



Curso Trianual Universitario de Medicina Interna



Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires



Interpretación de las pruebas de laboratorio en enfermedades reumáticas



Dra Viviana Falasco FACP

Prof. Adjunta Universidad de Buenos Aires Medicina Interna. Prof. Titular Universidad Favaloro Medicina Interna

Ex Presidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires

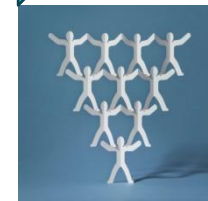
Ex Jefe Servicio Clínica Médica HIGA Pedro Fiorito

Especialista en Medicina Interna y Reumatología

Directora de Carrera de Médico Especialista Medicina Interna UBA

Diferencia entre Criterios de clasificación y diagnósticos

	Criterio clasificación	Criterio diagnóstico
Objetivo	Muestra poblacional bien definida, representativa de la mayoría de los pacientes Alta especificidad	Se busca incluir a todos los pacientes, incluso a aquellos con manifestaciones inusuales
Pacientes	Población homogénea, específica Incorpora a la mayoría que comparten las características clínicas De validación	Grupos heterogéneos
Impacto en el tratamiento	Se usan para clasificar con el objetivo de estudios de investigación	SI



Laboratorio en enfermedades Reumáticas

- Laboratorio general: Hemograma, bioquímica, orina, CPK, serologías virales, PE etc.

+Ayudan al proceso diagnóstico

+Evalúan la gravedad, extensión y actividad de la enfermedad

+Investigan comorbilidades y posibles efectos adversos al tratamiento

- Reactantes de fase aguda(VSG – PCR)

+Proteínas que se elevan ante procesos inflamatorios

+Carecen de especificidad diagnóstica

+Indican actividad inflamatoria

+Útiles para monitorear respuesta a tratamientos

- Análisis específicos

Parvovirus B19, CMV, VEB, VIH, VHB y VHC.

- Artritis de inicio reciente.
- Poliartalgias inflamatorias.
- Antes del inicio de algunos tratamientos.



Factores que afectan el VSG

Plasmáticos	Otros
<ul style="list-style-type: none">• Concentración proteica• Fibrinógeno• Globulinas• PCR	<ul style="list-style-type: none">• Temperatura• Hemólisis• Tiempo transcurrido desde la extracción

Factor Reumatoide

Anti CCP

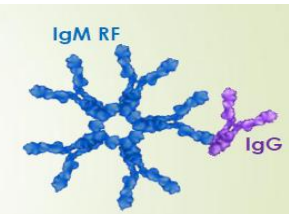
ANA
AutoAc

ANCA

AAF

•Son características de algunas enfermedades reumáticas

•Casi ninguna es específica



Factor Reumatoide

- S : 65- 80% % y E : 80 %
- Valor diagnóstico y pronóstico
- En AR puedo ver los 3 isotipos (**Ig M, A, G**) Vasculitis extraarticular y nódulos reumáticos
- isotipo Ig A
 - Es positivo en 80% pacientes con AR. La negatividad no la descarta.
 - Positivo en 5%-10% individuos sanos, 15 a 20% individuos después de 70 años,
 - Otras enfermedades autoinmunes, enfermedades oncológicas
 - En infecciones :VHC
 - Títulos >100 UI/ml tienen 26 veces más riesgo de desarrollar AR
 - El rol en la patogenia no se conoce bien .
 - Títulos altos: AR, SS, crioglobulinemias
 - Los títulos séricos no se correlacionan con la ACTIVIDAD
- Por turbidimetría , nefelometría(**no** permiten ver los isotipos) , Elisa.
- Electroquimioluminiscencia (Técnica rápida de alta E y S)
- **No debe ser usada para prueba de seguimiento**

Crterios ACR-EULAR 2010

Población objetivo: pacientes que presentan	
1. Al menos una articulación con sinovitis	
2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad	
Se requieren al menos 6/10 criterios para el diagnóstico	
1 gran articulación	0
2 a 10 grandes articulaciones	1
1 a 3 pequeñas articulaciones (con o sin grandes artic.)	2
4 a 10 pequeñas articulaciones (con o sin grandes artic.)	3
10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
Serología (al menos un resultado positivo)	
FR negativo y ACPA negativo	0
FR o *ACPA positivo débil	2
FR o *ACPA positivo fuerte	3
Reactantes de fase aguda	
PCR y Eritrosedimentación normales	0
PCR o Eritrosedimentación anormales	1
Duración de los síntomas	
Menos de seis (6) semanas	0
Más de seis (6) semanas	1

• Anticuerpos péptido antiútrilina

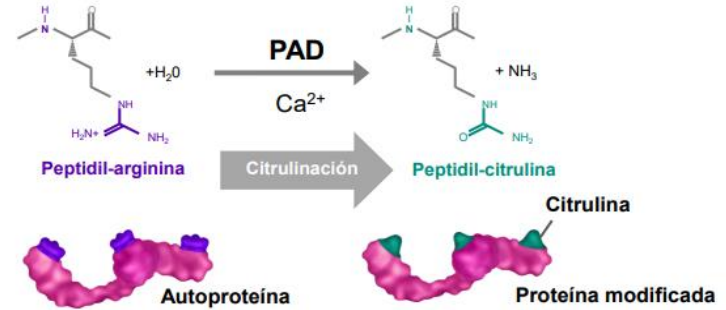
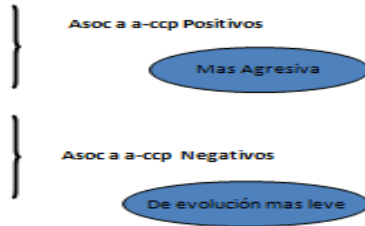
ACPA

- Son marcadores diagnósticos y de pronóstico
- Son Ig G alta afinidad. Alta especificidad 98 %
- Aparecen tempranamente
- Rápida progresión a AR en el 1º año de artritis indiferenciada
- Se asocian a mayor tasa de destrucción articular
- Relación con la patogenia

Cofactores desencadenantes en la respuesta autoinmune en la AR

- **Predisposición genética**

- HLA-DRB1 (se 04-01)
- PTP N22
- TRAF1-c5
- IRF-5
- C-type lectin



Cofactores desencadenantes en la respuesta autoinmune en la AR

- **Factores Ambientales**

- El único factor independiente que gatilla la respuesta a la aparición de los autoanticuerpos fue el **tabaco**
- La cantidad de cigarrillos acumulados influenció en un peor pronóstico

El Tabaquismo incrementa el riesgo de AR 20 veces

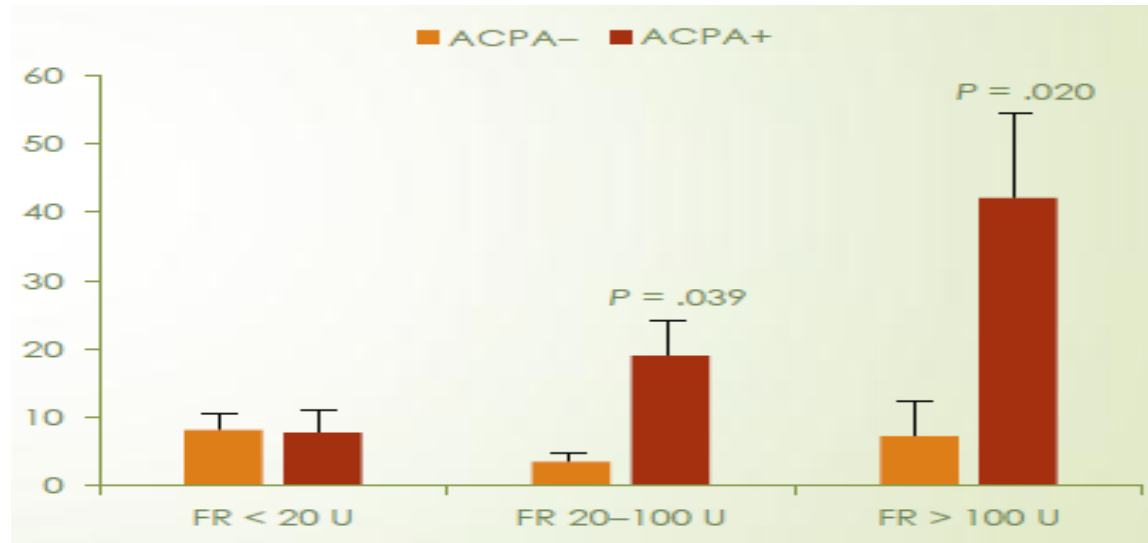


Los ACPA se evalúan con inmunoensayo ELISA anti-PCC (proteínas sintéticas patentadas) que miden la presencia de anticuerpos que se une a las proteínas

Sensibilidad :76%, especificidad :98% en pacientes con enfermedades distintas a la AR y del 99% en pacientes sanos

Efecto aditivo de anticuerpos anti-proteína citrulinada y factor reumatoide sobre las erosiones óseas en pacientes con AR

Volumen de erosión
acumulativo medio (mm3)



Adaptado de Hecht C et al. Ann Rheum Dis 2015;

74 (12): 2151-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205428.

