



SOCIETAT  
CATALANOBALEAR  
MEDICINA INTERNA

**XV** Congrés de la  
Societat CatalanoBalear  
de Medicina Interna

25 d'octubre de 2013

**Barcelona**

Auditori de l'Acadèmia



L'Acadèmia

# MARCADORS i DIAGNÒSTIC en MALALTIA AUTOIMMUNE

Dr. Lucio Pallarés Ferreres  
Unitat Malalties Autoimmunes Sistèmiques  
Servei de Medicina Interna  
Hospital Universitari Son Espases  
Palma. Mallorca

Dona de 21 anys, controlada per trombopènia crònica, ANA + i al·lèrgies. Debut com a PTI en 2003, amb 12 anys. Inicialment es va mantenir amb prednisona oral, però en 2005 es va iniciar azatioprina per recaiguda, amb bona resposta. Bon control actual amb azatioprina i prednisona.

Laboratori: Normal  
Immunologia: ANA+>1/160, anti-ENA (-), anti-DNA (-)  
complement N, FR (-)  
Antifosfolipídics: AL (-), ACL-IgM (-) ACL-IgG (-)  
Anti-B2GPI (-)



**¿Quin és el diagnòstic més probable en aquesta malalta?**

- A) Trombopènia Idiopàtica (PTI)
- B) Lupus Eritematos Sistèmic
- C) No hi ha dades suficients per poder emetre un diagnòstic de certesa

Home de 49 anys amb ACV territori ACM esquerra amb hemiparèsia dreta i afàsia mixta. Estudi per NRL s'observa infart ACM esquerra amb dissecció caròtida homolateral (segment intrapetros). Estudi complet que obté anticossos anti-Ro +. Es remet per a estudi de Malaltia Sistèmica.

Laboratori: Sense alteracions d'interès  
Immunologia: ANA (-), FR (-), anti-Ro+ (52 y 60 KD)  
anti-La (-), anti-Sm (-), anti-RNP (-), anti-DNA (-)  
Antifosfolipídics: AL (-), ACL-IgM (-) ACL-IgG (-)  
Anti-B2GPI (-). ANCA's (-)



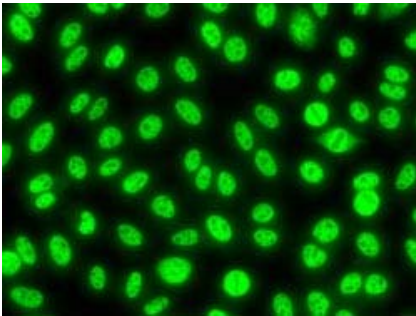
**¿Quin és el significat dels anti-Ro en aquest pacient?**

- A) Malaltia Autoimmune Sistèmica com a causa del AVC
- B) Síndrome de Sjögren associat silent
- C) Marcador de laboratori sense cap significat clínic actual

# ¿ÉS SUFICIENT EL RESULTAT DEL LABORATORI DE IMMUNOLOGIA PER FER EL DIAGNÒSTIC DE MALALTIA AUTOIMMUNE?

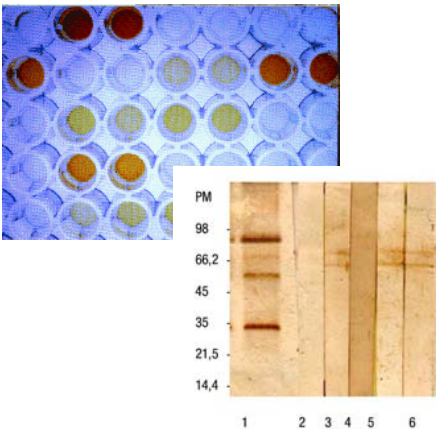
# ¿QUIN VALOR TENEN AQUESTS ANTICOSSOS RESPECTE AL DIAGNÒSTIC, PRONÒSTIC I EL SEGUIMENT?

## ¿QUÈ HEM DE TENIR EN COMPTE?



### TECNICA IFI

Inespecífica, anticossos enfront diferents antígens.  
Utilitat com Screening



### TECNICA ELISA, Blot, RIA,...

Específica, detecció d'antígens específics.  
per al diagnòstic i pronòstic

## ANTICOSSOS ANTINUCLEARS

- . Anti-Histones
- . Anti-DNA
- . Anti-Cromatina
- . Anti-ENA
  - anti-Ro (SSA)
  - anti-La (SSB)
  - anti-U<sub>1</sub>RNP
  - anti-Sm
  - anti-topoisomerasa I (Scl-70)
  - anti-Jo1
- . Anti-Centròmer
- . Anti-U<sub>3</sub>RNP
- . Anti-Pm-Scl

## ANTICOSSOS ANTICITOPLASMA NEUTRÒFIL

- . Anti-Proteinasa 3 (PR3)
- . Anti-Mieloperoxidasa (MPO)

## ANTICOSSOS ANTIFOSFOLIPÍDICS

- . Anticoagulant Lúpic
- . Anticardiolipina (IgG, IgM)
- . Anti-Cofactor (B<sub>2</sub>GPI)

