

Enzilab *Reviews*

ANTICORPOS ANTINÚCLEO (ANA-HEp-2 / FAN-HEp-2) (PARTE 2)

A relevância clínica dos padrões de ANA-HEp2

Auto-anticorpos contra alguns antígenos têm associação bastante específica a determinadas doenças auto-imunes ou ao estado de auto-imunidade em si, enquanto outros ocorrem indiscriminadamente em indivíduos autoimunes e não autoimunes. Dessa forma, determinados padrões de fluorescência são mais específicos de doença auto-imune, enquanto outros ocorrem com frequência em indivíduos saudáveis ou em pacientes com outras enfermidades não autoimunes. O citoplasma celular, por exemplo, é rico em proteínas para as quais autoanticorpos naturais apresentam afinidade moderada; não raramente, o soro de indivíduos saudáveis apresenta reatividade moderada contra o citoplasma das células HEp-2, evidenciando diferentes padrões de IFI.

Num grande laboratório clínico na cidade de São Paulo, entre 30.728 amostras encaminhadas para triagem de autoanticorpos em ANA-HEp-2, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2003, 13.641 (44%) apresentavam reatividade nuclear. Obviamente, essa fração está bem acima da expectativa de doenças autoimunes em uma casuística geral de pacientes. Portanto, o padrão de reatividade encontrado poderia refletir

parcialmente o perfil de ANA-HEp-2 apresentado por indivíduos não auto-imunes. Entre esses 44% os padrões mais prevalentes foram o PF (pontilhado fino) e o PFD (pontilhado fino denso). Os títulos observados foram predominantemente baixos para o padrão nuclear PF, enquanto o padrão nuclear PFD apresentou maior frequência em títulos mais altos.

Curiosamente, o padrão PFD era desconhecido até há cerca de duas décadas, talvez em função de sua baixa representatividade nas casuísticas de pacientes auto-imunes. Entretanto, sua alta frequência em indivíduos não auto-imunes torna o seu reconhecimento importante para que se possam apreciar adequadamente os achados do teste de ANA-HEp-2.

A caracterização do antígeno responsável pela expressão do padrão PFD evidenciou forte associação com a especificidade imunológica anti-LEDGF/p75. O auto-antígeno alvo desses anticorpos, a proteína LEDGF, é um fator de transcrição fortemente ligado à cromatina e considerado um importante fator de sobrevivência celular. Esse auto-antígeno tem sua expressão aumentada em condições de estresse celular. Em nosso meio,

Dellavance et al. confirmaram a forte associação do padrão PFD em células HEp-2 e a reatividade contra a proteína LEDGF/p75. Na casuística de Dellavance et al. apenas 18,5% dos pacientes com padrão PFD apresentavam algum tipo de doença reumática auto-imune, e a maioria não apresentava qualquer indicio de auto-imunidade. Nesse estudo havia também informação progressiva sobre dados sorológicos de 40 desses casos com padrão PFD por um período de até quatro anos, observando-se que 37 (93%) mantiveram títulos altos de anticorpos para esse auto-antígeno. Portanto, trata-se de uma resposta sorológica duradoura, embora não específica de auto-imunidade.

Achados semelhantes foram encontrados por Watanabe et al. (2004), que estudaram 597 trabalhadores hígidos de um hospital urbano no Japão (142 homens e 455 mulheres) para verificar a frequência de anti-LEDGF/p75, responsável pelo padrão PFD. Para isso utilizaram ANAHEp-2, WB e método imunoenzimático com LEDGF/p75 recombinante. Pela técnica de ANA-HEp-2 foi verificado que 20% dos indivíduos apresentaram reatividade nuclear e, destes, 64 apresentaram o padrão nuclear PFD, o que representa 53% dos casos positivos observados.

A relevância clínica dos títulos de IFI-HEp2

Um segundo ponto a ser considerado é o título do ANA-HEp-2, muito embora seu valor seja relativo. Em geral, os pacientes auto-imunes tendem a apresentar títulos moderados (1/160 e 1/320) e elevados (≥ 1/640), enquanto os indivíduos saudáveis com ANA-HEp-2 positivo tendem a apresentar baixos títulos (1/80) havendo, no entanto, exceções de ambos os lados.

Em um estudo que tinha como objetivo a avaliação do significado clínico do título do ANA-HEp-2, Vaile et al. (2000) analisaram 320 soros selecionados de dois laboratórios clínicos

por apresentarem títulos maiores que ou iguais a 1/640 e informações clínicas confiáveis. Entre eles, 56% apresentavam diagnóstico de LES ou doenças auto-imunes, mas 44% não apresentavam quaisquer evidências de auto-imunidade.

