

EDITORIALES

Enfermedades renales y anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilos (ANCA)

A. Ortiz y J. Egido

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.

Los anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) fueron descritos en 1982. Desde entonces se han publicado numerosos artículos en relación con su valor en el diagnóstico y seguimiento de vasculitis, así como su posible papel patogénico (revisiones en referencias 1-5). En noviembre de 1990 se celebró en Washington el 3.º Taller Internacional sobre los ANCA, al que tuvimos la oportunidad de asistir. La finalidad de este texto es resumir, con una mirada crítica los últimos avances en este campo, así como hacer una llamada para el establecimiento de un centro de referencia español para el estudio serológico de vasculitis y glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP).

Perspectiva histórica

En 1982, Davies y cols. describieron ocho pacientes con datos clínicos de vasculitis, evidenciada serológica de infección por arbovirus y glomerulonefritis necrotizante. Mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) detectaron anticuerpos circulantes frente al citoplasma de neutrófilos de individuos normales⁶. En 1984 y 1985, otros autores confirmaron estos hallazgos y sugirieron una gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad de Wegener, así como la oscilación del título de anticuerpos con la actividad de la vasculitis⁷⁻⁹. Posteriormente se ha descrito la presencia de ANCA en la GNRP idiopática^{10,11}, la poliarteritis microscópica^{12,13} y algunos casos de otras vasculitis: Churg-Strauss^{14,15}, púrpura de Schönlein-Henoch^{16,17} y enfermedad de Kawasaki¹⁸, además de en varias colagenosis^{10,19-21} y en la enfermedad in-

flamatoria intestinal crónica^{22,23}. En 1988 se diferenciaron los patrones clásico o citoplasmático (cANCA) y perinuclear (pANCA)¹⁰. Esta nomenclatura fue aceptada en el 2.º Taller Internacional sobre ANCA²⁵. Previamente, en 1964, se habían descrito los anticuerpos antinucleares específicos para el núcleo de granulocitos (GS-ANA), con un patrón de inmunofluorescencia indirecta, empleando neutrófilos fijados en etanol, similar a los pANCA^{25,26}. La relación entre GS-ANA y pANCA es todavía confusa, aunque en algunos casos podría tratarse del mismo fenómeno²⁷. En los últimos tres años han sido identificados diversos antígenos reconocidos por ambos tipos de ANCA^{10,28-36}, y en 1990 surgieron las primeras comunicaciones sobre el posible papel patogénico de estos anticuerpos³⁷⁻⁴¹.

Naturaleza del anticuerpo

Los ANCA de la clase IgG fueron los primeros descritos y son los más frecuentes⁶⁻¹⁴. Recientemente también se han identificado ANCA de la clase IgM en la enfermedad de Kawasaki¹⁸ y en una forma de GNRP asociada a hemorragia pulmonar⁴², y de la clase IgA en la púrpura de Schönlein-Henoch, pero no en la nefropatía IgA^{16,17}. En la actualidad apenas existe información sobre la importancia de las distintas subclases o de determinados idiotipos de estos anticuerpos, pero hay datos que sugieren que los ANCA IgA de la púrpura de Schönlein-Henoch podrían ser IgA polimérica¹⁶, y evidencia preliminar de la diferente patogenidad de las subclases de IgG⁴³.

Originalmente los ANCA fueron identificados por inmunofluorescencia indirecta empleando como sustrato neutrófilos fijados en etanol⁸. Este método fue estandarizado en el Primer Taller Internacional sobre ANCA celebrando en 1988⁴⁴. El patrón de inmunofluorescencia granular en el citoplasma de neutrófilos, monocitos y las líneas celulares HL-60 (promielocítica)⁴⁵ y U-937 (monocitaria)⁴⁶ se denomina cANCA. Debido a la ausencia de especificidad por los neutrófilos, algunos autores prefieren el término anticuerpos anticitoplasma o ACPA⁴⁷. Los ANCA no reconocen a eosinófilos, linfocitos ni macrófagos maduros. Aunque existen varios antígenos que reaccionan con los ANCA, todos ellos están localizados en los gránulos primarios o azurofilos de los neutrófilos y de los lisosomas de los monocitos⁴⁷⁻⁴⁸ y, en pequeña cantidad,

Glosario. IFI: inmunofluorescencia indirecta; ANCA: anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilos; cANCA: ANCA con patrón de inmunofluorescencia citoplasmático clásico; pANCA: ANCA con patrón de inmunofluorescencia perinuclear; GS-ANA: anticuerpos antinucleares específicos de los granulocitos; GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva; PAN: panarteritis nodosa; MBG: membrana basal glomerular; MPO: mieloperoxidasa; PR3: proteinasa 3; AGP7: proteína de los gránulos azurófilos 7; CAP57: proteína catiónica de 57 kD.

Correspondencia:

Dr. J. Egido
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avenida de Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

en la membrana celular⁴⁷. El patrón nuclear o perinuclear (pANCA)¹⁰ es un artefacto resultante de la desecación de las células, que origina un aumento de la permeabilidad de las membranas celulares y redistribución de las proteínas básicas de los gránulos, que se ven atraídas por las cargas negativas del núcleo. Este fenómeno se observa tras la fijación de los neutrófilos en etanol, pero no cuando se emplea un fijador que facilita la producción de enlaces cruzados, como el formol⁴⁵. En estas condiciones, tanto los pANCA como los cANCA tienen un patrón difuso de inmunofluorescencia granular citoplasmática⁴⁵.