Anticuerpos antinucleares o ANA (*AntiNuclear Antibodies*)

- Son inmunoglobulinas dirigidas contra componentes autólogos del núcleo* celular

***Comprende a componentes citoplasmáticos, mitóticos,
Ac Hep2 IFI**

- ✓ Ácido desoxiribonucleico de cadena simple o doble (dsDNA)
- ✓ Histonas
- ✓ Centrómeros
- ✓ Proteínas integradas con el ácido ribonucleico (ARN)
- ✓ Antígenos nucleares extraíbles (ENAs) SM, RNP, SSA-Ro,SSB-La, Jo1, Topoisomerasa I

- Paciente remitido a la consulta por tener ANA positivos...Usted certifica que es

¿ANA positivos = Enf. Autoinmune Sistémica?

LES?

Causas

ANA e Infecciones

- Virales: HIV, HVC, HVB, Parvovirus B19, VEB
- Bacterianas: TBC, lepra, Salmonella
- Parasitarias

ANA y Neoplasias

- Linfoproliferativas
- Ca pulmón, ovario, mama, melanoma, renal.

ANA E. autoinmunes

Enfermedades Autoinmunes sistémicas:

LES, EMTC, SS, AR, D-PM

Enfermedades autoinmunes órgano específicas

Tiroiditis autoinmunes, HAI, miastenia gravis, CBP, Addison, PTI, vitiligo, DBT 1

Otras Enfermedades inmunes sistémicas:

- EII, Esclerosis múltiple

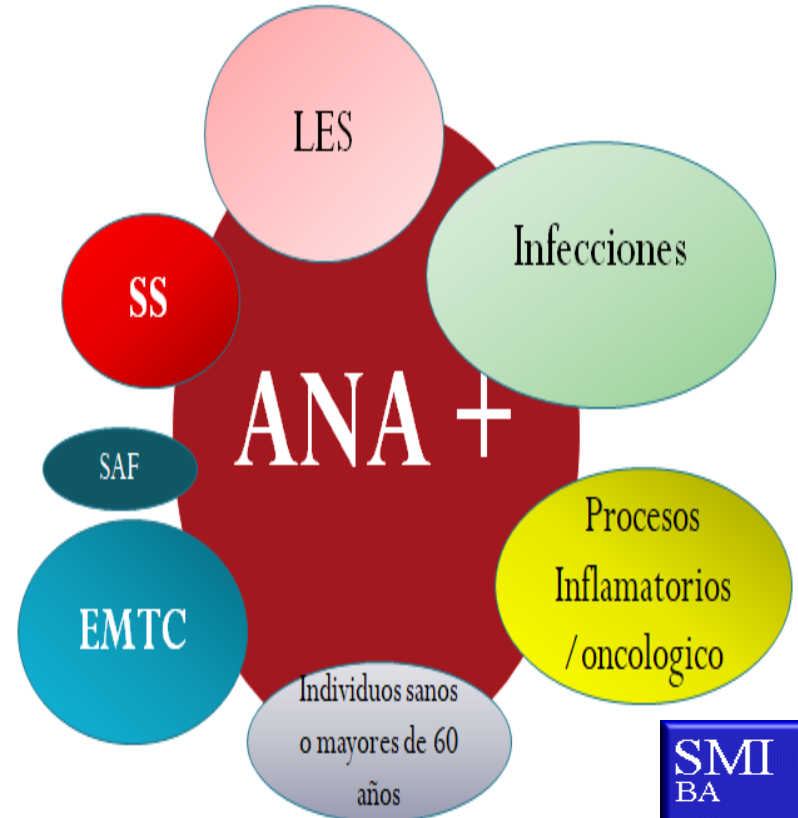
ANA y otras eventualidades

- Cirrosis alcohólica
- Familiares de pacientes con enfermedad autoinmune
- Implante mamario de siliconas
- **Personas sanas. Mayores de 60 años**

ANA y Fármacos

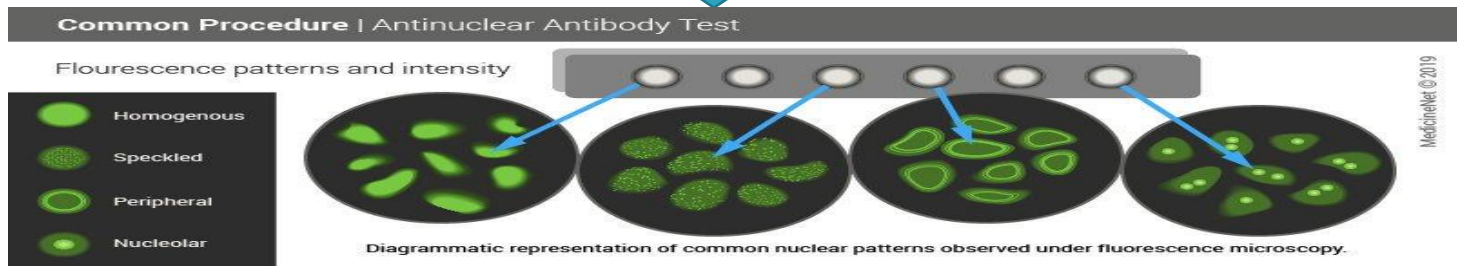
- Procainamida
- Propafenona
- Hidralazina
- Metildopa
- Sulfasalazina
- Clonidina
- Atenolol
- Isoniazida
- D-Penicilamina
- Nitrofurantoina
- Hidroclorotiazida
- Biológicos

Lupus-like
Ac ANTI
HISTONAS



¿Cuándo y como realizar el tamizaje de ANA?

Screening ANA



ANA ANTIGENO ESPECIFICO

ELISA

Ds DNA, SM, RNP, JO1, Topoisomerasa 1(SCL -70), SS-A, SS-B

Clínica sospechosa para determinación ANA



- Manifestaciones Mucocutaneas

- ✓ Aftas orales/ genitales
- ✓ Esclerodactilia
- ✓ Ulceras digitales, Raynaud
- ✓ Fotosensibilidad
- ✓ Eritema malar
- ✓ Eritema heliotropo
- ✓ Purpura palpable
- ✓ Xerostomía

- Manifestaciones oculares

- ✓ Queratoconjuntivitis seca
- ✓ Uveítis

- Manifestaciones pulmonares

- ✓ Disnea por neumonitis intersticial
- ✓ Hipertensión pulmonar primaria

- Serositis

- Manifestaciones articulares:

- ✓ Artritis



Laboratorio sugestivo de autoinmunidad para solicitud de ANA

- Leucopenia/linfopenia/neutropenia
- Anemia hemolítica/ API
- Plaquetopenia
- Elevación de VSG y/o PCR
- Sedimento urinario alterado (sedimento telescopado)
- Hipergamma policlonal en el proteinograma electroforético



Que es importante al solicitar ANA

• TITULO

Representa la concentración

No existe un valor característico para ninguna enfermedad , pero títulos altos suelen estar asociados a la existencia de EAS

ANA títulos y enfermedades

- Distribución de las patologías que cursan con ANA positivos en función de los títulos obtenidos

