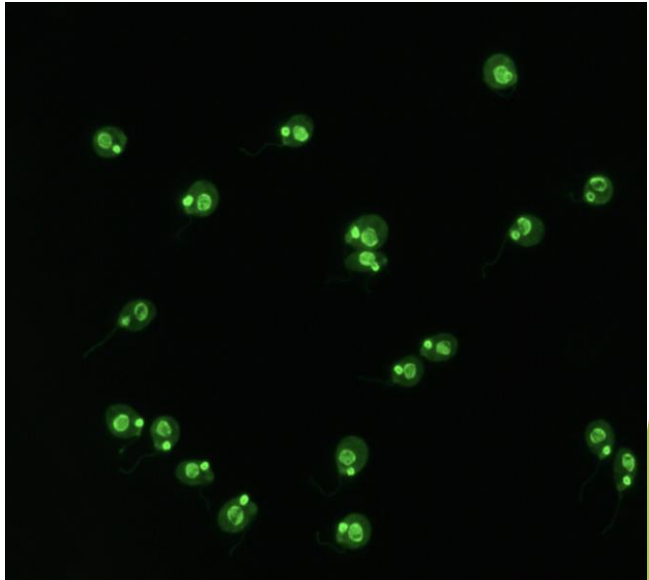
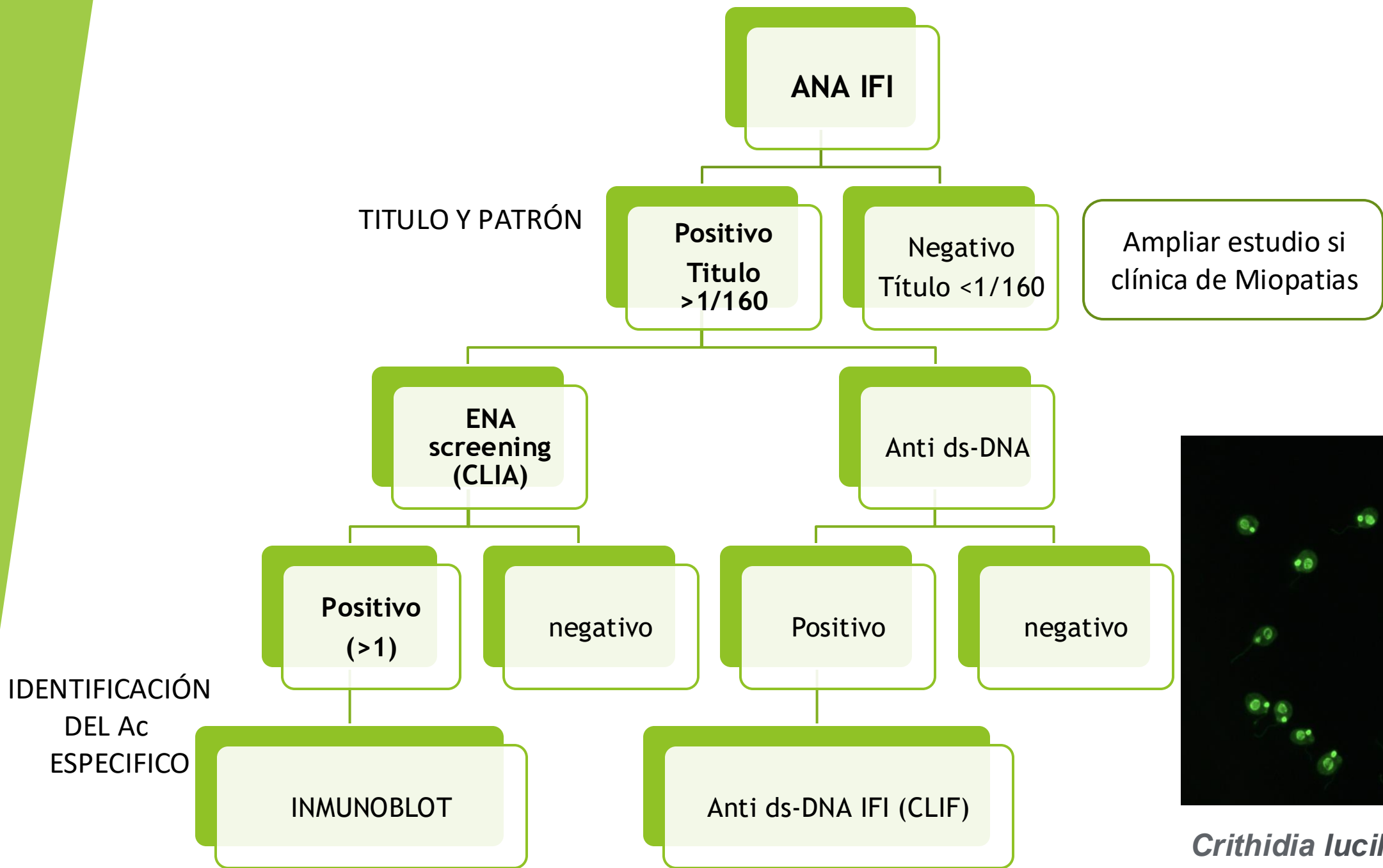
ana