Anticossos Anticitrulinas

Anticossos Antifilagrina

Anticossos Anti-RA-33

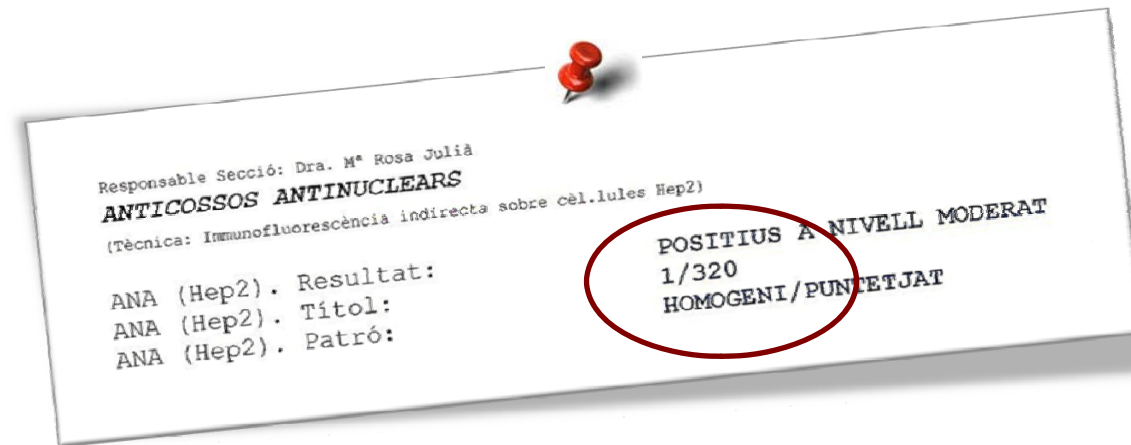
Anticossos Anticèl·lules Endotelials

Factor Reumatoide

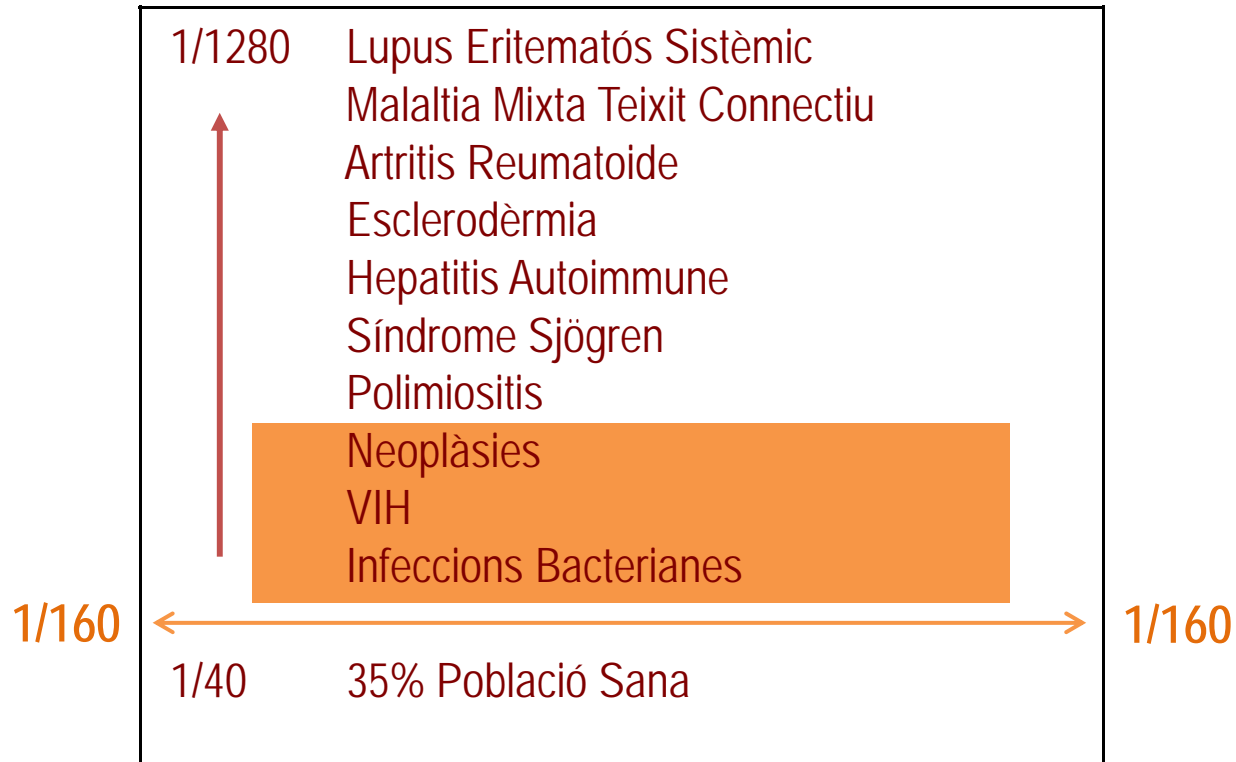
Complement

Crioglobulines

## ¿ANA+ = Malatia Autoimmune Sistèmica?

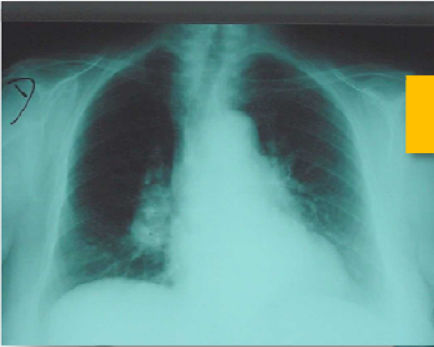




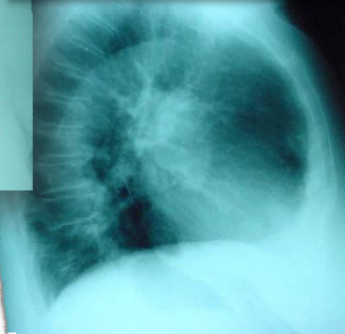




Lupus



Sarcoïdosi



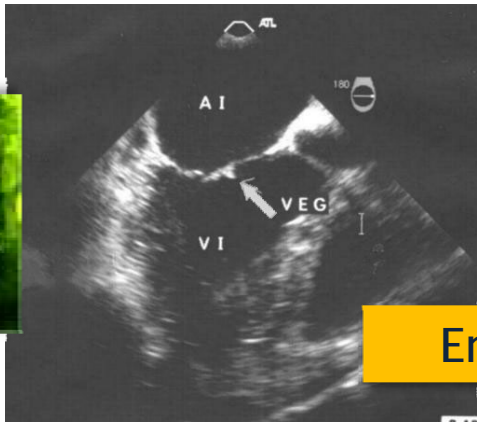
Responsable Secció: Dra. M<sup>a</sup> Rosa Julià  
**ANTICOSSOS ANTINUCLEARS**  
(Tècnica: Immunofluorescència indirecta sobre cèl.lules Hep2)  
ANA (Hep2). Resultat: **POSITIU A NIVELL MODERAT**  
ANA (Hep2). Títol: 1/320  
ANA (Hep2). Patró: HOMOGENI/PUNTEJAT



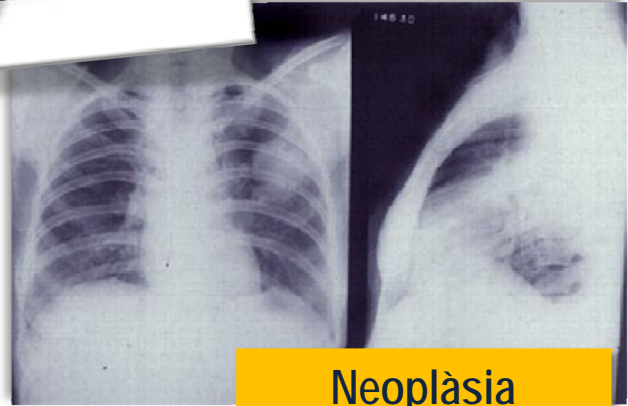
SSC



Septicèmia



Endocarditis



Neoplàsia  
Infeccions

## AUTOIMMUNITAT SISTÈMICA

Responsable Secció: Dra. M<sup>a</sup> Rosa Julià

### ANTICOSSOS ANTINUCLEARS

(Tècnica: Immunofluorescència indirecta sobre cèl.lules Hep2)

ANA (Hep2). Resultat: POSITIUS A NIVELL MODERAT  
 ANA (Hep2). Títol: 1/320  
 ANA (Hep2). Patró: PUNTEJAT

NOTA: Detectam anticossos antinuclears per tècnica de cribatge. L'estudi d'especificitats ha estat negatiu. Aquest resultat pot esser degut a que els ANA corresponguin a especificitats poc freqüents, no estudiades en el nostre laboratori, o be que es tracti d'un fals positiu degut a una infecció o d'altre procés patològic.

**ANTICOSSOS ANTI-ENA**  
 Anti-ENA (Tècnica ELISA):

**NEGATIUS**

**Conclusió anti-ENA:**

ELS ANTICOSSOS ANTI-ENA ESTUDIATS INCLOUEN ANTI-SSA/Ro, ANTI-SSB/La, ANTI-RNP, ANTI-Sm, ANTI-SCL70 I ANTI-JO1.

**ANTICOSSOS ANTICENTRÒMER**

**Anticentròmer:**

(Tècnica: Immunofluorescència sobre cèl.lules Hep2)  
 Resultat:

**NEGATIUS**

**ANTICOSSOS ANTICITOPLASMA DE NEUTROFIL (ANCA)**  
 (Tècnica: Immunofluorescència indirecta sobre neutròfils humans)

ANCA. Resultat: **NEGATIUS**

## AUTOIMMUNITAT SISTÈMICA

Secció: Dra. M<sup>a</sup> Rosa Julià

### OS ANTINUCLEARS

(Tècnica: Immunofluorescència indirecta sobre cèl.lules Hep2)

2). Resultat: POSITIUS A NIVELL MODERAT  
 2). Títol: 1/160  
 2). Patró: PUNTEJAT

Detectam anticossos antinuclears per tècnica de cribatge. L'estudi d'especificitats ha estat negatiu. Aquest resultat pot esser degut a que els ANA corresponguin a especificitats poc freqüents, no estudiades en el nostre laboratori, o be que es tracti d'un fals positiu degut a una infecció o d'altre procés patològic.