1/2560 ENF. MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

1/1280 ESCLEROSIS SISTEMICA

**1/320 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
SINDROME DE SJÖGREN**

**1/160 HEPATITIS AUTOINMUNE
ARTRITIS REUMATOIDE
DERMATO-POLIMIOSITIS**

-TIROIDITIS

**1/80 NEOPLASIAS
INFECCIONES - VIH**

1/40 25% INDIVIDUOS SANOS

ANA: VALORES PERSONAS SANAS

1/40 20 – 30% (*)

1/80 10 – 15%

1/160 5%

1/320 3%

* valores encontrados principalmente en pacientes de edad avanzada y comorbilidades

Tiene interés el patrón ANA IFI Hep 2

❖ Puede **sugerir** la patología que causa el desequilibrio

- Recordar que un mismo anticuerpo puede presentarse con diferentes patrones en función del número de diluciones realizadas

**LOS PATRONES VARIAN CON LA DILUCION!!!
LOS CRITERIOS DE CLASIFICACION NO
ESPECIFICAN PATRON DE IFI !!!**

Nomenclatura estandarizada

www.anapatterns.org

ICAP
INTERNATIONAL CONSENSUS ON
ANA PATTERNS



www.ANAPatterns.org

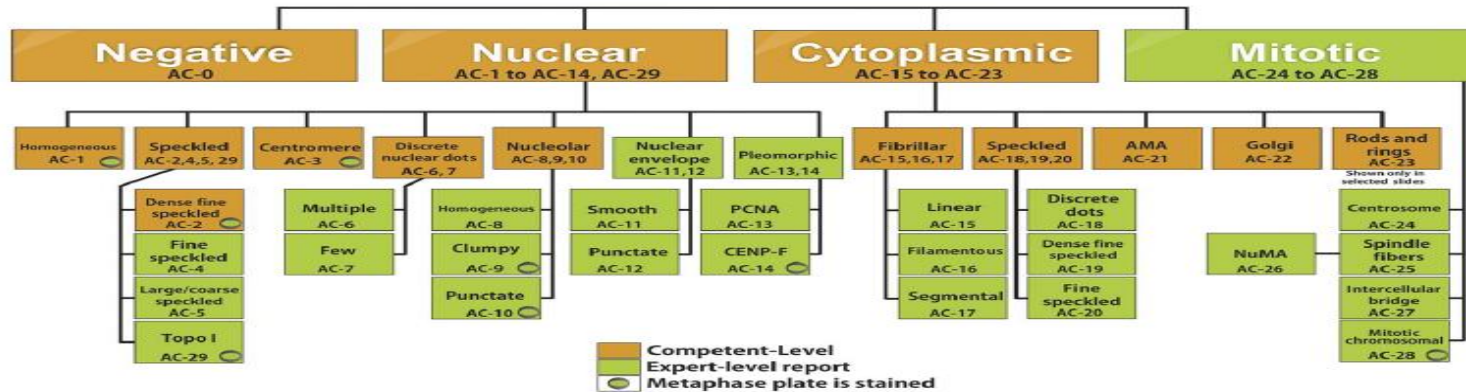
Crivinel and Edward K.L. Chan, on behalf of the Executive Committee of ICAP[®]
International consensus on antinuclear antibody patterns: definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I

Manfred Herold[®]

consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015

Edward K. L. Chan¹, Jan Damoiseaux², Orlando Gabriel Carballo^{3,4}, Karsten Conrad⁵, Wilson de Melo Crivinel⁶, Paulo Luis Carvalho⁷, Francisco Antonio⁸, Marvin J. Fritzler⁹, Ignacio Garcia-De La Torre¹⁰, Manfred Herold¹¹, Tsunenyo Mimori^{12,13}, Minoru Satoh¹⁴, Carlos A. von Murien¹⁵ and Luis E. C. Andrade^{16,17}

HEp-2 cell patterns



Front Immunol 2015 6:412.
Clin Chem Lab Med 2018; 56(10): 1783–1788
Clin Chem Lab Med 2018; 56(10): 1799–1802

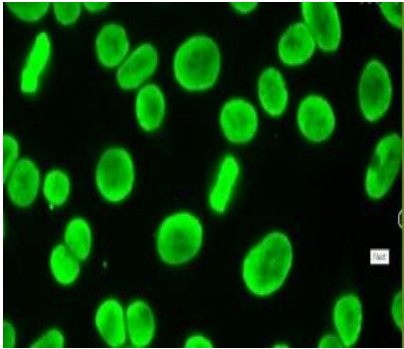


● INTERPRETACION

ANA

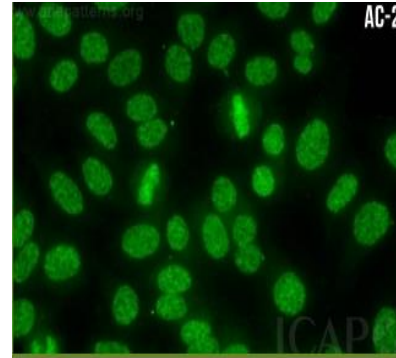


AC-1 Nuclear Homogéneo



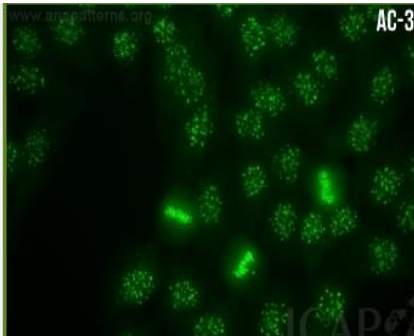
Antígenos asociados
dsDNA
Histonas
Nucleosomas
Enfermedades asociadas
LES
LES inducido por fármacos
Artritis idiopática juvenil

AC-2 Nuclear Moteado Fino Denso



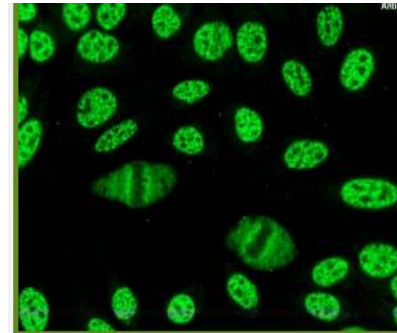
Antígenos asociados
DFS70 / LEDGF (Factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino y/o coactivador de transcripción del ADN p75, cofactor en la replicación del VIH)
Enfermedades asociadas
Raro en EAS

AC -3 Nuclear Centromérico



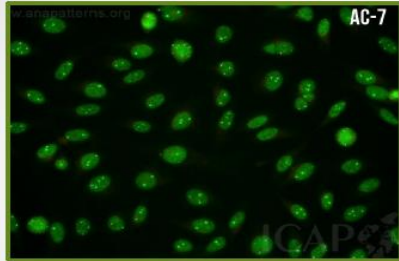
Antígenos asociados
Proteínas del centrómero: Cenp B, Cenp A y CenpC
Enfermedades asociadas
Esclerosis sistémica cutánea limitada
Colangitis biliar primaria

AC-4 Nuclear Moteado Fino y AC-5 Moteado Grueso



Antígenos asociados	
Mot. Fino:	Mot. Grueso:
SSA-Ro SSB-La Mi-2 TIF-1γ TIF-1β Ku	hnRNP U1-RNP Sm RNA polimerasa III
Enfermedades asociadas	
Síndrome Sjögren LES Dermatomiositis Solapamiento DM/ES	EMTC LES ES

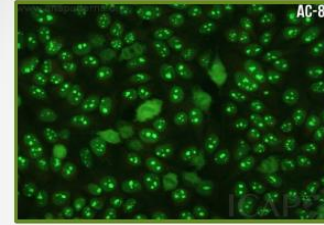
AC-6 y AC-7 Nuclear Puntos Discretos(DOT)



AC-7 Pocos puntos:
Cuerpos de Cajal, Cuerpo condensado (coiled body)

Antígenos asociados	
Pocos puntos (2-5) (AC-7): p80-coilina SMN (Survival Motor Neuron)	Múltiples puntos (6-20) (AC-6): Sp-100 proteínas PML MJ/NXP-2
Enfermedades asociadas	
SS LES PM Individuos asintomáticos	CBP EAS Dermatomiositis