En una segunda etapa, varios grupos de investigadores han intentado identificar las proteínas que reaccionan con los ANCA mediante técnicas de ELISA, RIA y Western-blot. Como sustrato han empleado fracciones celulares de neutrófilos y proteínas purificadas. También ha sido posible inhibir la inmunofluorescencia mediante anticuerpos monoclonales frente a las proteínas en cuestión. Estudios subsiguientes han confirmado la heterogeneidad de los ANCA (tabla I)³⁴, si bien más del 75 % de los cANCA reconocen una proteína de los gránulos alfa de 29 kD, que es una serina proteinasa, también llamada proteinasa 3, mieloblastina o proteína de los gránulos azurófilos 7 (AGP 7)^{28-31, 49}, y el 90 % de los pANCA asociados a vasculitis reaccionan con la mieloperoxidasa^{10, 49, 50}. Las diferentes técnicas con fase sólida todavía no están adecuadamente estandarizadas.

Capacidad patogénica de los ANCA

Existen estudios *in vitro* que han explorado la capacidad patogénica de los ANCA³⁷⁻⁴¹. Asimismo datos preliminares no publicados sugieren que pueden inducir vasculitis en animales de experimentación⁴ (tabla II).

En condiciones basales⁴⁷ y, sobre todo, tras ser activados por citoquinas, los neutrófilos expresan en la superficie celular diversas proteínas de los gránulos, incluyendo la mieloperoxidasa y la PR3^{4, 51}. Los neutrófilos en reposo, y de forma más llamativa una vez activados con citoquinas, liberan metabolitos reactivos del oxígeno y las enzimas líticas de sus gránulos³⁷ al ser incubados con pANCA, o aANCA, y pueden lisar células endoteliales *in vitro*³⁸. El grupo de Cambridge ha mostrado que fragmentos F(ab')₂ de ANCA son capaces de estimular la quimio-

Tabla II. Capacidad patogénica de los ANCA

Activación de neutrófilos:
Liberación de radicales de oxígeno ³⁷ .
Degranulación ³⁷ .
Citotoxicidad para células endoteliales ³⁹ .
Quimioluminiscencia ³⁹ .
Modulación de proteína quinasa C ⁴⁰ .
Interacción con proteínas extracelulares:
¿Modulación de acción antiinflamatoria de MPO? ^{4, 41} .
Interferencia con actividad enzimática de PR3 ³¹ .
¿Proteínas catiónicas fijadas en MBC? ^{53, 55} .
Reacción cruzada con antígenos de células glomerulares ⁵⁴ .
Participación de linfocitos T ^{59, 60} .
¿Modelos de vasculitis <i>in vivo</i> ? ⁴ .

luminiscencia, probablemente mediada por mieloperoxidasa³⁹, y de modular la transducción de señales por la proteína quinasa C en neutrófilos no preactivados⁴⁰, e influir así en su activación y en el daño tisular. La mayor afinidad del anticuerpo por la célula previamente activada es similar al mecanismo propuesto para los anticuerpos antiendotelio de la enfermedad de Kawasaki, que reconocen fundamentalmente antígenos de membrana expresados por las células endoteliales tras ser activadas por citoquinas⁵². Las vasculitis frecuentemente se asocian con infecciones que podrían activar el endotelio y los neutrófilos y hacerlos sensibles a los anticuerpos²⁰.

Parece menos probable que los ANCA interactúen con la PR3 o la mieloperoxidasa extracelular, protegiéndolas de la inactivación o interfiriendo con su acción. Hasta ahora no se ha demostrado que el complejo con los ANCA proteja a la PR3 de la degradación por enzimas proteolíticas⁵³. Por otra parte, si bien algunos ANCA podrían interferir con la funcionalidad de la PR3³¹, esto no se ha demostrado con la mieloperoxidasa⁴¹.

Finalmente, los ANCA podrían reconocer también antígenos de células endoteliales y epiteliales glomerulares⁵⁴, y dañarlas directamente. Jayne y cols. han eluido los anticuerpos depositados en glomérulos de dos pacientes con ANCA circulantes y han obtenido ANCA de la misma clase de inmunoglobulina que la presente en suero⁴². Los ANCA también podrían reconocer proteínas catiónicas de los neutrófilos unidas a la membrana basal glomerular, aunque esto no ha sido demostrado en biopsias renales⁵⁵.

El tratamiento con altas dosis de inmunoglobulinas es eficaz en la enfermedad de Kawasaki, una entidad que puede cursar con ANCA⁵⁶. Más recientemente ha sido empleado también en un reducido número de pacientes con otras vasculitis y ANCA, obteniéndose una mejoría clínica y una disminución de los títulos de ANCA, que podría estar en relación con una modulación idiotipo-antidiotipo⁵⁷. Todo ello sugiere un papel patogénico para los ANCA, aunque no podemos olvidar que estos mismos autores encontraron anticuerpos frente al endotelio, diferentes a los ANCA, en el 52-83 % de sus pacientes con ANCA^{46, 58} y que los anticuerpos antiendotelio también se

Tabla I. Antígenos reconocidos por los ANCA

Patrón IFI		
Formol	Etanol	Proteína
ANCA	cANCA	PR3, 29 kD, mieloblastina, AGP7 ^{10, 28-31} , CAP57 ³² .
ANCA	pANCA	MPO ^{10, 34} , Elastasa ^{33, 34} , Lactoferrina ^{35, 49} , Otras ⁴⁹ .

relacionaron con la actividad de la vasculitis y el título de ANCA⁵⁸. Otros investigadores han confirmado la frecuente presencia de diferentes autoanticuerpos en las vasculitis tipo Wegener y poliarteritis microscópica³⁴.

Los linfocitos T pueden estar implicados en la patogenia de GNRP y vasculitis. Mediante técnicas de inmunohistoquímica se pueden observar linfocitos T en las lesiones inflamatorias de vasos e intersticio. En animales de laboratorio, los linfocitos T son capaces de originar GNRP⁵³. Finalmente, se ha descrito la resolución de un caso de vasculitis tras el tratamiento con los anticuerpos monoclonales anti-CDw52 y anti-CD4, dirigidos frente a linfocitos T⁵³. Pese a todo esto existen pocos estudios sobre la relación entre linfocitos T y ANCA. En dos de ellos, los linfocitos T de pacientes con ANCA positivos tuvieron una respuesta proliferativa tras ser expuestos a antígenos reconocidos por los ANCA^{59, 60}.