**OS ANTI-ENA**

(Tècnica Blotting):  
 /Ro (Blotting):  
 (Blotting):  
 (Blotting):  
 (Blotting):

**NEGATIUS**  
**NEGATIUS**  
**NEGATIUS**  
**NEGATIUS**  
**NEGATIUS**

**REUMATOIDE:**  
 (Tècnica: Nefelometria)

Resultat: **<9** UI/ml (Valor normal: < 20 UI/ml)

Ciutat de Mallorca, 4 de juliol 2008

## AUTOIMMUNITAT SISTÈMICA

Responsable Secció: Dra. M<sup>a</sup> Rosa Julià

### **ANTICOSSOS ANTINUCLEARS**

(Tècnica: Immunofluorescència indirecta sobre cèl.lules Hep2)

ANA (Hep2). Resultat:	<b>POSITIUS A NIVELL MODERAT</b>
ANA (Hep2). Títol:	<b>1/160</b>
ANA (Hep2). Patró:	<b>PUNTETJAT</b>

NOTA:

Anti-ENA (-)  
Anti-DNA (-)

Detectam anticossos antinuclears per tècnica de cribatge. L'estudi d'especificitats ha estat negatiu. Aquest resultat pot esser degut a que els ANA corresponguin a especificitats poc freqüents, no estudiades en el nostre laboratori, o be que es tracti d'un fals positiu degut a una infecció o d'altre procés patològic.



**ANTICOSSOS ANTICITOPLASMA DE NEUTROFIL (ANCA)**

(Tècnica: Immunofluorescència indirecta sobre neutròfils humans)

ANCA. Resultat:

**POSITIUS**

ANCA. Patró:

**DETECTAM** ANTICOSSOS ANTI-CITOPLASMA DE NEUTRÒFIL AMB PATRÓ ATÍPIC (ANCA x). AQUESTS ANTICOSSOS NO SON ESPECÍFICS DE VASCULITIS SISTÈMICA I PODEN TROBAR-SE A DIFERENTS TRASTORNS INFLAMATORIS. LA PRESÈNCIA D'ANTICOSSOS ANTINUCLEARS O ANTICITOPLÀSMICS POT DONAR LLOC A FALSOS POSITIUS D'ANCA ATÍPICS.

ANCA. Títol:

>1/40



**Especificitat ANCA**

(Tècnica: ELISA)

Anticossos anti-mieloperoxidasa (MPO): **NEGATIUS**

UI/ml

(negatiu < 5 UI/ml, dubtós: 5-7 UI/ml, positiu > 7 UI/ml)

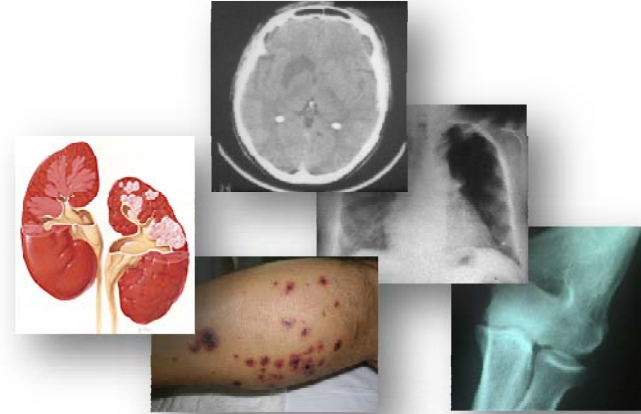
Anticossos anti-proteinasa 3 (PR3): **NEGATIUS**

UI/ml

(negatiu < 5 UI/ml, dubtós: 5-7 UI/ml, positiu > 7 UI/ml)

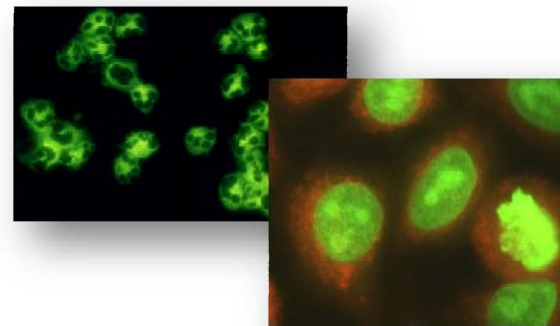
# DELS ANTICOSSOS A LA MALALTIA AUTOIMMUNE: ¿QUAN I A QUI DEMANAR?

El valor ANA+ està associat  
als símptomes clínics

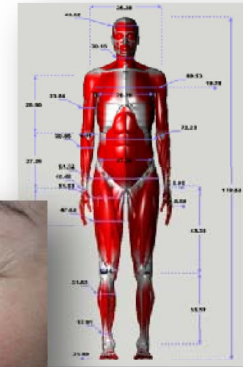


La sensibilitat i especificitat dels  
ANA depend de la població  
seleccionada

¿Quan i per què fer una  
determinació d'ANA?



Uveïtis  
Xerostomia/Xeroftalmia  
Aftes orals i/o genitals  
Lesions Cutànies  
Polimiàlgia Reumàtica  
Poliartritis  
Serositis  
Raynaud  
Síntomes Inespecífics  
FOD



Reactants fase aguda  
Hematologia

- .Leucopènia / linfopenia
- .Anèmia procés crònic
- .Anèmia hemolítica
- .Trombocitopènia|