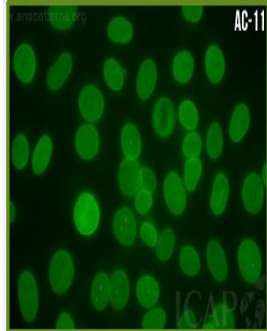
Ac -8, AC-9 y AC 10 Nuclear Nucleolar



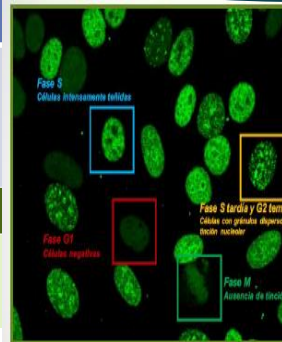
AC-8: Homogéneo
AC-9: Grumoso
AC-10: Moteado

Antígenos asociados		
AC-8: PM/Scl-75 PM/Scl-100 Th/To B23/nucleofosmina nucleolina No55/SC65	AC-9: Fibrilarina (U3-snRNP)	AC-10: ARN polimerasa I NOR-90
Enfermedades asociadas		
ES Solapamiento ES/PM	ES	ES SS

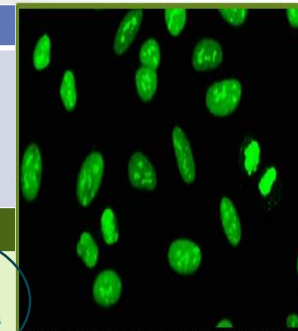
AC 11 y AC 12 Membrana Nuclear AC -13 y AC 14 Nuclear Pleomórfico



Antígenos asociados	
Lisa (AC-11): Láminas A,B y C y/o proteínas asociadas	Porosa (AC-12): Proteínas del poro nuclear gp210
Enfermedades asociadas	
LES SS artritis seronegativa	CBP



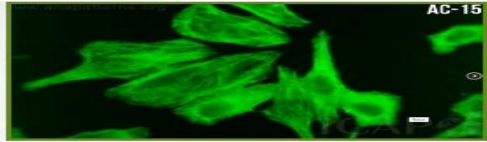
Antígenos asociados	
PCNA (AC-13): Antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA)	CENP-F (AC-14): Proteína del centrómero F (CENP-F) (MSA-3, NSp-II)
Enfermedades asociadas	
LES (2-10%) Otras enfermedades	Cáncer (mama, pulmón, LNH) Otras enfermedades



Interfase: tinción granular fina del núcleo con tinción homogénea de los nucleolos.
Metafase: tinción homogénea de las células en metafase

Antígenos asociados
Topoisomerasa I/Scl70
Enfermedades asociadas
ES difusa (70%) ES limitada (13%)

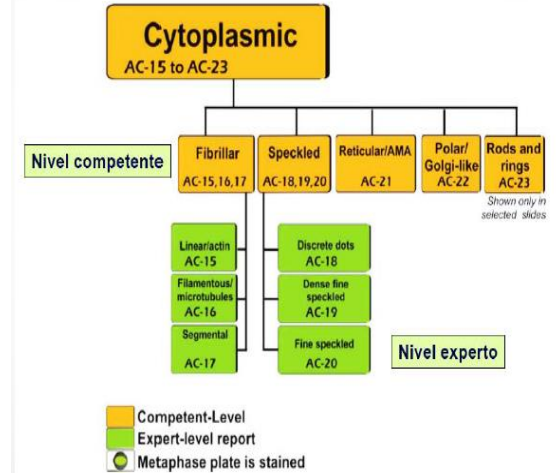
AC-15, AC-16 y AC-17 Citoplasmático Fibrilar



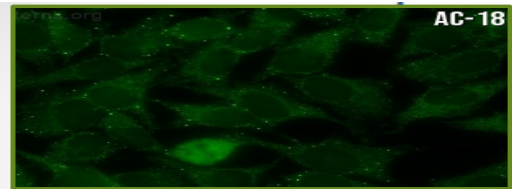
AC-15: Lineal
AC-16: Filamentoso
AC-17: Segmentado

AC-15: Lineal (Actina)
= ASMA
(anti-músculo liso)

Antígenos asociados		
AC-15: Actina miosina no muscular	AC-16: Vimentina Citoqueratina Tropomiosina	AC-17: Actina alfa vinculina
Enfermedades asociadas		
HAI HCA Cirrosis Hep. CBP Miastenia G. EII HD (larga duración)	Enf. Infecciosas/ inflamatorias HD (l.d.) Enf. hepática alcohol EAS Sujetos sanos	Miastenia G. EII



AC-18, AC-19 y AC-20 Citoplasmático Moteado



AC-18: Puntos discretos
AC-19: Fino Denso y Homogéneo
AC-20: Fino

Antígenos asociados		
AC-18: Cuerpos glicina-triptófano (GWB)	AC-19: PL-7 PL-12 Proteína P ribosomal	AC-20: Jo-1/ Histidil ARNt sintetasa
Enfermedades asociadas		
CBP EAS Enf. neurológicas autoinmunes	Síndrome antisintetasa PM/DM LES LES neuropsiquiátrico (*)	Síndrome antisintetasa PM/DM ES limitada

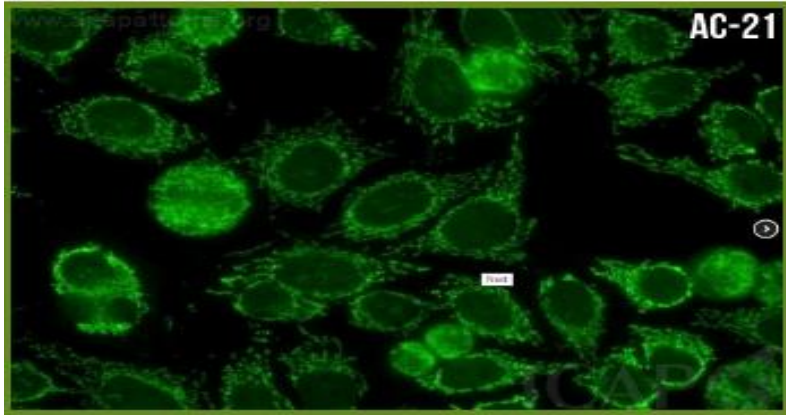
*Proteína P ribosomal

Antígeno	Anticuerpo antisintetasa
Histidil-ARNt sintetasa	Jo-1
Threonil-ARNt	PL-7
Alanil-ARNt	PL-12
Isoleucil-ARNt	OJ
Glicil-ARNt	EJ

Miositis
Artritis
Fiebre
Raynaud
EPI
Manos de mecánico



AC-21 Citoplasmático Reticular tipo "AMA"



Antígenos asociados

- Piruvato DHasa E2 (PDC-E2) (M2)
- Cadena ramificada complejo E2
- 2-oxoglutarato DHasa E2
- Subunidad E1 del PDC /proteína X

Enfermedades asociadas

CBP

ES (43%)

Raro en EAS

CBP

	Pre	Asintomático	Sintomático	Fin
AMA, Gp210, Sp100	Positivo			
FA	Normal	Elevada		
Bilirrubina	Normal			Elevada
Síntomas			Prurito Astenia	A E
Histología	Desde la lesión ductal a la cirrosis			
Años		6	10	20

A, ascitis; AMA, anticuerpos antimitocondriales; FA: Fosfatsa alcalina E, encefalopatía; Fin, Etapa terminal

Patrones de ANA

Condiciones asociadas a ANA positivo por IFI

Enfermedad	Frecuencia ANA por IFI
✓ Lupus eritematosos sistémico	✓ 95-100%
Esclerosis sistémica	60-80%
Síndrome de Sjogren	40-70%
Artritis Reumatoide	30-50%
DM-Polimiositis	30-80%
Artritis Crónica Juvenil	20-50%
Fenómeno de Raynaud	20-60%
✓ Lupus inducido por drogas	✓ 100%
✓ EMTC	✓ 100%
✓ Hepatopatía autoinmune	✓ 90-100%

ANA +



ARTRITIS REUMATOIDE,
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO,
ESCLERODERMIA, SJÖGREN,
DERMATOMIOSITIS, EMTC.