No estudo de FAN em população geriátrica brasileira, conduzido por Santos et al. (1997) observou-se que a frequência de títulos de FAN considerados altos em indivíduos hígidos acima de 65 anos de idade foi significativamente maior que nos controles entre 20 e 40 anos.

Como interpretar um resultado positivo de ANA-HEp2 em um paciente sem evidência clínica de doença auto-imune

A **Tabela 3** (tabelas 1 e 2 no Enzilab Reviews nº 43) sintetiza as possibilidades de interpretação de um teste positivo de ANA-HEp-2 e pode ser extrapolada para vários outros auto-anticorpos.

O impasse ocorre quando não há qualquer evidência clínica e/ou laboratorial consistente de doença auto-imune sistêmica. Para a correta interpretação desse achado é importante ter em mente que o fenômeno de auto-imunidade não é exclusivo de estados patológicos. De fato, existe certo grau de auto-imunidade fisiológica que se inicia no período intrauterino e persiste ao longo de toda a vida.

Outro ponto a se considerar é que o nível de auto-imunidade fisiológica, ou basal, pode flutuar na dependência de sobrecargas a que o sistema imunológico seja exposto. Está bem demonstrada a presença de auto-anticorpos desencadeada transitoriamente por infecções, por medicamentos e por neoplasias.

A adequada interpretação dos padrões de IFI exerce papel primordial na valorização dos resultados encontrados. Características intrínsecas do teste ANA-HEp-2 podem ser úteis nesse sentido. O título do ANA-HEp-2 é um parâmetro de valor relativo, enquanto o padrão de fluorescência pode ter impacto mais decisivo.

Isso é especialmente verdadeiro na presença de alguns padrões, como os PG (pontilhado grosso) e Ho (homogêneo), mais frequentemente associados a estados auto-imunes sistêmicos, e de nucleares pontilhado fino denso e pontilhado grosso reticulado, presentes preferencialmente em indivíduos hígidos e em pacientes sem evidências de auto-imunidade. Entre esses, salienta-se o padrão nuclear pontilhado fino denso, por seu reconhecimento relativamente recente e por representar o padrão observado mais frequentemente e em maiores títulos em indivíduos não auto-imunes.



Análises Clínicas
Confiança sempre



Cachoeira do Sul
Rua Marechal Floriano, 88
(51) 3722 6090

Santa Cruz do Sul
Rua Marechal Deodoro, 189
(51)30563026

Rua Euclides Kliemann, 1030
(51) 3715 2919



www.enzilab.com.br

Acesse nossas páginas na internet:

- www.enzilab.com.br
- www.facebook.com/EnzilabAnalisesClinicas



Tabela 3. Possibilidades de interpretação de um teste positivo de ANA-HEp-2

<ul style="list-style-type: none"> • Associação evidente com uma condição auto-imune • Nenhuma associação evidente com uma condição auto-imune
<ul style="list-style-type: none"> • Incidentaloma?* • Auto-anticorpos associados a doenças inflamatórias crônicas? • Distúrbio auto-imune transitório?
<ul style="list-style-type: none"> • Infecção? • Drogas? • Câncer?
<ul style="list-style-type: none"> • Traço familiar de auto-imunidade? • Manifestação mínima de um espectro de condições auto-imunes? • Manifestação precoce de uma doença auto-imune incipiente?

***Incidentaloma:** Termo aqui usado para expressar a situação de quando não há qualquer evidência clínica consistente de doença auto-imune sistêmica diante de um teste positivo de ANA-HEp-2. Para a correta interpretação desse achado é importante ter em mente que o fenômeno de auto-imunidade não é exclusivo de estados patológicos. De fato, existe certo grau de auto-imunidade fisiológica que se inicia no período intrauterino e persiste ao longo de toda a vida. Portanto, uma primeira interpretação é de que o achado do auto-anticorpo representa um “incidentaloma”, evento cada vez mais frequente com o advento de recursos diagnósticos extremamente sensíveis.

Fontes:

- Dellavance A., Andrade L.E.C. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo. J Bras Patol Med Lab. Vol 43, nº3 (157-168), 2007.
- Dellavance A., Leser P.G., Andrade L.E.C. Análise crítica to teste de anticorpos antinúcleo (FAN) na prática clínica. Rev Bras Reumatol, Vol 47, nº4 (265-275), 2007.
- Editorial da Revista Brasileira de Reumatologia. Rev Bras Reumatol, Vol 54, nº1 (3-6), 2014.
- Inokuchi, T. et al. Retroperitoneal ancient schwannoma presenting as an adrenal incidentaloma: CT and MR findings. Magn Reson Imaging, v. 24, p. 1389-93, 2006.