Funció Renal / Sediment

Funció Hepàtica

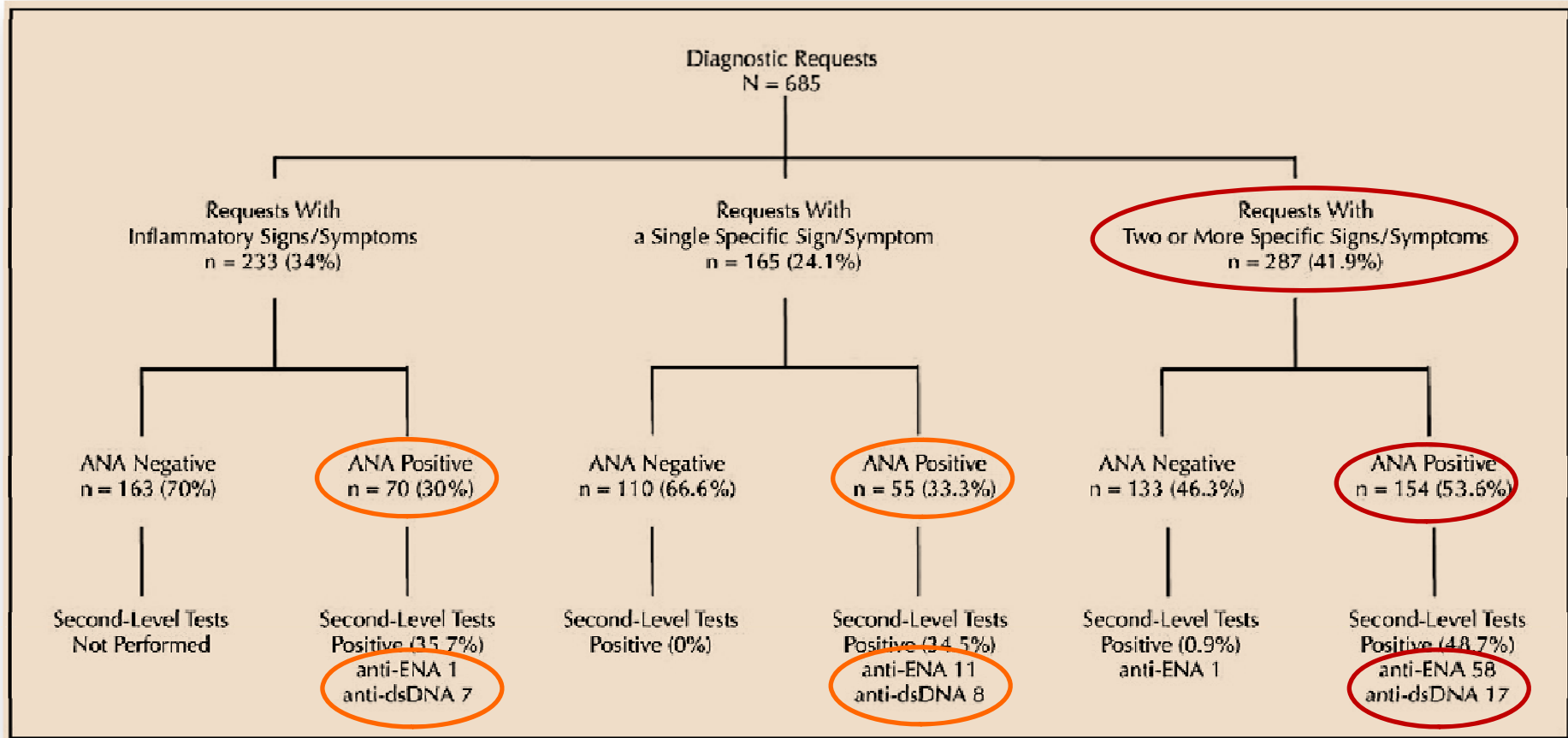
Hipergammaglob. policlonal





**Table 1. Frequency of Referred Symptoms and Signs  
in 685 Laboratory Requests**

Clinical Symptoms	No. (%)
Systemic inflammatory signs	218 (32)
Arthritis	229 (34)
Raynaud phenomenon	115 (17)
Typical Rash	86 (13)
Erythema	59 (9)
Xerostomia	49 (7.2)
Xerophthalmia	49 (7.2)
Photosensitivity	40 (6)
Proteinuria	34 (5)
Interstitial lung disease	21 (3)
Pleuritis/pericarditis	12 (1.7)
Leukopenia	8 (1.1)
Oral ulcers	8 (1.1)
Psychosis	7 (1)
Thrombocytopenia	7 (1.0)
Hemolytic anemia	5 (0.7)
Elevated serum CK*	4 (0.6)
Cellular casts	3 (0.4)
Lymphopenia	2 (0.3)



# DELS ANTICOSSOS A LA MALALTIA AUTOIMMUNE: ¿QUÈ DEMANAR?

- **Estudi de Cribratge**

## ANTICOSSOS ANTINUCLEARS

- . Anti-Histones
- . Anti-DNA
- . Anti-Cromatina
- . Anti-ENA
  - anti-Ro (SSA)
  - anti-La (SSB)
  - anti-U<sub>1</sub>RNP
  - anti-Sm
  - anti-topoisomerasa I (Scl-70)
  - anti-Jo1
- . Anti-Centròmer
- . Anti-U<sub>3</sub>RNP
- . Anti-Pm-Scl

## ANTICOSSOS ANTICITOPLASMA NEUTRÒFIL

- . Anti-Proteinasa 3 (PR3)
- . Anti-Mieloperoxidasa (MPO)

## ANTICOSSOS ANTIFOSFOLIPÍDICS

- . Anticoagulant Lúpic
- . Anticardiolipina (IgG, IgM)
- . Anti-Cofactor (B<sub>2</sub>GPI)

## Anticossos Anticitrulinas

## Anticossos Antifilagrina

## Anticossos Anti-RA-33

## Anticossos Anticèl·lules Endotelials

## Factor Reumatoide

## Complement

## Crioglobulines

## ANTICOSSOS ANTINUCLEARS

- . Anti-Histones
- . Anti-DNA
- . Anti-Cromatina
- . Anti-ENA
  - anti-Ro (SSA)
  - anti-La (SSB)
  - anti-U<sub>1</sub>RNP
  - anti-Sm
  - anti-topoisomerasa I (Scl-70)
  - anti-Jo1
- . Anti-Centròmer
- . Anti-U<sub>3</sub>RNP
- . Anti-Pm-Scl

## ANTICOSSOS ANTICITOPLASMA NEUTRÒFIL

- . Anti-Proteinasa 3 (PR3)
- . Anti-Mieloperoxidasa (MPO)

## ANTICOSSOS ANTIFOSFOLIPÍDICS

- . Anticoagulant Lúpic
- . Anticardiolipina (IgG, IgM)
- . Anti-Cofactor (B<sub>2</sub>GPI)