ANA -



ARTRITIS REUMATOIDE,
SAF, VASCULITIS ANCA,
CRIOGLOBULINEMIA,
BEHÇET, SARCOIDOSIS

Patrón	Auto Ac	Enfermedad
Homogéneo	Anti DNA	LES
Homogéneo	Anti histonas	LES x fármacos
Moteado	Ku	Solapamiento PM/ES
Moteado	Mi2	DM
Moteado	SSA-Ro .SSB-La	SS.Fotosens.L neo. BC
Moteado	Anti U1-RNP	EMTC
Nucleolar	PM/Scl	Esclerosis sistémica
Centrómero	CENP-A,CENP-B, CENP-C	Esclerosis sistémica limitada.Raynauld CBP
Citoplasmático	Jo1, Pl7. Pl12, SRP	Síndrome antisintetasa

Errores frecuentes

Choosing Wisely: The American College of Rheumatology's Top 5 List of Things Physicians and Patients Should Question

JINOOS YAZDANY,¹ GABRIELA SCHMIDT,¹
EDWARD YELIN,¹ JENNIFER BARTON,¹
LIANNE S. GENSLER,¹ VICTORIA KELLY,¹
THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

The Open Rheumatology Journal, 2015, 9, S2-S7

[Open Access](#)

Applying Choosing Wisely: Antinuclear Antibody (ANA) and Subserology Testing in a Safety Net Hospital System

Lisa Anne Davis^{*,1,2}, Barbara Goldstein^{1,2,3}, Vivian Tran^{1,2}, Angela Keniston¹, Jinoos Yazdany⁴, Joel Hirsh^{1,2}, Amy Storfa¹ and JoAnn Zell^{1,2,3}

- Tener un ANA negativo predice con alta probabilidad que los ENAs serán negativos(SM, RNP, SSA-Ro,SSB-La, Jo1, Topoisomerasa I)
- Excepción SSA- Ro y Jo 1

Paciente con ANA positivos



PERO TIENE BAJA SOSPECHA DE
ENFERMEDAD AUTOINMUNE

QUIEN LE PIDIO LOS ANA!!!!????

¿Cómo seguir?

ANA en personas sanas

- Hallazgo casual en donantes de sangre o solicitudes poco claras de orientación diagnóstica

ACONSEJAR EVITAR: exposición solar,
tabaco y anticonceptivos orales.

Bagnasco M. The management of the patient with unexpected autoantibody positivity. *Autoimm Rev* 2007; 6: 347-353.



VER PATRON

Realizar anamnesis dirigida en búsqueda de manifestaciones de autoinmunidad

Analizar otras alteraciones de laboratorio general



Seguimiento Clínico

Repetir en 6 meses

ANA Y DIAGNOSTICO

ANA:

UTILIDAD SOLO AL DIAGNOSTICO

NO SOLICITAR ANA PARA VALORAR ACTIVIDAD DE UNA ENF. AUTOINMUNE

Tozzoli R. Laboratory Guidelines for Autoantibody Testing. Am J Clin Pathol 2002; 117:316



ANA . Criterios de clasificación

LES (2018)

ANA +

(COMO PARTE DE CRITERIO
DE CLASIFICACION)

SJÖGREN (2012)

**ESCLEROSIS
SISTEMICA (2013)**

Criterios LES ACR/EULAR 2018

- Partir de ANA 1/80

Dominio Clínico	Peso	Dominio Inmunológico	Peso
Constitucional 38 °C	2	Ac antifosfolipidos	
Cutáneo Alopecia Ulceras orales	2 2 2	Anticardiolipina IG >40 GPL O Anti B2 Glicop I Ig G > 40 GPL Anticoagulante lúpico positivo	2
Neurológico Delirio Psicosis Convulsiones	2 3 5	Disminución de C3 o C4 Disminución de C3 y C4	3 4
Serositis Derrame pleural o pericardio Pericarditis aguda	5 6	AC específicos	
Hematológico Leucopenia <4000 Plaquetopenia Anemia hemolítica	3 4 4	Anti DNA Anti SM	6 6
Renal Proteinuria >0,5 g/24h NL II o V NFL III o IV	4 8 10		

ESTABLECEN TÍTULO PERO NO PATRÓN

≥ 10

Lupus
Eritematoso
Sistémico

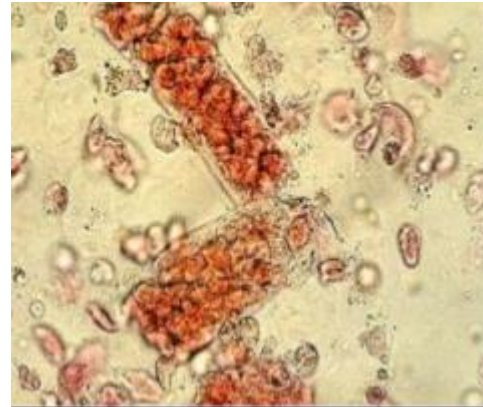
Autoanticuerpos y LES

- ANA alta sensibilidad : casi todos los pacientes con LES presentan ANA
- Alto VPN. ANA negativo casi descarta LES
- Solo un 3% de LES tiene ANA negativo: anti-SSA-RO
- Los anti-dsDNA y anti-Sm solo en LES
- Los anti-ds DNA están relacionados con la actividad de la enfermedad

Antígeno	*	Asociación clínica	Prevalencia
dsDNA	✓	LES. Correlación con actividad y afectación renal	40-70
Sm	✓	LES	5-20
Nucleosoma		LES. Correlación con actividad y afectación renal	55-70
Histona		LES, Lupus por fármacos, AR y ES	>95
SS-A/Ro60		LES, Lupus cutáneo subagudo y L. neonatal. SS.	20-40
SS-B/La		LES, Lupus cutáneo subagudo y L. neonatal. SS.	10-20
U1-RNP		Lupus asociado a Sm. Diagnóstico EMTC.	30-40
Fosfolípidos	✓	Asociados a trombosis, abortos y trombocitopenia	30-40
Ribosomal P		Lupus con psicosis y/o depresión. Alta especificidad	10-30
PCNA		LES	2-10
Ku		LES. PM. ES.	10-30
C1q		Nefritis lúpica. Valor pronóstico.	20-60
* Criterio de clasificación			

Marcadores de actividad en LES

- Hemograma
- Orina completa –sedimento
- Complemento total. C3 – C4
- VSG
- DNA



Ac RNP

- 25-50 % en LES
- A títulos altos 1 / 1600 EMTC : 100 %
- Raynaud , edema de manos, leucopenia

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

ANCA

- Se determinan por **IFI**
- Reaccionan con Ag localizados en los granulomas citoplasmáticos de los neutrófilos y los monocitos humanos
- Sobre los neutrófilos humanos fijados con etanol o acetona se diferencian:

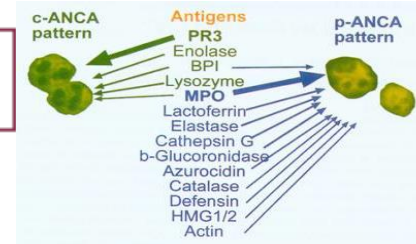
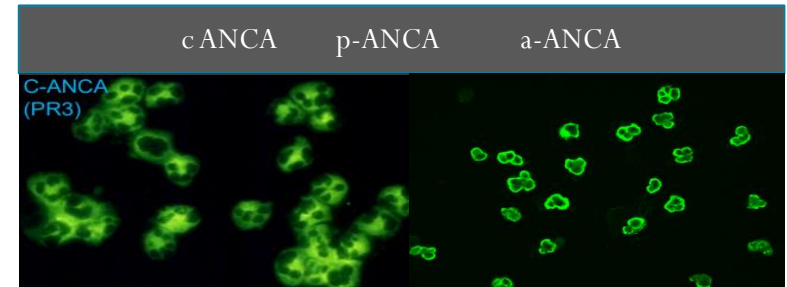
Patrón citoplasmático (C-ANCA)

Perinuclear (P-ANCA)

Mixtos o atípicos (A-ANCA)

- Mediante ELISA se puede identificar (especificidad Ag) Ac:
AC anti-PR3 (antiproteínasa 3)
Anti-MPO (antimieloperoxidasa)

80-90% de los sueros C-ANCA reconoce la enzima PR3 (proteínasa 3)
40-70% de los sueros P-ANCA contiene anti-MPO (mieloperoxidasa)



a-ANCA pattern
Lactoferrina (Ac en AR con vasculitis)
Cathepsina G (asociada a EII).