Enfermedades renales con ANCA

Los ANCA han sido asociados con vasculitis de pequeños y medianos vasos y con GNRP paucimunes^{6-20, 49, 61-74}. Con menos frecuencia pueden ser encontrados en colagenosis^{10, 19-21} y en las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas^{22, 23, 49} (tabla III). Los cANCA son altamente específicos para vasculitis tipo Wegener, poliarteritis microscópica y GNRP. Recopilando datos de varios estudios encontramos tres falsos positivos entre casi 3.000 controles sanos y pacientes con otras enfermedades, incluyendo algunos con otros tipos de vasculitis, colagenosis y enfermedad inflamatoria intestinal^{8, 19, 49, 61}. Los pANCA, sin embargo, pueden existir en otras enfermedades^{10, 49}. La prevalencia en la población general y entre pacientes no afectados de vasculitis ni GNRP ha oscilado entre 0 y 3,5 %, dependiendo de los métodos empleados y del estudio de cANCA y/o pANCA^{8, 9, 49}. Aunque se había sugerido que el patrón cANCA era indicativo de Wegener y el pANCA de poliarteritis microscópica/GNRP, los dos patrones pueden ser vistos en todas estas entidades^{10, 50, 63, 68}, aunque el pANCA es más frecuente en la enfermedad limitada a los riñones^{20, 50}.

La primera vasculitis asociada de una manera firme con los ANCA fue la granulomatosis de Wegener, en 1985⁸.

Tabla III. Prevalencia de ANCA

	cANCA	pANCA
Alta (>70 %)	Wegener Poliarteritis microscópica	RPGN paucimune Enf. de Kawasaki
Media (20-70 %)		Churg-Strauss Colitis ulcerosa
Baja (<20 %)		Lupus eritematoso PAN clásica Schönlein-Henoch Enf. de Crohn

La sensibilidad y especificidad de los cANCA para el diagnóstico de Wegener sistémica activa (en algún estudio se ha incluido en el mismo grupo la poliarteritis microscópica) han sido estimadas por encima del 90 % cuando se emplea un RIA¹⁹, ELISA para la proteína de 29 kD⁵⁰ o IFI^{62, 64}. El patrón citoplasmático de los ANCA es característico del Wegener, aunque la sensibilidad y especificidad para la distinción de esta y otras vasculitis depende, en gran parte de la definición de Wegener que se aplica⁴. Los anticuerpos suelen reconocer la proteínaasa 3²⁸⁻³². La presencia y el título de ANCA varía con la actividad de la vasculitis^{8, 9, 12, 19, 62-66}; disminuye habitualmente con el tratamiento efectivo, y pueden negativizarse, aunque no siempre lo hace, en el paciente en remisión^{6, 8, 61-64}. A diferencia de la proteína C reactiva, no aumenta apenas con enfermedades intercurrentes⁶⁵. Las formas localizadas son seropositivas con menos frecuencia^{61, 62}. En un estudio prospectivo la elevación del título de cANCA, por IFI, predijo la reactivación de la vasculitis⁶⁴, y el tratamiento con inmunosupresores de pacientes con incremento del título de ANCA, aun sin clínica, evitó la recidiva clínica y disminuyó la necesidad de inmunosupresión⁷². En la forma microscópica de la poliarteritis son frecuentes los ANCA, y el patrón puede ser pANCA o cANCA^{12, 13, 19, 36, 63, 65, 66}. La poliarteritis nodosa clásica también puede ser ANCA positiva, dependiendo, en parte, de los criterios diagnósticos^{5, 74}.

Existe menos información sobre los ANCA en otras vasculitis. El síndrome de Churg-Strauss también se asocia con ANCA en la fase activa. Veintinueve de 52 pacientes recogidos por diversos autores tenían ANCA, habitualmente pANCA con especificidad para mieloperoxidasa^{14, 15, 19, 65, 67, 74-77}. Diez de 11 pacientes con enfermedad de Kawasaki activa también tenían ANCA con un patrón atípico y, a diferencia del Wegener en que predominan los IgG-ANCA, coexistían IgG e IgM-ANCA¹⁸. Los ANCA desaparecieron entre tres y diez días después del tratamiento con inmunoglobulina humana en dos pacientes, y no fueron detectados en ningún paciente en remisión. Pese a estudios negativos^{78, 79}, se han detectado IgA-ANCA en algunos pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch^{16, 17, 77}. En tres pacientes el patrón fue citoplasmático^{16, 17}, aunque el antígeno podría ser diferente al Wegener¹⁷, y en dos se detectaron anticuerpos antimieloperoxidasa⁷⁷. Finalmente, hasta ahora tanto la arteritis de Takayasu como la de células gigantes han resultado ANCA negativas por IFI^{3, 8, 35, 62}, aunque recientemente en la enfermedad de Takayasu se han detectado anticuerpos frente a una fracción de 200 kD del citoplasma de neutrófilos³⁶ y hay algún caso aislado de positividad para cANCA por IFI⁶⁴.

Jayne y cols. han descrito tres pacientes con glomerulonefritis necrotizante, vasculitis y hemorragia pulmonar severa con ANCA exclusivamente IgM. Tras el tratamiento inmunosupresor aparecieron también IgG-ANCA⁴².

La GNRP había sido considerada por algunos autores como una forma limitada de vasculitis⁸⁰. El hecho de que

comparta con las vasculitis la existencia de ANCA apoya este concepto⁴. Algunos pacientes con enfermedad aparentemente limitada al riñón tenían vasculitis subclínica en otros órganos, objetivada en la necropsia⁴, o desarrollan síntomas de vasculitis sistémica con posterioridad¹¹. La GNRP asociada a ANCA se ha perfilado como la forma más frecuente de GNRP, tanto aislada como asociada a vasculitis^{10, 20, 50, 81}. El patrón más frecuente es el pANCA con especificidad para mieloperoxidasa^{15, 20, 81}, pero también se encuentra el cANCA⁵⁰.