	Laboratorio	Prueba	Muestra	Tubo/Recipiente
✗	 HdMAC	Acs. Anti nucleares (IFI)	SUERO	Tubo suero con gel Rojo (8ml)..
✗	 HdMAC	Despistaje ampliado de especificidades de ANA	SUERO	Tubo suero con gel Rojo (8ml)..



Algoritmo de decisión en el Laboratorio Clínico:

- Debut de un paciente con sospecha de EAI.
- Paciente diagnosticado/seguimiento con EAI.
 - Pruebas en cascada.



Crithidia luciliae

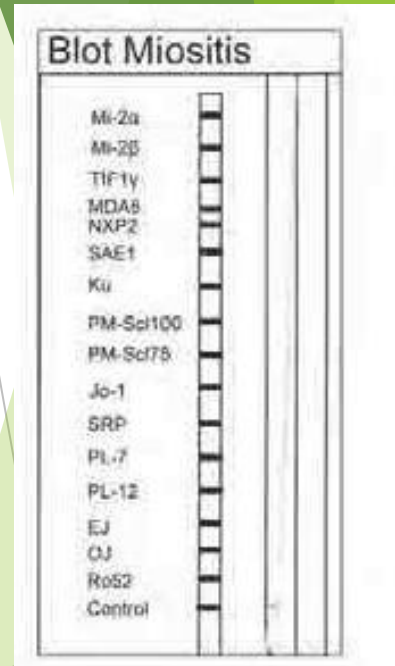
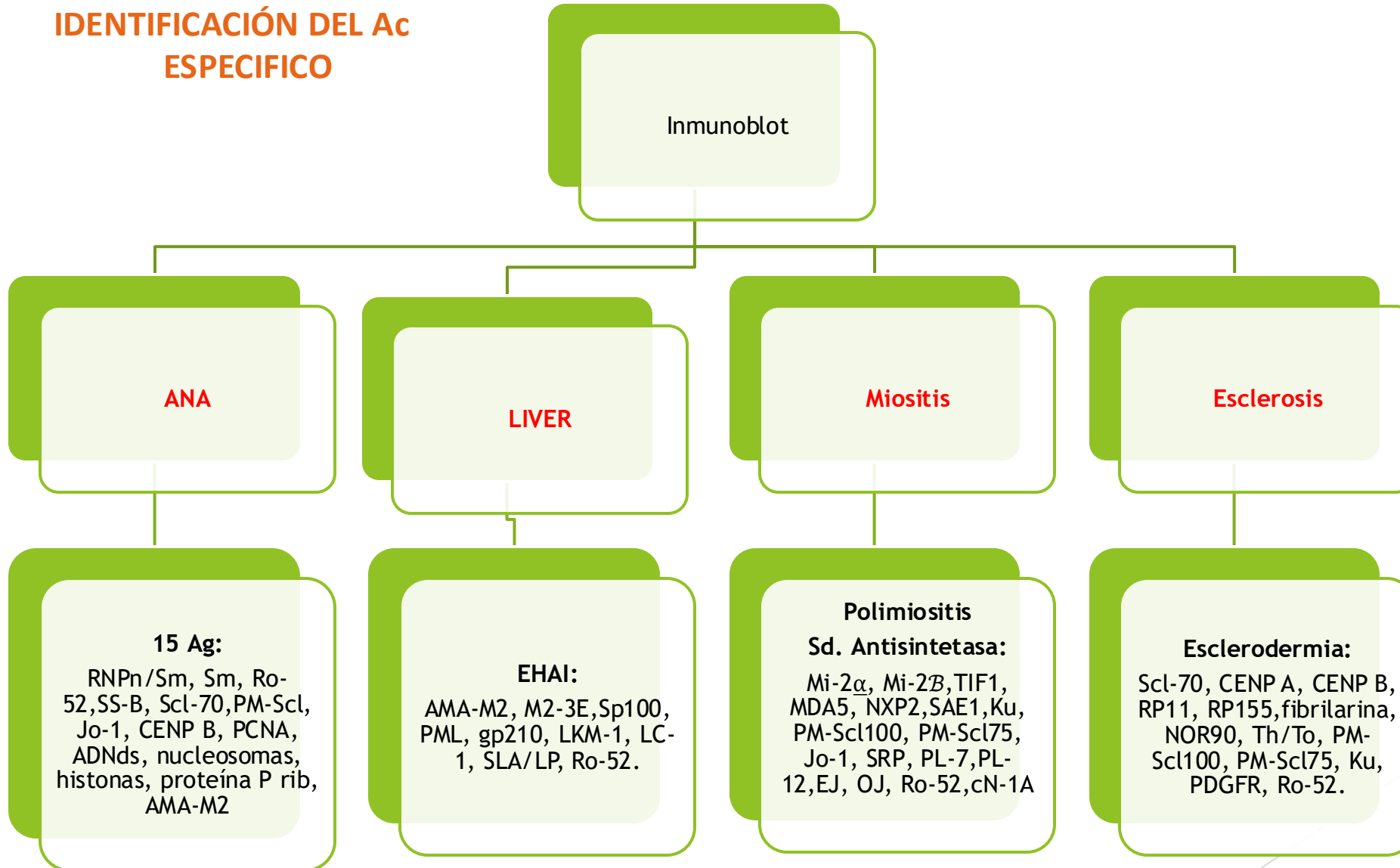
TÍTULOS ANA:

- Cada laboratorio debería establecer sus propios puntos de corte.
- Se realizan diluciones seriadas del suero del paciente a pH fisiológico.
 - $<1/160$: Negativo
 - $1/160$: débilmente positivo. ***Si clínica, realizar seguimiento.***
 - $>1/160$: Positivo. Proseguir con el estudio e identificar el Ac.
- **ANA positivo en una paciente asintomático?**

Los Ac pueden preceder en el tiempo en el desarrollo de una EAI



IDENTIFICACIÓN DEL Ac ESPECIFICO



CASO CLÍNICO

Paciente acude a su médico de familia debido a unas lesiones eritematosas y descamativas junto a los daños de la piel, se asocia sequedad de las vías respiratorias altas y astenia de predominio matutino. No presenta otra sintomatología de interés.



PRUEBAS

- ANA
- ANCA
- PROTEINOGRAM



RESULTADOS

- ANA POSITIVO, PATRÓN MOTEADO EN UN TÍTULO 1/640



AMPLIACIÓN CON INMUNOBLOT QUE INCLUYE ANTICUERPOS PARA EL ESTUDIO DE MIOPATÍAS

- CN-1A, Jo-1, Ej, PL-7, PL-12, OJ, SRP, PM, Scl, Ku, Mi2, MDA5, NXP2, SAE-1 y TIF1-□

POSITIVOS TIF1-γ Y SAE-1

- DERIVA A REUMATOLOGÍA

AMPLIACIÓN
ANALÍTICA CON
MARCADORES
TUMORALES Y
DERIVACIÓN A
DERMATOLOGÍA.

CONFIRMACIÓN DM

CA 19.9 de 6355
U/ml (VN: 0-39),
CA 125 de 82,60
U/ml (0-35) y CEA
de 81,10 ng/ml (0-
4,30)

PÓLIPO QUE IDENTIFICÓ COMO
UN ADENOCARCINOMA DE CIEGO
DE PROBABLE ORIGEN
GINECOLÓGICO

CONFIRMACIÓN DE
LA NEOPLASIA, LA
PACIENTE SE
REMITIÓ AL
SERVICIO DE
ONCOLOGÍA
MÉDICA Y A
CIRUGÍA

DM EN REVISIÓN POR
REUMATOLOGÍA



- **Anticuerpo anti-SAE-1** presentes en el 8 % de pacientes con dermatomiositis
- **Anticuerpo contra la proteína TIF-1-γ** es uno de los más relacionados con la presencia conjunta de dermatomiositis y neoplasia.

CONCLUSIONES

- ▶ **Realizar petición de ANA no de Ac específicos:** desde el laboratorio se van a realizar los anticuerpos correspondientes en función del patrón que presente el paciente, detectando Ac positivos de los que no existía sospecha clínica. **IMPORTANTE PONER UNA SOSPECHA DIAGNÓSTICA.**
- ▶ Es importante saber la existencia de **ANA positivos en pacientes sanos.**
- ▶ La presencia de Ac positivos sin existencia de clínica puede ser **predictivo de la enfermedad.** Como es el caso del AM2 y las hepatitis autoinmunes.

The background of the image is a dense field of cells, likely from a tissue sample, that have been stained with a green fluorescent dye. The cells are irregular in shape and size, with some showing prominent, darker green circular structures that could be nuclei. The overall effect is a complex, textured pattern of green and black.

**MUCHAS
GRACIAS**