Cuando solicitarlo ? Vasculitis ANCA



Vasos grandes

- Claudicación de extremidades
- Diferencia de presión en miembros
- Ausencia de pulsos
- Soplos
- Ps de la visión



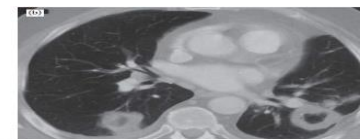
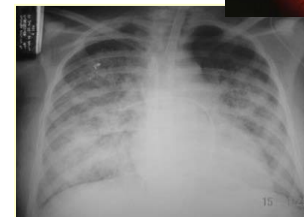
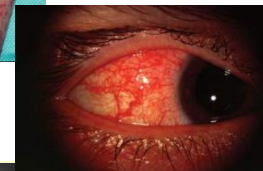
Vasos medianos

- Nódulos cutáneos
- Ulceras
- Livedo reticularis
- Gangrena digital
- Mononeuritis múltiple
- Microaneurismas

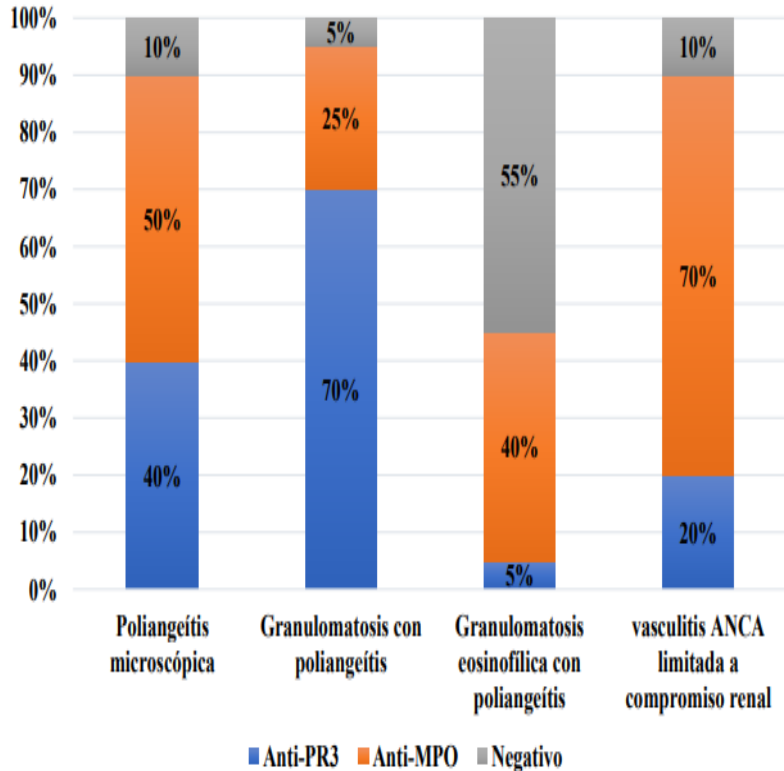


Vasos pequeños

- Purpura palpable
- GMN
- Hemorragia pulmonar
- Hemorragia en astillas
- Granulomas en tejidos
- Compromiso ocular epiescleritis-uveítis

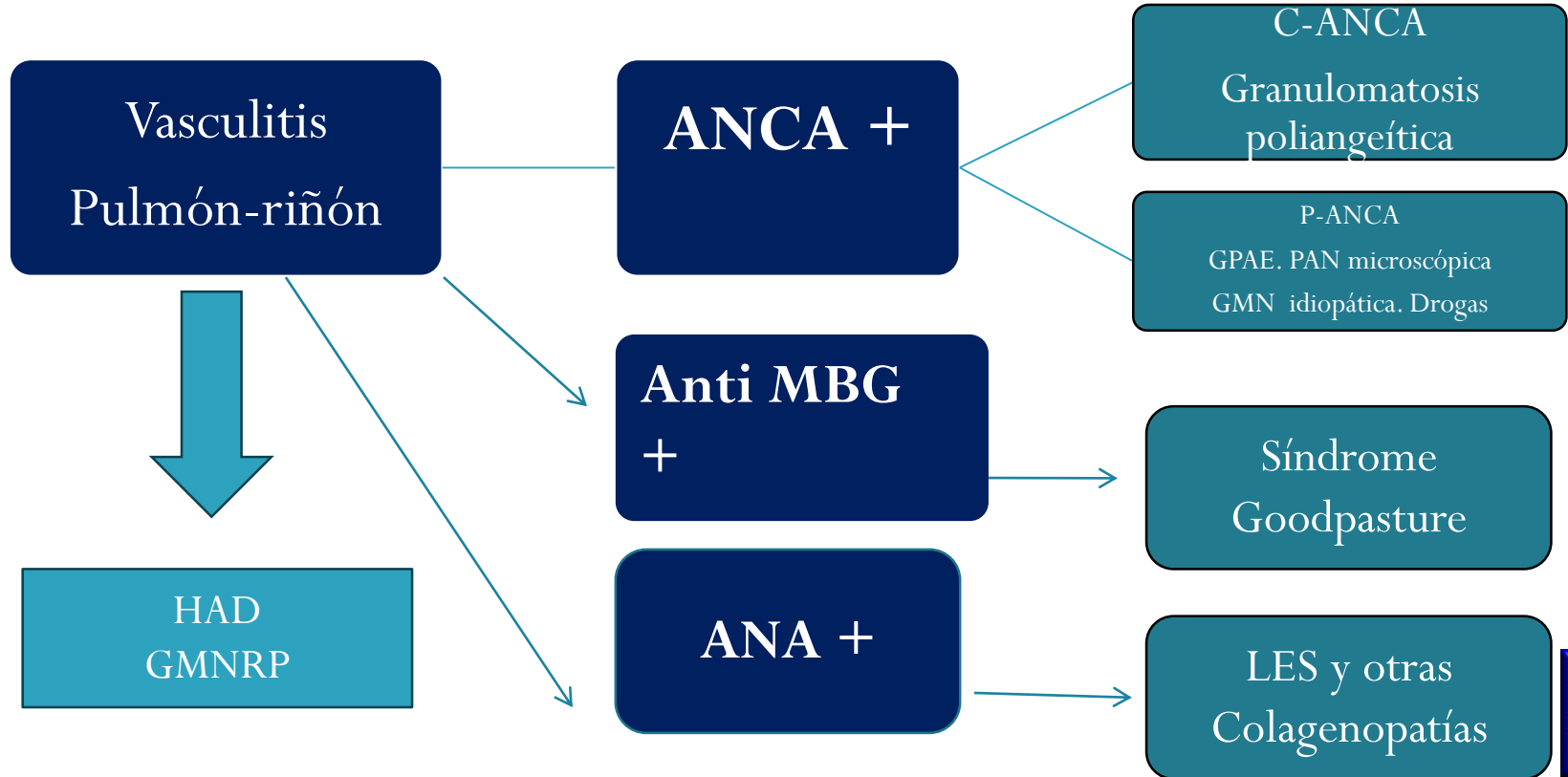


Prevalencia de Anca



	C ANCA (antiPR3)	P ANCA - A ANCA	Anti MPO
Granulom c/ poliangitis	50-90	1-30	17-58
PAN microscópica	15-50	50-80	23-58
Gn necrotizante	15-50	45-70	64-80
Colangitis esclerosante	2-25	26-86	20-50
GPE	2-25	50-70	70-80
Vasculitis inducida	<10	<10	<5
Otras vasculitis	<5	<5	<5
LES	<5	7-50	<5
Lupus por fármacos	<5	45-50	<5
AR	<5	10-50	<5
Sjogren	<5	5-10	<5
Colitis Ulcerosa	<5	40-75	<5
Enferm. de Crohn	<5	7-40	<5
HAI	<5	30-70	<5
Infecciones	<5	<5	<5
Individuos sanos	2	6	4

Orientación diagnóstica en vasculitis pulmón -riñón



AAF Anticuerpos antifosfolípidos

- Dirigidos contra fosfolípidos aniónicos de la membrana celular.