En hasta el 30 % de los síndromes de Goodpasture coexisten los anti-MBG y los pANCA^{82, 83, 86}, aunque no todos los autores confirman estos datos²⁰ (tabla IV). En estos casos es frecuente la vasculitis sistémica asociada^{82, 86}. El hallazgo de ANCA puede tener valor pronóstico, puesto que mientras que la enfermedad por anti-MBG suele ser transitoria, la asociada a ANCA tiene un curso oscilante, con remisiones y recidivas¹. Además, la recuperación de la función renal tras necesitar diálisis es más frecuente en la enfermedad por ANCA que en la mediada por anti-MBG^{1, 86}. Existe, al menos, un caso bien documentado en que hubo una transición de glomerulonefritis por anti-MBG con ANCA negativo a vasculitis con ANCA positivo⁵. Asimismo, también hay casos aislados de GNRP con depósitos de inmunocomplejos y ANCA, incluyendo alguna glomerulonefritis IgA²⁰.

Ocasionalmente se han descrito ANCA en colagenosis, fundamentalmente lupus eritematoso sistémico, y alguna artritis reumatoide^{5, 19}. Habitualmente el patrón es pANCA y, aunque puede haber falsos positivos²⁰, se ha identificado la especificidad por la elastasa y la mieloperoxidasa en algunos pacientes con lupus espontáneo o tras hidralazina^{20, 21}. La hidralazina puede ocasionar, además de un síndrome lupus-like, una GNRP⁸⁴ con ANCA frente a mieloperoxidasa⁸⁵. Recordemos que los GS-ANA son frecuentes en la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren²⁵. Finalmente, varios autores han hallado pANCA que no reconocen la mieloperoxidasa en la colitis ulcerosa y, con menos frecuencia, en la enfermedad de Crohn, sobre todo si afecta al colon^{22, 23, 49}.

Impacto

1) Concepto unificador de enfermedad mediada por ANCA^{3, 4, 50}. Desde el punto de vista nefrológico, un estudio prospectivo de pacientes con GNRP asociada con ANCA encontró que el 61 % tenían pANCA y el 70 % manifestaciones extrarrenales. En este estudio no hubo diferencias en la respuesta al tratamiento y el pronóstico entre pacientes con y sin afectación extrarrenal, así como entre pacientes con cANCA y pANCA⁶³. Los autores sugieren que la enfermedad renal asociada con ANCA podría ser considerada una entidad nosológica con amplio espectro clínico, que incluye glomerulonefritis necrotizante, capilaritis pulmonar y vasculitis de otros órganos, pero con una similar patogenia, pronóstico y tratamiento⁴. En las GNRP, los ANCA no son un marcador de enfermedad sistémica clínica. El posible desarrollo de manifestaciones

Tabla IV. Clasificación de la glomerulonefritis rápidamente progresiva

Por inmunocomplejos.
Anti-MBG.
Pauciimmune:
cANCA.
pANCA.
Idiopática.
Mixta:
Anti-MBG + ANCA.
Inmunocomplejos + ANCA.

sistémicas es raro en pacientes con GNRP aislada y no es predecible por el tipo de ANCA³.

2) El patrón cANCA es bastante específico de vasculitis de pequeños vasos-GNRP. El patrón pANCA, aunque puede encontrarse también dentro de este espectro, sobre todo en la enfermedad limitada al riñón, es inespecífico y se puede detectar en colagenosis, enfermedad inflamatoria crónica y en hasta el 3 % de una población hospitalizada⁴⁹. Las discrepancias en la prevalencia de los ANCA, encontradas en distintas series, pueden deberse, en parte, a diferencias en las técnicas aplicadas y en el concepto de cada vasculitis.

3) Aunque sigue siendo necesaria la biopsia renal para caracterizar la enfermedad renal asociada con ANCA y evaluar la posible reversibilidad del proceso, los ANCA permiten seguir la evolución y respuesta al tratamiento. En un estudio prospectivo controlado, el tratamiento con inmunosupresores de pacientes con vasculitis previa e incremento del título de ANCA, aun sin manifestaciones clínicas, evitó la recidiva clínica y disminuyó la necesidad de inmunosupresión⁷².