Anticossos Anticitrulinas

Anticossos Antifilagrina

Anticossos Anti-RA-33

Anticossos Anticèl·lules Endotelials

Factor Reumatoide

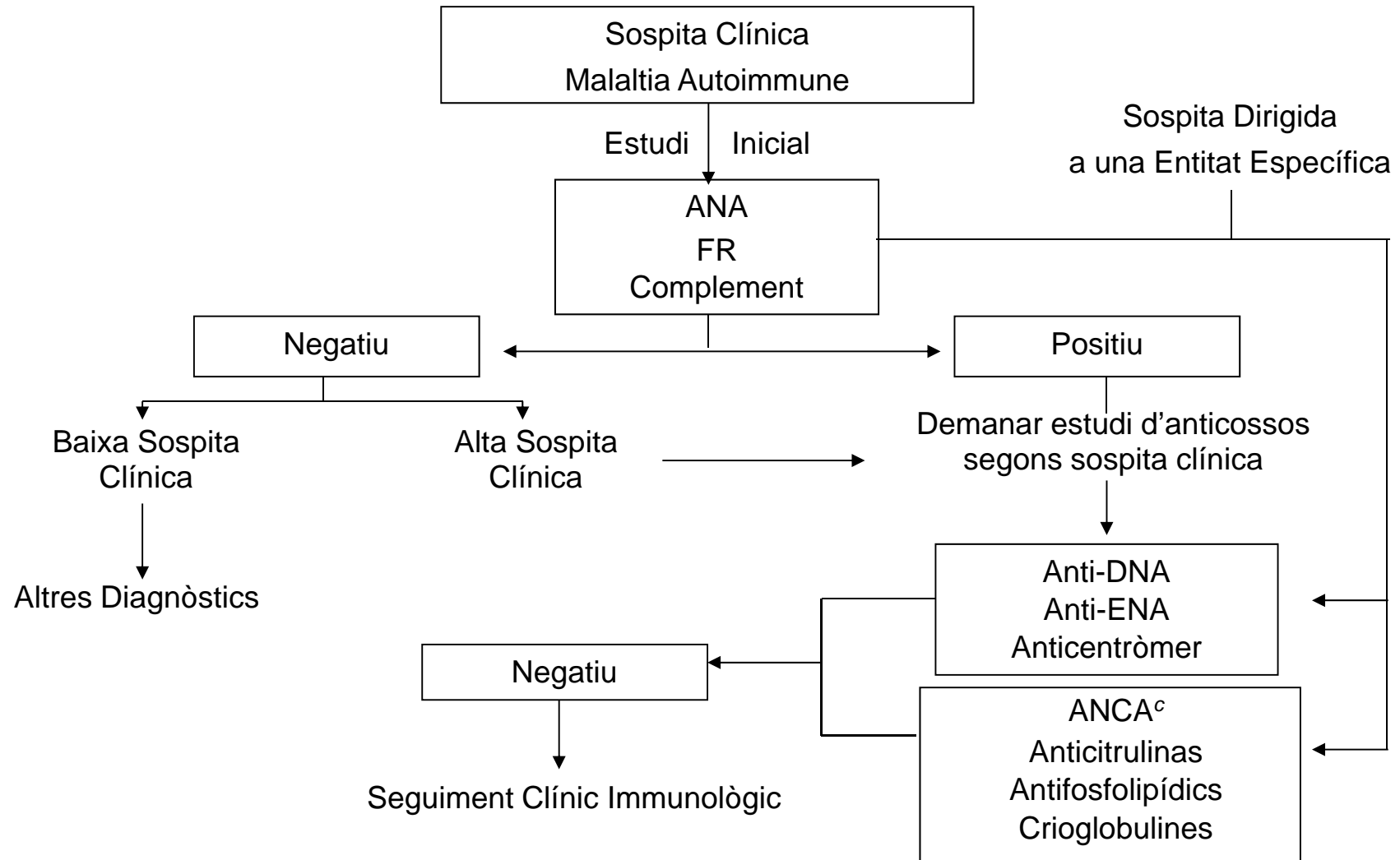
Complement

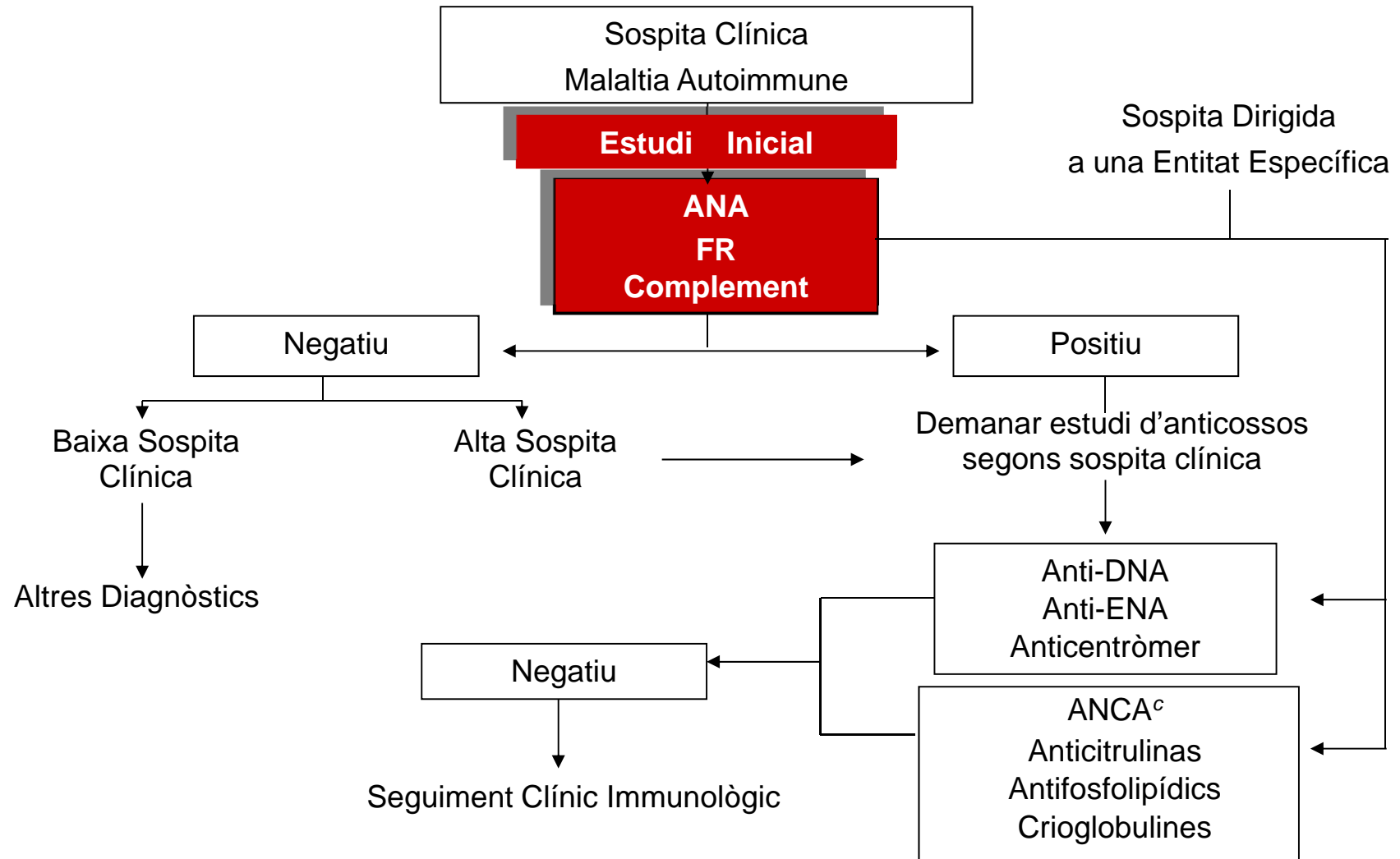
Crioglobulines

ANA

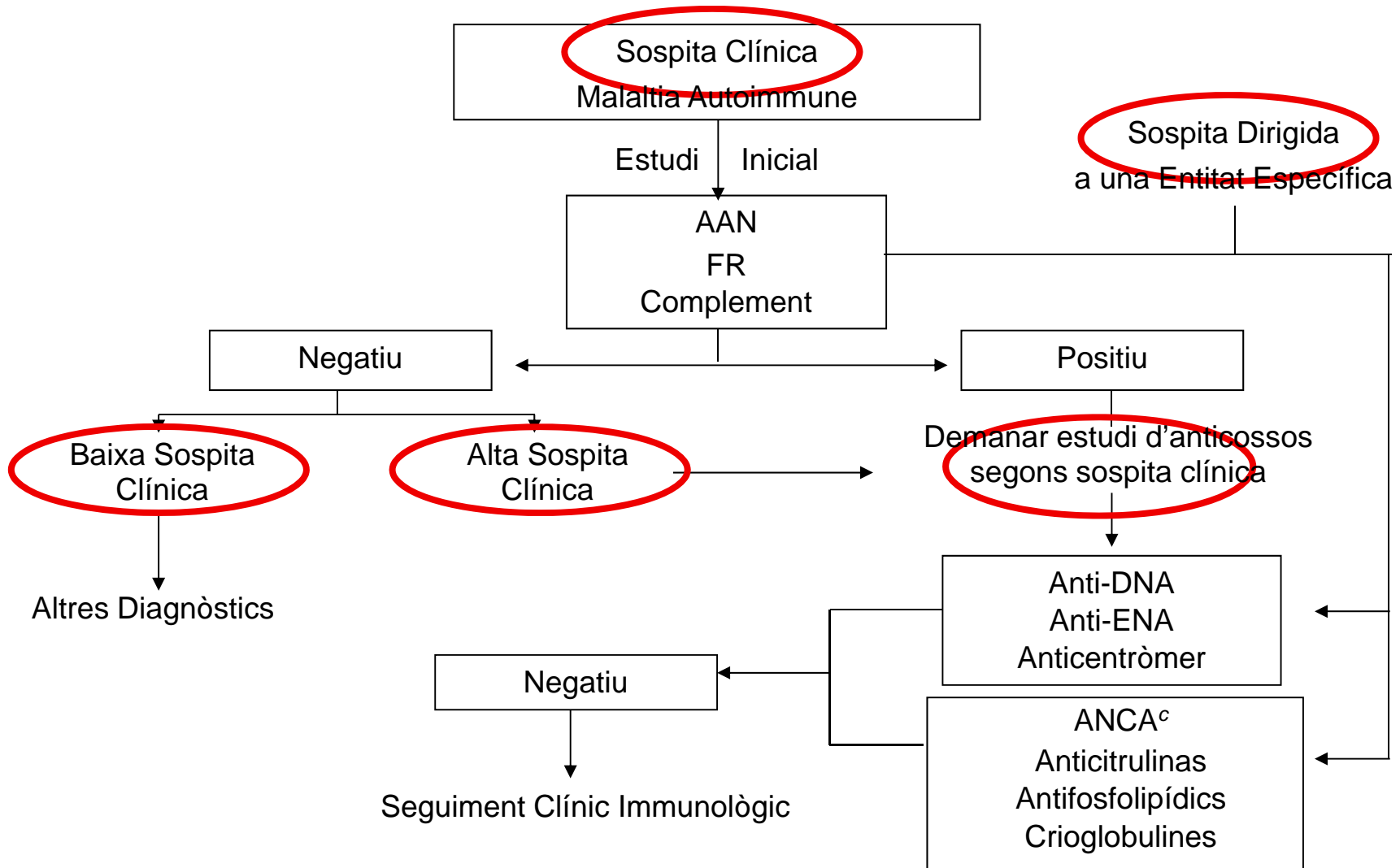
Factor Reumatoide

Complement



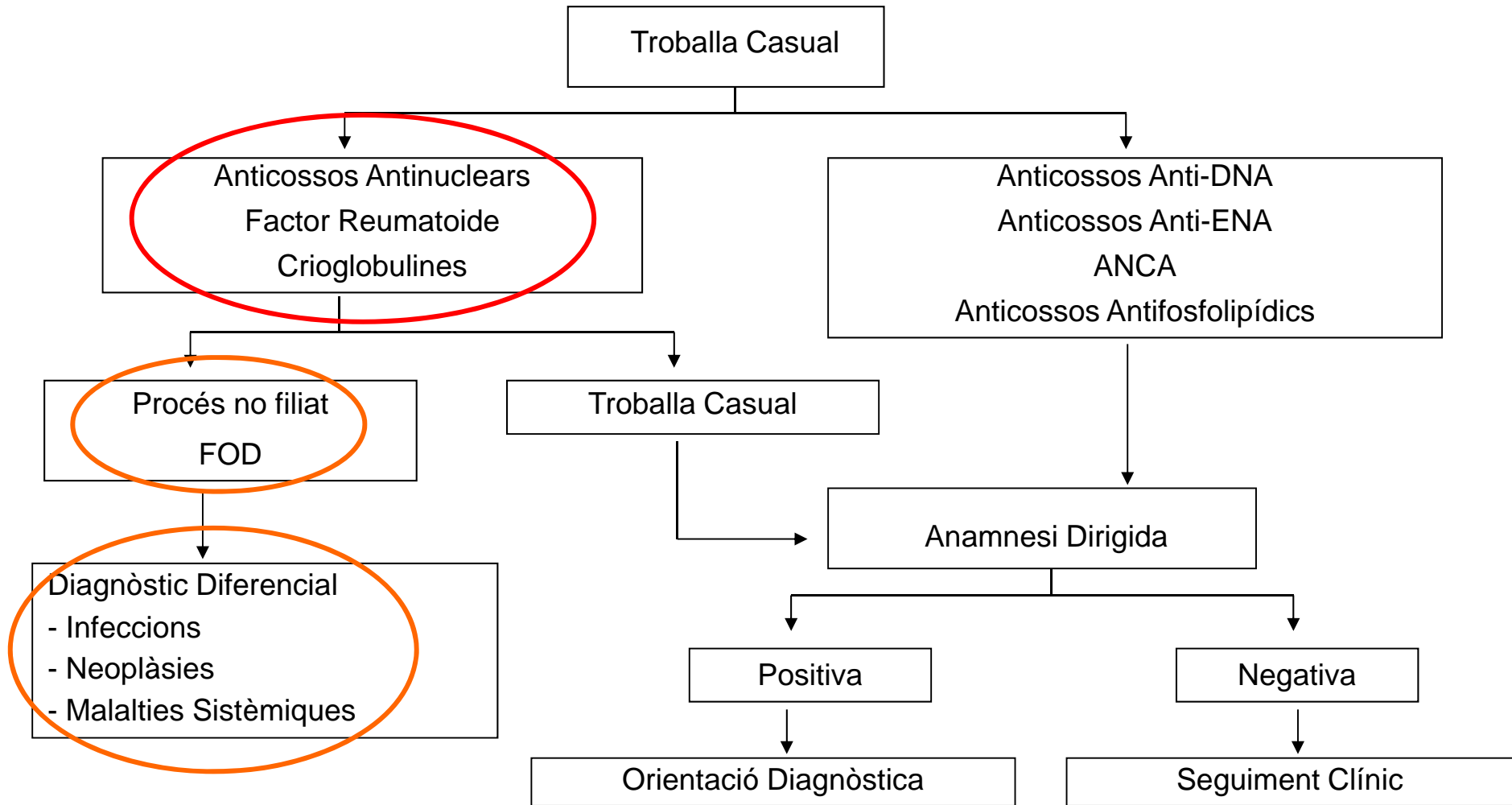


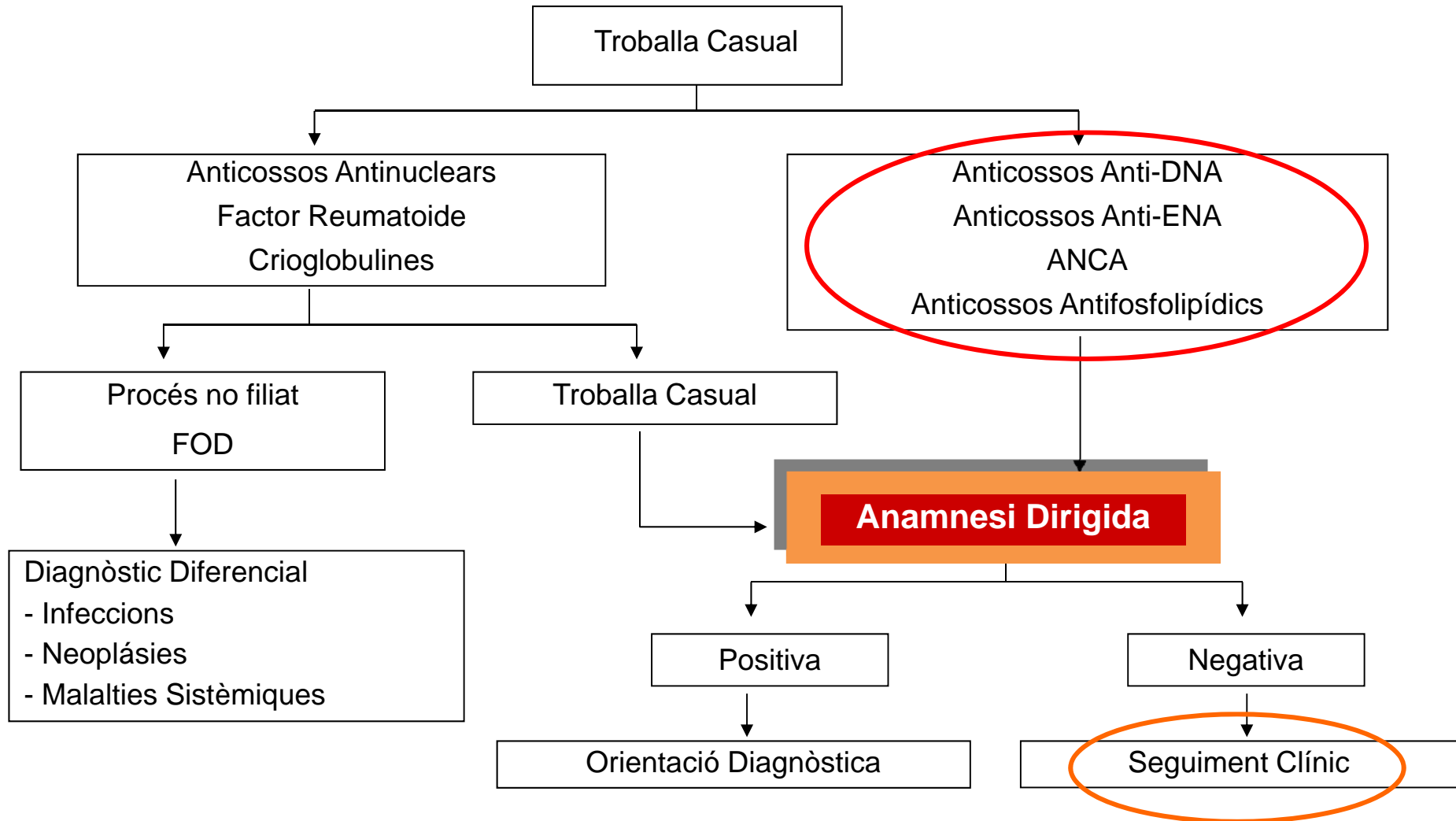




## TENIM DOS ESCENARIS BEN DIFERENTS DAVANT LA PRESÈNCIA D'UN RESULTAT POSITIU:

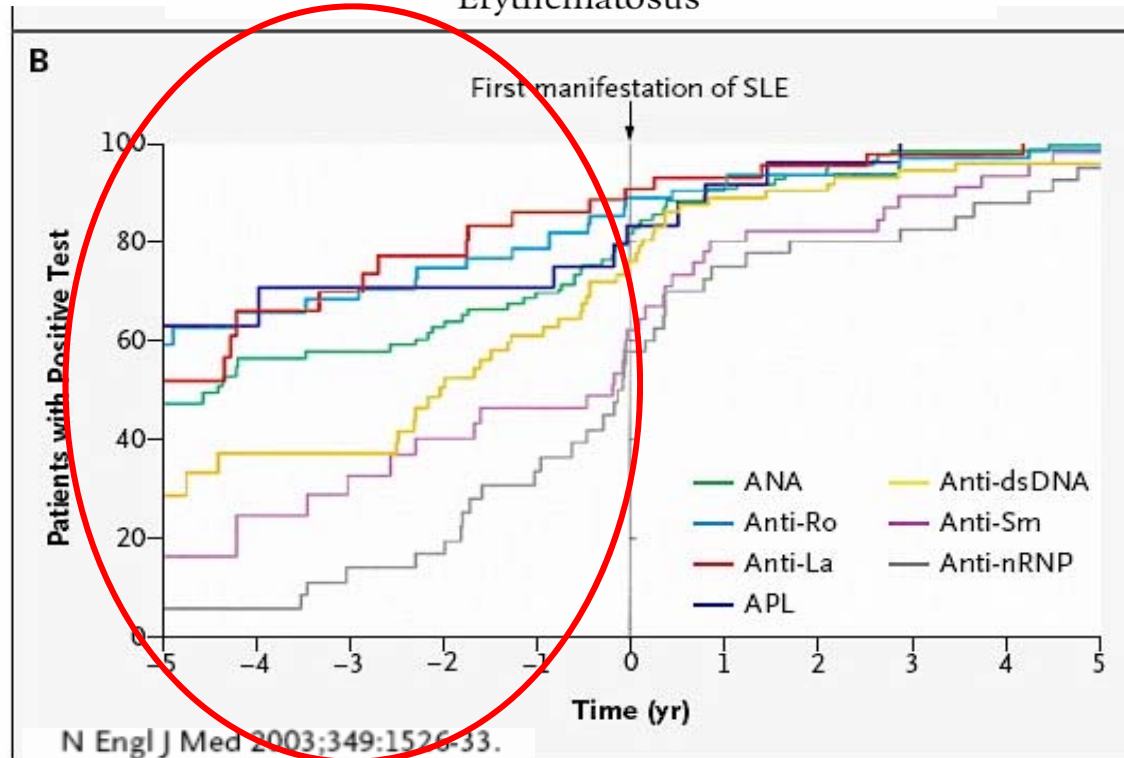
1. HA ESTAT UNA TROBALLA (?).....
2. TENIEM UNA SOSPITA CLÍNICA PRÈVIA





# ¿QUINA ÉS L'EVOLUCIÓ MÉS PROBABLE?

Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus



## ¿TENEN AQUESTS AUTOANTICOSSOS UN VALOR PREDICTIU I PRONÒSTIC?

- Estudi dirigit o de sospita

La presència d'anticossos poden implicar:

- Probabilitat o Diagnòstic
- Pronòstic
- Accions

Anti-Ro, anti-La  
Anti-DNAds  
Anti-Sm

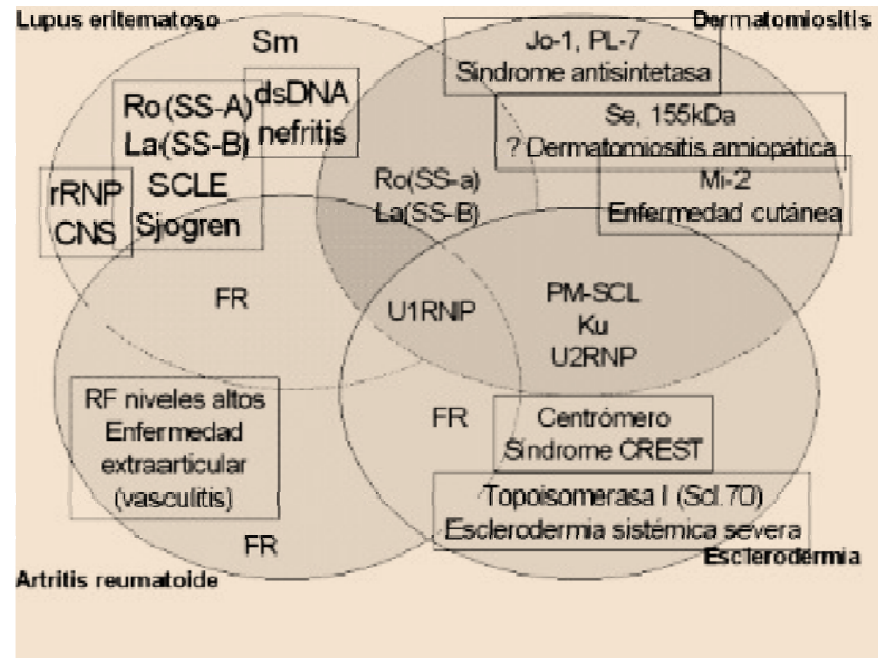
Anti-DNAds  
ANCAs  
Anti-citrulines

Antifosfolípidics

- AL
- ACL, Cofactor

1. Artritis Reumatoide	Anti-PCC (Anticitrulinas)
1. Síndrome de Sjögren	ENA (Ro, La)
3. Lupus Eritematoso Sistémico	Anti-DNA, ENA (Ro, La, RNP, Sm)
4. Esclerodermia	ENA (RNP, Scl70), Anti-Centrómero
5. Dermato/Polimiositis	ENA (Jo-1)
6. Overlap/Enf. Mixta Tej. Con	ENA (Ro, La, RNP, Sm, Jo-1), Anti-Centrómero





<i>Marcador</i>	<i>Clínica relacionada</i>	<i>Procesos asociados</i>
Anti-Histonas (H2A-2B) Anti-DNAs / Anti-Cromatina Anti-Sm	Nefropatía lúpica Actividad lúpica Úlceras orales Miositis	Lupus Inducido por fármacos Lupus Eritematoso Sistémico
Anti-U <sub>1</sub> RNP	Fenómeno de Raynaud Hipertensión Pulmonar	Lupus Eritematoso Sistémico Overlap (LES + SCL)
Anti-Ro /Anti-La Anti-Ro	Síndrome seco Fotosensibilidad Lupus neonatal Bloqueo cardíaco fetal	Síndrome de Sjögren (1º o 2º) Lupus cutáneo subagudo Madres neonatos con lupus

<i>Marcador</i>	<i>Clínica relacionada</i>	<i>Procesos asociados</i>
Anti-Scl-70	Lesión cutánea difusa Fibrosis Pulmonar	Esclerodermia (forma difusa)
Anticentrómero	Esclerodactilia Hipertensión Pulmonar	Esclerodermia (forma local)
Anti-U <sub>3</sub> RNP Anti-RNA polim III Anti-PM-Scl	Hipertensión Pulmonar Crisis Renal Raynaud + Neumopatía	Esclerodermia (forma difusa) Esclerodermia Overlap (SCL + Miopatía)
Anti-Jo-1	Fenómeno Raynaud Neumopatía Intersticial Artritis	Dermatomiositis (Síndrome Antisintetasa)

<i>Marcador</i>	<i>Clínica relacionada</i>	<i>Procesos asociados</i>
ANCAs	Hemorragia Pulmonar GMN Necrosante GMN Rápidamente Progr. Vasculitis cutánea	Granulomatosis Wegener Poliangeitis Microscópica
ACL (+anti-B <sub>2</sub> GPI) AL (+anti- B <sub>2</sub> GPI)	Fenómenos trombóticos Abortos y muerte fetal Pre-eclampsia, RNBP Trombopenia idiopática Livedo reticularis Valvulopatías idiopáticas	Síndrome Antifosfolipídico

## HI HAN ALTRES ANTICOSSOS....

Anti-Mi2

Anti-SRP

Anti-PL7, PL12, EJ

Anti-155 kD

Anti-MDA5

Anti-Nucleosoma

Anti-C1q

Anti-P ribosomal

Anti dominio I-B<sub>2</sub>GPI

Anti-PS / PT

Dermatomiositis Clàssica

Miopaties Necrotitzants

Síndrome Antisintetasa

Dermatomiositis Paraneoplàsica

DM Amiopàtica amb MPI

Nefritis Lúpica

Nefritis Lúpica, Vasculitis

Afectació SNC en el Lupus

Síndrome Antifosfolipídic

Síndrome Antifosfolipídic

<i>Paràmetre</i>	<i>Freqüència</i>	<i>Especificitat (anti-DNA, ENA,...)</i>	<i>Valor predictiu</i>
ANA+	Mantinguts	+	Alt
ANA+	Mantinguts	-	?
ANA+	Intermitents	-	Baix

<i>Paràmetre</i>	<i>Freqüència</i>	<i>Especificitat (anti-DNA, ENA,...)</i>	<i>Valor predictiu</i>
ANA+	Mantinguts	+	Alt
ANA+	Mantinguts	-	?
ANA+	Intermitents	-	Baix

- .Poliartritis Crónica Seronegativa
- .Oligoartritis y Poliartritis en fase inicial
- .Formas Atípicas de Artritis Reumatoide
- .Reumatismo Palindrómico

ANTI-PCC  
(Anticitrulinas)

- .Vasculitis con afectación. Renal y/o pulmonar<sup>(\*)</sup>
- .Hemorragia pulmonar idiopática<sup>(\*)</sup>
- .Glomerulonefritis necrotizante o idiopática<sup>(\*)</sup>
- .Vasculitis cutánea con afect. Sistémica
- .Otitis y/o sinusitis crónicas recidivantes

ANCA  
añadir <sup>(\*)</sup>Anti-MB Glomerular



Dona de 40 anys, diagnosticada de lupus eritematós sistèmic fa 8 anys, arran de poliartritis, aftes, fotosensibilitat, eritema malar i uns ANA (+) amb anti-Ro (+) i anti-Sm (+). Resta autoanticossos inclosos antifosfolípidos negatius.  
Acudeix a control rutinari.

Laboratori: Linfopenia 1.100. Resta Normal  
Immunologia: Anti-DNA (+) 240 u/L (n<10)  
Complement C3 y C4 normals  
Antifosfolipídics negatius



**¿Quina seria l'estratègia més adequada a seguir en aquesta pacient, davant el desenvolupament d'anticossos anti-DNA?**

- A) Augmentar i /o administrar prednisona, ja que es tracta d'un LES amb activitat
- B) Mantenir el tractament, incrementar els controls i vigilar la funció renal
- C) Assegurar que pren un immunosupressor o afegir un en cas contrari

SEGUIMENT Paràmetres SENSE UTILIDAD	SEGUIMENT Paràmetres ÚTILS
Anticossos Antinuclears Factor Reumatoide Anticossos anti-ENA Anticossos Anticentrómero Anticossos Antifosfolipídics ¿ANCA?	Anticossos Anti-DNAds Anticossos Anti-Cromatina Complement (fraccions C <sub>3</sub> y C <sub>4</sub> ) Crioglobulines VSG Proteïna C-Reactiva Hemograma (citopènies) Funció Renal

DNA (N) + Complement (N) Tranquil·litat

DNA (↑) + Complement (N) Alerta

DNA (N) + Complement (↓) Alerta

DNA (↑) + Complement (↓) Perill

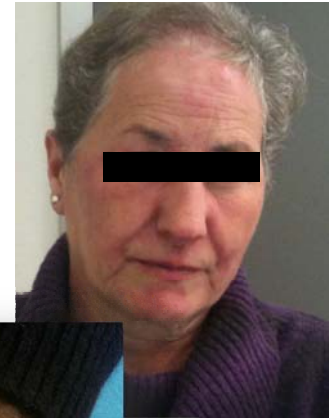
Dona de 56 anys.  
Dos mesos abans desenvolupa lesions cutànies  
en àrea facial, coll, escot i mans. S'associa tos  
seca i dispnea d'esforç.



Laboratori: Normal  
Immunologia: ANA (-), FR (-)  
complement N



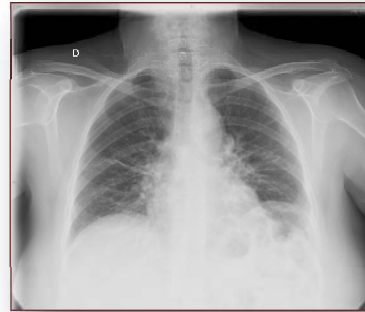
Dona de 56 anys.  
Dos mesos abans desenvolupa lesions cutànies  
en àrea facial, coll, escot i mans. S'associa tos  
seca i dispnea d'esforç.



Dona de 56 anys.  
Dos mesos abans desenvolupa lesions cutànies  
en àrea facial, coll, escot i mans. S'associa tos  
seca i dispnea d'esforç.



Laboratori: Normal  
Immunologia: ANA (-), FR (-)  
complement N



¿Quina seria en aquest cas la lectura més correcta dels  
resultats del laboratori i de la immunologia?



- A) Es descarten les Malalties Autoimmunes com a causa del quadre clínic
- B) Hem de demanar la determinació de ANCA i Crioglobulines
- C) Els ANA (-) no descarten la presència d'especificitats anti-Ro i / o anti-Jo1

Dona c  
Dos m  
en àrea  
seca i

Labora  
Immun  
comple

Responsable Secció: Dra. Nª Rosa Julià

**ANTICOSSOS ANTINUCLEARS**

(Tècnica: Immunofluorescència indirecta sobre cèl·lules Hep2)

ANA (Hep2). Resultat:

**NEGATIUS**

NOTA:

Actualment el cribatge d'anticossos Antinuclears (ANA) sobre cèl·lules Hep2 es fa a títol 1/160. Un resultat negatiu no exclou positivitat a títols inferiors (que poden trobar-se en un percentatge important d'individus sans).

Si hi ha alta sospita de malaltia autoimmunitària sistemica es pot sol·licitar, en una nova extracció, estudi d'especificitats d'ANA, adjuntant orientació diagnòstica. Aquestes s'estudiaran independentment del resultat d'cribatge.

**ANTICOSSOS ANTI-ENA**

Anti-ENA (Tècnica Blotting):

**POSITIUS**

Anti-SSA/Ro (Blotting):

**POSITIUS (BANDA DE 52 KD)**

Anti-SSB (Blotting):

**NEGATIUS**

Anti-Sm (Blotting):

**NEGATIUS**

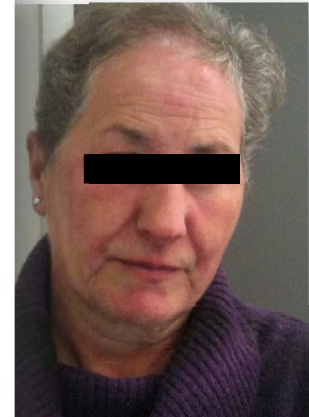
Anti-RNP (Blotting):

**NEGATIUS**

**ANTICOSSOS ANTI-SINTETASES**

Anti Jo-1 (Tècnica Blotting):

**POSITIU**



## PROCESSOS AUTOIMMUNES SISTÈMICS que poden cursar amb ANTICOSSOS ANTINUCLARES (ANA) NEGATIUS

**RO+**

LES cutani subagut

LES neonatal

LES de Inici >50 anys

Síndrome de Sjögren

**JO1+**

Dermatomiositis

Vasculitis

Sarcoidosi





SOCIETAT  
CATALANOBALEAR  
MEDICINA INTERNA

# XV Congrés de la Societat CatalanoBalear de Medicina Interna

25 d'octubre de 2013

**Barcelona**

Auditori de l'Acadèmia



L'Acadèmia

# MARCADORS i DIAGNÒSTIC en MALALTIA AUTOIMMUNE

Dr. Lucio Pallarés Ferreres  
Unitat Malalties Autoimmunes Sistèmiques  
Servei de Medicina Interna  
Hospital Universitari Son Espases  
Palma. Mallorca