+ Ac anticardiolipinas
+ Ac anti B2 Glicoproteína I } ELISA

+ Anticoagulante lúpico. → Ensayos de coagulación

• Es importante su persistencia (se deben repetir a las 12 semanas)

Trombosis vasculares
Patología Obstétrica
Engrosamientos valvulares
Plaquetopenia

Tabla 1. Antígenos que generan anticuerpos antifosfolípidos

• Cardiolipina	• Precalcreína
• Monolisocardiolipina	• Quinínogeno de alto y bajo peso molecular
• Fosfatidil serina	• Proteína S
• Fosfatidil etanolamina	• Proteína C
• Ácido liso(bis)fosfatídico	• Proteína Z
• Fosfatidil inositol	• Factor tisular
• β2 glicoproteína I	• Inhibidor de la vía del factor tisular
• Glicoproteína IIb/IIIa, Ib/IX y IV	• Activador tisular del plasminógeno
• Anexina II y V	• Factor activador de plaquetas
• Protrombina	• Heparan sulfato
• Trombomodulina	• Lipoproteína de baja densidad oxidada
• Trombina	• Lipoproteína de alta densidad
• Antitrombina III	• Apolipoproteína A-I
• Plasmina	• CD40, CD40L y CD36
• α2-antiplasmina	• Receptor endotelial de proteína C
• Factor XII y VII/VIII	• Vimentina

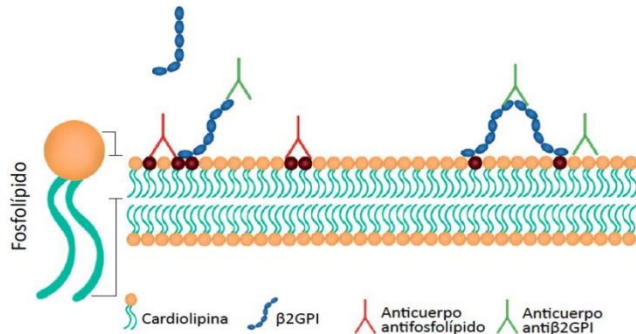


Figura 1. Fosfolípidos y anticuerpos antifosfolípidos.

Anticuerpos y Primera Trombosis

Estudio	Riesgo Relativo (95%IC)
Anticoagulante Lúpico	3.6 (1.2 - 10.9)
AC Anti-β2GPI	2.4 (1.3 - 4.2)
AC Anti-Protrombina	1.4 (1.0 - 2.1)
Anticoagulante Lúpico + Anti-β2GPI o Anti-Protrombina	10.1 (1.3 - 79.8)

De Croot, De Laat, et al. Blood, 2006; 108: 1040-6

Valor Méndez L. Anticuerpos antinucleares. Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos. Anticuerpos antifosfolípidos. En: Tornero J, Blanco F. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. 2018: 257-262.

Crioglobulinas

Crioglobulinemias



Tipo	Composición	Porcentaje
I	Inmunoglobulinas monoclonales aisladas	10-15%
II	Inmunocomplejos formados por IgM monoclonal	50-60%
III	Inmunocomplejos formados por IgM policlonal	25-30%

Enfermedad Waldstrom
Mieloma LLC

Sind. Linfoproliferativos
Conectivopatías
Idiopáticas
Infecciones VHC

Conectivopatías
Infecciones : VHC, HIV
Idiopáticas



- **Cutáneas:** púrpura palpable, úlceras MI, síndrome de Raynaud, acrocianosis, necrosis digital
- **Articulares:** Artritis- artralgiás
- **SN:** Mononeuritis- polineuritis sensitivo-motora. ACV, convulsiones
- **Renales:** GMN Membranoproliferativa



ECV y enfermedades autoinmunes



ECV principal causa de muerte en el mundo(IAM-Stroke)

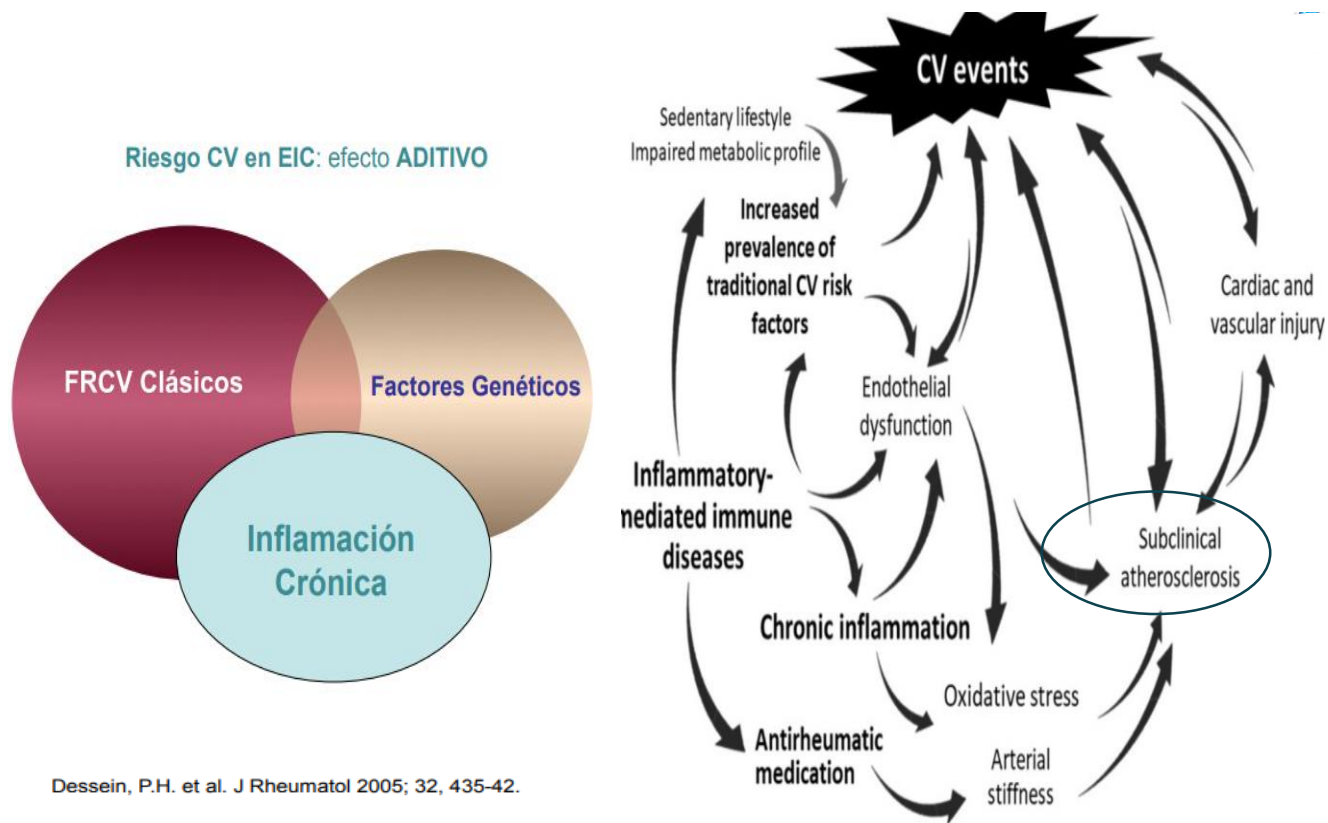
2023: 20,5 millones de muertes en el mundo. Cada 17 seg se registra una muerte cardiaca

25 millones/año 2025

Los pacientes con enfermedad autoinmune tienen aproximadamente 1,5-3,5 veces más riesgo de desarrollar una ECV en comparación con pacientes sanos.