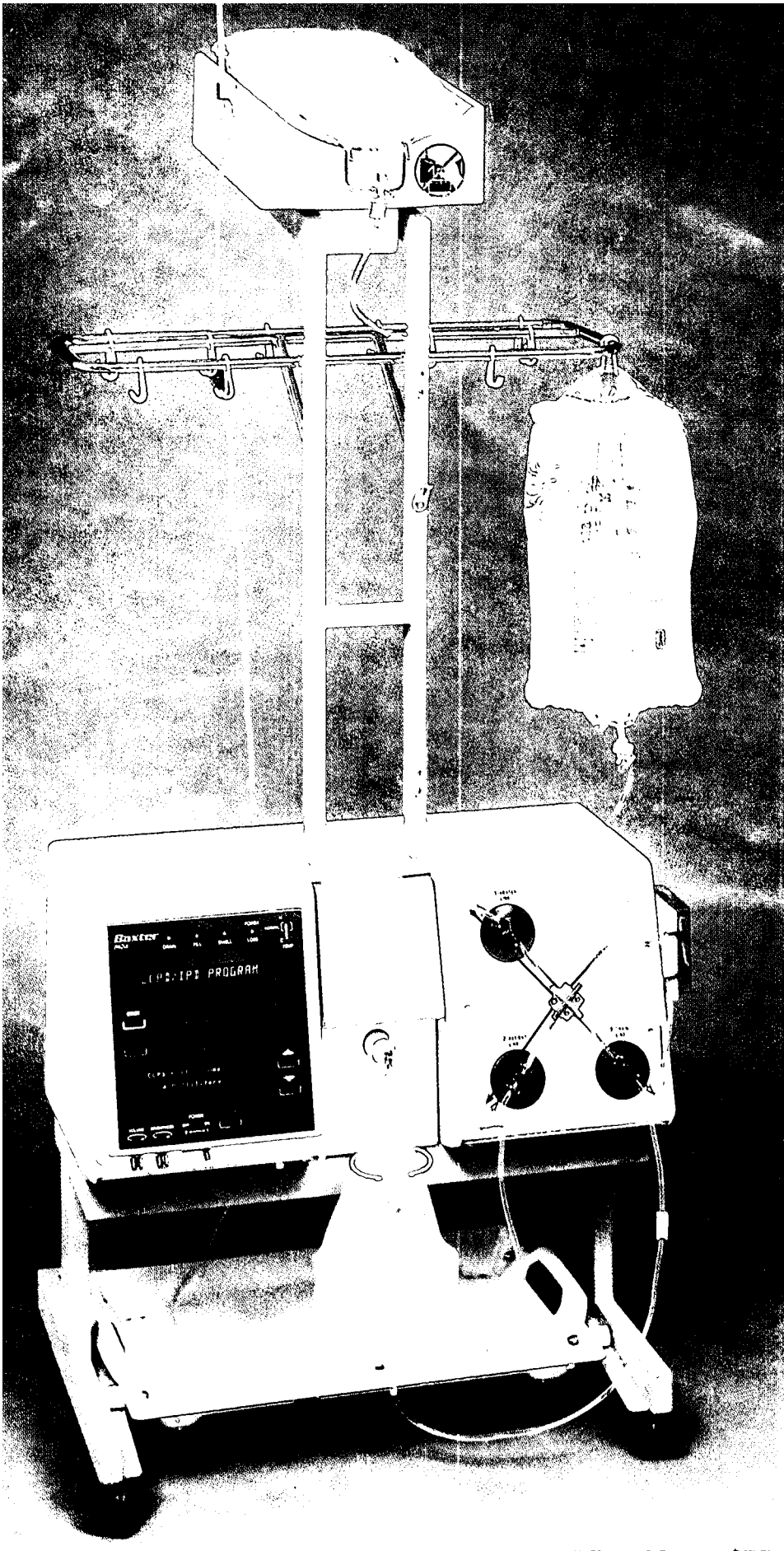
4) Si bien la capacidad patogénica de los ANCA no está todavía establecida, investigaciones en este sentido pueden abrir la puerta a nuevas fórmulas terapéuticas menos agresivas que las empleadas en la actualidad, como el empleo de inmunoglobulinas endovenosas⁵⁷ e, incluso, de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los ANCA o los linfocitos T.

5) Queda por establecer si existen diferencias pronósticas o terapéuticas entre pacientes con ANCA positivo o negativo, así como estudiar la evolución posdiálisis de los pacientes ANCA positivos.

Obviamente, son necesarios todavía más estudios para precisar definitivamente el valor de los ANCA en el diagnóstico y seguimiento de las vasculitis y GNRP, así como su capacidad patogénica.

Bibliografía

1. Pusey CD y Lockwood CM: Autoimmunity in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int*, 35:929-937, 1989.
2. Van der Woude FJ, Daha MR y Van Es LA: The current status of neutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Exp Immunol*, 78:143-148, 1989.



PAC-Xtra

*Amplía el
tratamiento
de la diálisis
peritoneal*

- TIDAL
- CCPD
- IPD
- NIPD

BAXTER, S.A.
Gremis, 7
46014 - Valencia
Teléf.: (96) 386 08 00

MADRID
(91) 747 02 00

BARCELONA
(93) 330 40 54

SEVILLA
(95) 451 60 67

BILBAO
(94) 671 30 27

LAS PALMAS
(928) 22 99 48

LA CORUÑA
(981) 10 03 52

Baxter



Tiene los ojos
de su madre,
la sonrisa
de su padre

y un riñón
trasplantado...

Para muchos, un trasplante todavía tiene algo de milagroso. ¿Pero se repite un milago decenas de millares de veces?

Los avances y la colaboración de diferentes campos de la Medicina han logrado que pacientes gravemente enfermos hayan conseguido disfrutar de una vida activa y satisfactoria gracias a un trasplante.

Y a ello ha contribuido SANDIMMUN,[®] abriendo una nueva era en la inmunosupresión. Los trasplantes de riñón, hígado y corazón se han convertido en una opción más segura y más real para miles de pacientes.

SANDIMMUN,[®]
el compañero vital
en el trasplante.



SANDOZ SAE
Apartado 708. Barcelona

Composición: Solución (vía oral): 1 ml = 100 mg de Ciclosporina (DCI). Concentrado para perfusión i.v.: 1 ml = 50 mg de Ciclosporina (DCI). **Indicaciones:** *Trasplante de órganos:* Como inmunosupresor, bien solo o asociado a corticosteroides, para prevenir el rechazo del injerto en los trasplantes de riñón, hígado, páncreas, corazón y pulmón. Puede utilizarse en pacientes que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores. *Trasplante de médula ósea:* Para prevenir el rechazo del injerto en el trasplante de médula ósea y en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped. **Contraindicaciones:** No debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la Ciclosporina. El concentrado para perfusión i.v. no debe usarse en pacientes con historia de hipersensibilidad al Cremophor EL (aceite de ricino polioxietilado), excipiente utilizado en la elaboración de esta forma del preparado. **Precauciones:** La Ciclosporina debe ser usada exclusivamente por médicos con experiencia en trasplantes de órganos o de médula ósea y en tratamientos inmunosupresores. El seguimiento de los pacientes se hará en centros asistenciales debidamente equipados para ello y que cuenten con personal sanitario experimentado. El personal facultativo que intervenga en los tratamientos con Ciclosporina deberá estar familiarizado con las características del medicamento y las posibles complicaciones del tratamiento. **Interacciones:** Se recomienda evitar la administración simultánea de Ciclosporina con: antibióticos sistémicos, aminoglicósidos, anfotericina B, trimetoprim, ketoconazol, fenitoína, rifampicina, isoniazida y sulfadimidina. **Efectos secundarios:** El efecto secundario potencialmente más importante es el deterioro reversible y dosis-dependiente de la función renal. Con cierta frecuencia aparecen: hipertricosis, temblor, alteraciones hepáticas, hipertrofia gingival y trastornos gastrointestinales. **Presentación:** Solución oral envases con 50 ml. P.V.P. 30.542,-. Concentrado para perfusión i.v.: Envase con 10 ampollas de 1 ml. P.V.P. 4.796,-. Envases con 10 ampollas de 5 ml. P.V.P. 22.311,-.

Dadas las indicaciones del producto: trasplantes de órganos y de médula ósea, y la necesidad del seguimiento de los pacientes en centros asistenciales especialmente equipados, se incluye solamente una ficha técnica resumida.

3. Jennette JC y Falk RJ: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis*, 15:517-529, 1990.
4. Falk RJ: ANCA-associated renal disease. *Kidney Int*, 38:998-1010, 1990.
5. Savage COS y Lockwood CM: Autoantibodies in primary systemic vasculitis. *Adv Intern Med*, 35:73-92, 1990.
6. Davies DJ, Moran JE, Niall JF y Ryan JB: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J*, 285:606, 1982.
7. Hall JB, Wadham BM, Wood CJ, Ashton V y Adam WR: Vasculitis and glomerulonephritis: a subgroup with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Aust N Z J Med*, 14:277-278, 1984.
8. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, Van Es LA, Van der Giessen M Van de Hem GK y The TH: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker for disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*, i:425-429, 1985.
9. Gross WL, Lüdemann G, Kiefer G y Lehman H: Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet*, i:806, 1986.
10. Falk RJ y Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med*, 318:1651-1657, 1988.
11. Walters MDS, Savage COS, Dillon MJ, Lockwood CM y Barratt TM: Antineutrophil cytoplasm antibody in crescentic glomerulonephritis. *Arch Dis Child*, 63:814-817, 1988.
12. Lockwood CM, Bakes D, Jones S, Whitaker KB, Moss DW y Savage COS: Association of alkaline phosphatase with an autoantigen recognized by circulating anti-neutrophil antibodies in systemic vasculitis. *Lancet*, i:716-720, 1987.
13. Venning MC, Arfeen S y Bird AG: Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigen in systemic vasculitis. *Lancet*, ii:850, 1987.
14. Wathen CW y Harrison DJ: Circulating anti-neutrophil antibodies in systemic vasculitis. *Lancet*, i:1037, 1987.
15. Kalleberg CGM, Cohen Tervaert JW y Elema JD: Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in vasculitis and crescentic glomerulonephritis: a useful adjunct to classification of patients. *J Am Soc Nephrol*, 1:335, 1990.
16. Van den Wall Bake AWL, Lobatto S, Jonges L, Daha MR y Van Es LA: IgA antibodies directed against cytoplasmic antigens of polymorphonuclear leucocytes in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Adv Exp Med Biol*, 216B:1593-1598, 1987.
17. Ronda N, Brownlee A, Jayne DRW y Lockwood CM: IgA class restriction of circulating autoantibodies to neutrophil cytoplasmic antigens in patients with suspected systemic vasculitis and nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1:566, 1990.
18. Savage COS, Tizard J, Jayne D, Lockwood CM y Dillon MJ: Antineutrophil cytoplasm antibodies in Kawasaki disease. *Arch Dis Child*, 64:360-363, 1989.
19. Savage COS, Winearls CG, Jones S, Marshall PD y Lockwood CM: Prospective study of a radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in the diagnosis of systemic vasculitis. *Lancet*, i:1389-1392, 1987.
20. Jennette JC, Wilkman AS y Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol*, 135:921-930, 1989.
21. Nässberger L, Sjöholm AG, Jonsson H, Sturfelt G y Akesson A: Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. *Clin Exp Med*, 81:380-383, 1990.
22. Falk RJ, Santor RB, Jones DA, Jeffries BD y Jennette JC: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in ulcerative colitis. *Clin Res*, 38:387A, 1990.
23. Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T y Targan S: A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*, 86:202-210, 1990.
24. Wiik A y Van der Woude FJ: The new ACPA/ANCA nomenclature. *Neth J Med*, 36:107-108, 1990.
25. Faber V, Elling P, Norup G, Mansa B y Nissen NI: An antinuclear factor specific for leukocytes. *Lancet*, ii:344-345, 1964.
26. Wiik A: Granulocyte-specific antinuclear antibodies. *Allergy*, 35:263-289, 1980.
27. Peter JB, Wormsley SB y Wiik A: Antinuclear antibodies (ANA) and granulocyte-specific ANA (GS-ANA) complicate the evaluation of antineutrophil cytoplasm antibodies. Abstracts, 3rd Internacional ANCA Workshop 6, 1990.
28. Goldschmeding T, Van der Schoot CE, Ten Bokkel Huinink D, Van den Ende ME, Kalleberg CGM y Von dem Borne AEGK: Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of human neutrophils. *J Clin Invest*, 84:1577-1588, 1989.
29. Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF y Amaout MA: Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. *Blood*, 74:1888-1893, 1989.
30. Jennette JC, Hoidal JH y Falk RJ: Specificity of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase 3. *Blood*, 75:2263-2264, 1990.
31. Jenne DE, Tschopp J, Lüdemann J, Utecht B y Gross WC: Wegener's autoantigen decoded. *Nature*, 346:520, 1990.
32. Jennette JC, Becker M, Perira HA, Spitznagel JK, Hoidal J y Falk RJ: Specificity of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies for 57 KD cationic protein (CAP57). *J Am Soc Nephrol*, 1:526, 1990.
33. Goldschmeding R, Cohen-Tervaert JW y Van der Schoot CE: ANCA, anti-myeloperoxidase and anti-elastase: 3 members of a novel class of autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes. *APMIS*, 97:48, 1989.
34. Savige JA, Gallicchio M, Georgiou T y Davies DJ: Diverse antigens recognized by circulating antibodies in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated renal vasculitides. *Clin Exp Med*, 82:238-234, 1990.
35. Lesavre P, Chen N, Nusbaum P, Mecarelli L y Noel LH: Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) with antilactoferrin activity in vasculitis. *Kidney Int*, 37:42, 1990.
36. Lai KN, Jayne DRW, Brownlee A y Lockwood CM: The specificity of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic vasculitides. *Clin Exp Immunol*, 82:233-237, 1990.
37. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA y Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:4115-4119, 1990.
38. Ewart B, Jennette JC y Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies stimulate cytokine-primed neutrophils to damage endothelial cells. *J Am Soc Nephrol*, 1:520, 1990.
39. Keogan MT, Esnault VLM, Green AJ, Lockwood CM y Brown DL: Antineutrophil cytoplasm antibodies stimulates unprimed neutrophils. *J Am Soc Nephrol*, 1:528, 1990.
40. Fujimoto T y Lockwood CM: Anti-neutrophil cytoplasm antibodies activate protein kinase C in human neutrophils and HL-60 cells. *J Am Soc Nephrol*, 1:522, 1990.
41. Falk RJ, Terrell RS, Becker M y Jennette JC: Anti-myeloperoxidase autoantibodies are specific for native but not denatured MPO and do not abrogate preoxidase activity. *J Am Soc Nephrol*, 1:521, 1990.
42. Jayne DRW, Jones SJ, Severn A, Shaanak S, Murphy J y Lockwood CM: Severe pulmonary hemorrhage and systemic vasculitis in association with circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies of IgM class only. *Clin Nephrol*, 32:101-106, 1989.
43. Esnault VLM, Jayne DRW, Rawlinson CE y Lockwood CM: IgG subclass distribution and relative functional affinity of antimyeloperoxidase autoantibodies in systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 1:559, 1990.
44. Rasmussen N, Wiik A, Hoier-Madsen M, Borregaard N y Van der Woude F: Anti-neutrophil cytoplasm antibodies 1988. *Lancet*, i:706-707, 1988.
45. Charles LA, Falk RJ y Jennette JC: Reactivity of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with HL-60 cells. *Clin Immunol Immunopathol*, 53:243-253, 1989.
46. Savage COS y Lockwood CM: Anticorps anti-polynucleaires neutrophiles au cours des vascularites. *Actualites nephrologiques de l'hôpital Necker*. Paris, Flammarion, 197-207, 1989.
47. Csemok E, Lüdemann J, Gross WL y Bainton DF: Ultrastructural localization of proteinase 3, the target antigen of anticytoplasmic

- antibodies circulating in Wegener's granulomatosis. *Am J Pathol*, 137:1113-1120, 1990.
48. Calafat J, Goldschmeding R, Ringeling PL, Janssen H y Van der Schoot C: In situ localization by double labeling immunoelectron microscopy of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in neutrophils and monocytes. *Blood*, 75:242-250, 1990.
 49. Jennette JC, Hogan S, Wilkman AS, Tuttle R, Jones D y Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody disease associations. Abstracts, 3rd International ANCA Workshop 15, 1990.
 50. Cohen Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, Van der Giessen M, Huitema MG, Van der Hem GK, The TH, Von der Borne AE y Kalleberg CG: Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*, 37:799-806, 1990.
 51. Prywansky KB, McRae EK, Spitznagel JK y Cooney MH: Early degranulation of human neutrophils: immunocytochemical studies of surface and intracellular phagocytic events. *Cell*, 18:1025-1033, 1979.
 52. Leung DYM, Geha RS, Newburger JW, Bums JC, Fiers W, Lapierre LA y Pober JS: Two monokines, interleukin 1 and tumour necrosis factor, render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome. *J Exp Med*, 164:1958-1972, 1986.
 53. Kalleberg CGM, Cohen Tervaert JW, Van der Woude FJ, Goldschmeding R, Von dem Borne ARCK y Weening JJ: Autoimmunity to lysosomal enzymes: new clues to vasculitis and glomerulonephritis? *Immunol Today*, 12:61-64, 1991.
 54. Abbott F, Jones S, Lockwood CM y Rees AJ: Autoantibodies to glomerular antigens in patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*, 4:1-8, 1989.
 55. Brouwer E, Cohen Terwert JW, Weening JJ y Kalleberg CGM: Immunohistopathology of renal biopsies in Wegener's granulomatosis: clues for its pathogenesis? *J Am Soc Nephrol*, 1:558, 1990.
 56. Newburger JW, Takahashi M, Bums JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MD, Mason WH, Reddy W, Sanders SP, Schulman ST, Wiggins JW, Hicks RV, Fulton-DR, Lewis AB, Leung DYM, Colton T, Rosen FS y Melish ME: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*, 315:341-347, 1986.
 57. Jayne DRW y Lockwood CM: Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous gammaglobulin. *J Am Soc Nephrol*, 1:561, 1990.
 58. Frampton G, Jayne DRW, Perry CJ, Lockwood CM y Cameron JS: Autoantibodies to endothelial cells and neutrophil cytoplasmic antigens in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol*, 82:227-232, 1990.
 59. Van der Woude FJ, Van Es LA y Daha MR: The role of the cANCA antigen in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. A hypothesis based on both humoral and cellular mechanisms. *Neth J Med*, 36:169-171, 1990.
 60. Petersen J, Rasmussen N, Szpirt W, Hermann E y Mayet W: T lymphocyte proliferation to neutrophil cytoplasmic antigens in Wegener's granulomatosis. Abstracts, 3rd International ANCA Workshop 13, 1990.
 61. Ludemann J y Gross WL: Autoantibodies against cytoplasmic structures of neutrophil granulocytes in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol*, 69:350-357, 1987.
 62. Nölle B, Specks U, Ludemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA y Gross WL: Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*, 111:28-40, 1989.
 63. Falk RJ, Hogan S, Carey TS y Jennette JC: Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med*, 113:656-663, 1990.
 64. Cohen Tervaert JW, Van der Woude FJ, Fauci AS, Ambrus JL, Velosa J, Keane WF, Meijer S, Van der Giessen M, The TH, Van der Hem GK y Kalleberg CGM: Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med*, 149:2461-2465, 1989.
 65. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, Rohrbach MS y DeRemee RA: Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc*, 64:28-36, 1989.
 66. MacIsaac AI, Moran JE, Davies DJ, Murphy BF, Georgiou T y Niall JF: Antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis. *Clin Nephrol*, 34:5-8, 1990.
 67. Andrassy K, Koderisch J, Rufer M, Erb A, Waldherr R y Ritz E: Detection and clinical implication of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 32:159-167, 1989.
 68. Gans ROB, Goldschmeding R, Donker AJM, Hooftje SJ, Kuizinga MC, Cohen Tervaert JW, Kalleberg CGM y Van den Borne AEGK: Neutrophil cytoplasmic autoantibodies and Wegener's granulomatosis. *Lancet*, 1:269-270, 1989.
 69. Cohen Tervaert JW, Goldschmeding R, Hené RJ y Kalleberg CGM: Neutrophil cytoplasmic autoantibodies and Wegener's granulomatosis. *Lancet*, 1:270, 1989.
 70. Egner W y Chapel HM: Titration of antibodies against neutrophil cytoplasmic antigens is useful in monitoring disease activity in systemic vasculitides. *Clin Exp Med*, 82:244-249, 1990.
 71. Parlevliet KJ, Henzen-Logmans SC, Oe PL, Brtensveld W, Balm AJM y Donker AJM: Antibodies to components of neutrophil cytoplasm: a new diagnostic tool in patients with Wegener's granulomatosis and systemic vasculitis. *Q J Med*, 66:55-63, 1988.
 72. Cohen Tervaert JW, Huitema MG, Hené RJ, Van der Hem GK y Kalleberg CGM: Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet*, 11:709-711, 1990.
 73. Jayne DRW, Heaton A, Evans DB y Lockwood CM: Sequential antineutrophil cytoplasm antibody titres in the management of systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*, 1990 (en prensa).
 74. Gaskin G, Ryan JJ, Rees AJ y Pusey CD: ANCA specificity in microscopic polyarteritis, Churg-Strauss syndrome, and polyarteritis nodosa. Abstracts, 3rd International ANCA Workshop 16-17, 1990.
 75. O'Donoghue DJ, Nusbaum P, Halbachs-Mecarelli L, Lesavre Ph, Noel LH y Guillemin L: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated with polyarteritis nodosa, Churg-Strauss syndrome and HIV related systemic vasculitis. Abstracts, 3rd International ANCA Workshop 17, 1990.
 76. Lucena-Fernandes MF, Dalpe G, Duhaime N, Richard C y Menard AH: Classical cANCA in vasculitic syndrome defined by the 1990 ACR criteria. Abstract, 3rd International ANCA Workshop 17, 1990.
 77. Apenberg S, Koderisch J, Andrassy K y Ebertshäuser S: Incidence of myeloperoxidase and elastase antibodies in patients with systemic necrotizing vasculitis and collagen vascular diseases. Abstracts, 3rd International ANCA Workshop 20, 1990.
 78. O'Donoghue DJ, Nusbaum P, Halbachs-Mecarelli L y Lesavre Ph: Anti-myeloperoxidase antibodies of IgG isotype in IgA nephropathy. Abstracts, 3rd International ANCA Workshop 18-19, 1990.
 79. Knight JF, Harada T, Thomas MAB, Frampton G, Savage COS, Chantler C y Williams DG: IgA rheumatoid factor and other autoantibodies in acute Schönlein-Henoch purpura. *Contrib Nephrol*, 68:117-120, 1988.
 80. Serra A, Cameron JS, Turner DR, Hartley B, Ogg CS, Neild CH, Williams DG, Taule D, Brown CB e Hicks JA: Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med*, 53:181-207, 1984.
 81. Bindi P, Noël LH, Mougnot B, Meuntrié F, Vanhille P, Lesavre P, Mignon F y Ronco P: ANCA specificities in non immune rapidly progressive glomerulonephritis. Abstracts, 3rd International ANCA Workshop 16, 1990.
 82. Jayne DR, Marshall P, Jones S y Lockwood CM: Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int*, 37:965-970, 1990.
 83. Pusey CD, Turner AN, Gaskin G, Katabamna I, Ryan JJ y Rees AJ: Most anti-GBM antibodies found in patients with ANCA are not directed against the Goodpasture antigen. Abstracts, 3rd International ANCA Workshop 20, 1990.
 84. Björk S, Westberg G, Svalander C y Mulec H: Rapidly progressive glomerulonephritis after hydralazine. *Lancet*, 11:42, 1983.
 85. Westberg G, Johansson AC, Nässberger A, Sjöholm A y Björk S: Rising titres of IgG anti-MPO in patients with healed necrotizing glomerulonephritis caused by hydralazine. Abstracts, 3rd International ANCA Workshop 14, 1990.
 86. Bosch X, Miralpeix E, Font J, Ingelmo M, Revert R: Detection and prognostic implication of ANCA in anti-GBM disease. Abstracts, 3rd International ANCA Workshop, 1990.