Enfermedades autoinmunes afectan al 4 -10 % de la población mundial con aumento de la morbilidad a edades más tempranas

La triada cardiovascular en el paciente autoinmune



- Causas inherentes a la propia enfermedad
- Fármacos utilizados

▪ Estado inflamatorio crónico



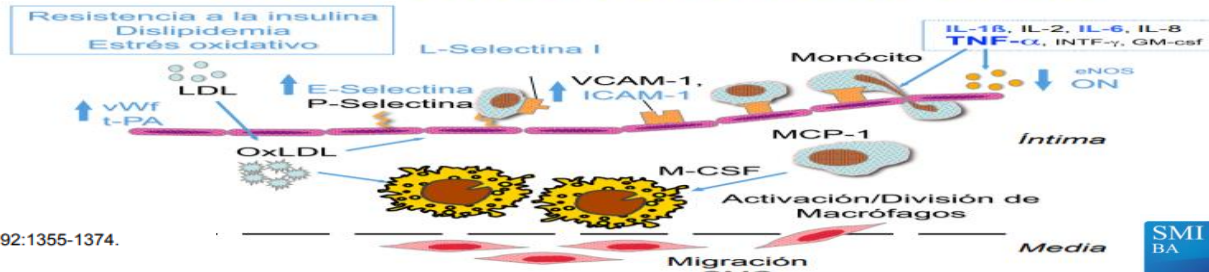
ateroesclerosis acelerada

Proceso proinflamatorio relacionado con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica



Gibbons GH, Clin Cardiol 20 (1997)

Aterosclerosis Acelerada en EIC



Riesgo cardiometabólico en enfermedades autoinmunes

Sharon Valladares, Jennifer Tricallotis, Daniel Freire, Harold Alexander

Tabla 1. Citocinas proinflamatorias y su relación con ECV en AR.^{7,9}

Citocina proinflamatoria	Efecto en AR
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	Resistencia a la insulina
TNF- α , la interleucina-6 (IL-6) y la IL-17	Inflamación articular
IL-6	Acelera la aterosclerosis
Factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP	Altera la función endotelial y otros factores de riesgo de ECV.
Proteína C reactiva (PCR)	Daño endotelial: inhibición del óxido nítrico, aumento de endotelina-1.

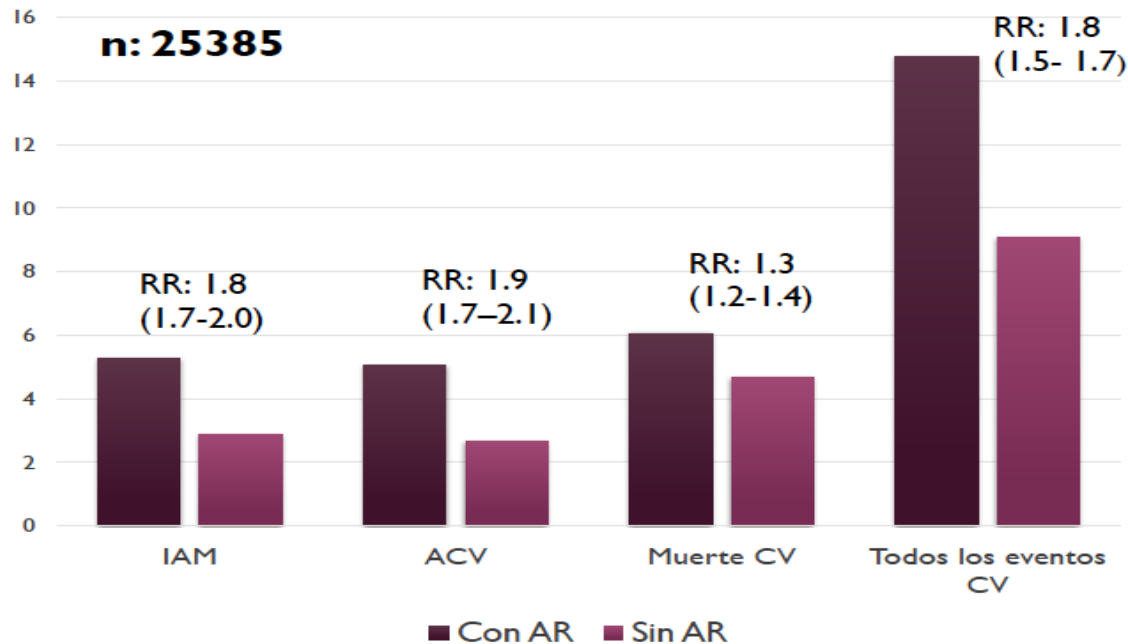
Tabla 2. Factores de Riesgo para enfermedad cardiovascular en LES.²⁹

N	Factor	Causa principal	Resultado Inflamatorio	Resultado Cardiovascular
1	Genético	Presencia de Alelo IL19, rs17581834	Niveles elevados de IL-10 circulante y de anticuerpos monoclonales.	Mayor riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.
2	Endotelial	Activación anormal de células endoteliales (daño a varios niveles)	Aumento en liberación de citocinas proinflamatorias: TNF- α , IL-6 e IL-12 (descritas en tabla 3)	Estimulan la producción de LDL oxidadas.
3	Inmune	Activación de las células dendríticas, monocitos/macrófagos y células granulosas	Producción aumentada de IFN-1	Agotamiento de las células endoteliales progenitoras y la disfunción endotelial en el LES. Favorece además la trombosis y la reparación vascular anormal.

Tabla 3. Citocinas y su efecto cardiovascular en LES.^{10,29,36,38}

Citocina	Efecto en LES
IFN -1	Daño endotelial, formación de placa ateromatosa
Anticuerpos anti-dsDNA	Daño endotelial, dislipidemia pro-aterogénica y aterosclerosis prematura
Anticuerpos anti-células endoteliales	Daño endotelial
Trampas extracelulares de neutrófilos (NET)	Daño endotelial, formación de coágulos
Anticuerpos antifosfolípidos	Aterosclerosis, desarrollo de trombosis vascular y ECV
Anticuerpos contra el HDL y Apo A-1	Alteran los niveles de los triglicéridos
Anticuerpos anti-Ro	Disfunción de EPC/CAC
Anticuerpos anti- nucleares (ANA)	Formación de placas ateromatosas
Anticuerpos contra el LDL	

Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis

[D H Solomon](#), [N J Goodson](#), [J N Katz](#), [M E Weinblatt](#), [J Avorn](#), [S Setoguchi](#), [C Canning](#), and [S Schneeweiss](#)[▶ Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [PMC Disclaimer](#)

RIESGO DE
IAM, ACV Y
MUERTE
SÚBITA

ACPA y mortalidad CV

La positividad anti-CCP aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica y muerte¹

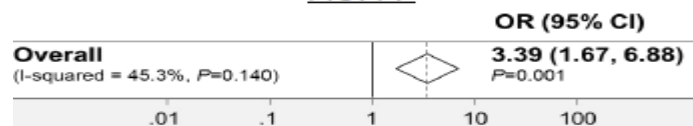
	Anti-CCP positivo ^a n = 672 (%)	Anti-CCP negativo n = 265 (%)	OR ^b (IC 95%)	P
Insuficiencia cardíaca	49 (7.2)	17 (6.4)	NS	
Cardiopatía isquémica	44 (6.5)	7 (2.6)	2.58 (1.17–5.65)	<0.025
Accidente cerebrovascular	30 (4.4)	9 (3.3)	NS	
Trombosis	35 (5.2)	9 (3.3)	NS	
Muerte	75 (11.2)	18 (6.8)	1.72 (1.01–2.91)	<0.05

^a>25 unidades/ml

^bAnálisis de regresión logística bivariable

CCP = péptido citrulinado cíclico; NS = no significativo; OR = Odds Ratio.

Metaanálisis de la asociación de fibrosis pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar intersticial con positividad para ACPA²



Citrulinización

- ❖ Placa aterosclerótica
- ❖ Miocardio
- ❖ Nódulo reumatoide
- ❖ En pulmón asociado a EPI

Monitoreo

- PCR ultrasensible
- Perfil lipídico
- Perfil glucémico
- Búsqueda de ateromatosis subclínica: eco Doppler vasos de cuello en búsqueda de placas ateromatosas – Score calcio coronario . ITB

A recordar

- FR: 20% de negatividad. Positivo en individuos sanos, infecciones, neoplasias y otras enfermedades autoinmunes.
- ACPA altamente específicos, asociados a mayor destrucción articular
- ANAs: **Solicitarlo solo** ante sospecha clínica, ya que de forma aislada pierden su valor predictivo
- ANCA: solicitarlo en sospecha de vasculitis pequeño vaso. EII, Colangitis esclerosante
- AAF : Solicitar los 3 (AL, Anti cardiolipinas, B2 Glicoproteína I), repetirlos a las 12 semanas
- Realizar monitoreo de Riesgo CV

● *Muchas Gracias*



Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires