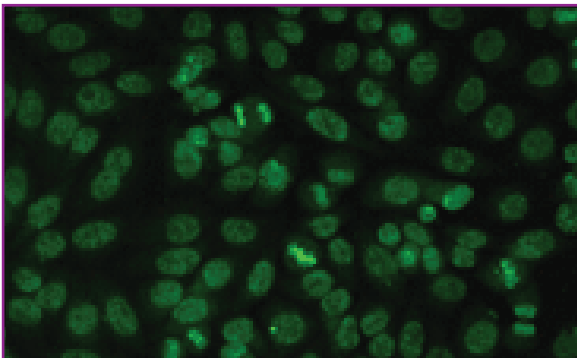


Para evitar as armadilhas da síndrome do FAN positivo idiopático

A presença de uma doença autoimune só pode ser cogitada diante de clínica sugestiva.

O fator antinúcleo, ou FAN, é o principal exame usado na triagem das doenças reumáticas autoimunes. Mas a positividade do teste não determina a presença desse tipo de afecção. Afinal, o FAN costuma ser positivo em 10% a 15% da população normal e sua ocorrência pode aumentar devido ao uso de certos medicamentos, à presença de neoplasias e à vigência de algumas infecções. A valorização desse resultado, portanto, depende da história pessoal e familiar do paciente e, sobretudo, do contexto clínico.



FAN com
padrão pontilhado
fino denso

Padrões e títulos

Outro aspecto a considerar é de ordem mais técnica. Alguns padrões geralmente observados no teste não estão associados a doenças autoimunes sistêmicas, especialmente o pontilhado fino simples em títulos baixos (até 1/160) e o pontilhado fino denso (PFD) em qualquer título. Em contrapartida, o encontro de um FAN em título moderado ou alto, com padrão homogêneo, pontilhado grosso, nucleolar ou centromérico, remete a uma maior possibilidade de afecção autoimune manifesta ou incipiente.

Marcadores específicos

Um elemento útil para melhor valorizar a positividade do FAN é o rastreamento de autoanticorpos específicos, fortemente associados a doenças autoimunes (*veja páginas centrais*).

Pesquisa de anticorpos anti-LEDGF: nova aliada para interpretar um FAN positivo com padrão PFD

Num estudo publicado em janeiro na *Arthritis & Rheumatism*, que comparou o FAN em indivíduos hígidos e em pacientes com doenças reumáticas autoimunes, o PFD ocorreu somente nas pessoas sem processos de autoimunidade. Embora o trabalho tenha demonstrado que esse padrão, mesmo em títulos iguais ou superiores a 1/1.280, possa sugerir a ausência de afecção autoimune, tal resultado, sozinho, não pode ser considerado um parâmetro definitivo, devido ao caráter subjetivo do FAN.

Para fornecer uma resposta mais precisa ao clínico, há um novo teste que pesquisa os autoanticorpos associados ao padrão PFD, os quais reconhecem um fator de crescimento celular derivado do cristalino, cuja sigla é LEDGF, do inglês *lens epithelium-derived growth factor*.

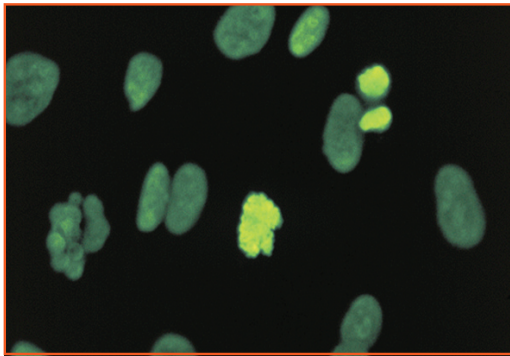
Os anticorpos anti-LEDGF são encontrados quase exclusivamente em indivíduos hígidos ou com enfermidades não autoimunes, razão pela qual a identificação de sua reatividade em um caso de FAN positivo com PFD torna improvável o diagnóstico de lúpus e de doenças similares.

Como investigar autoimunidade?

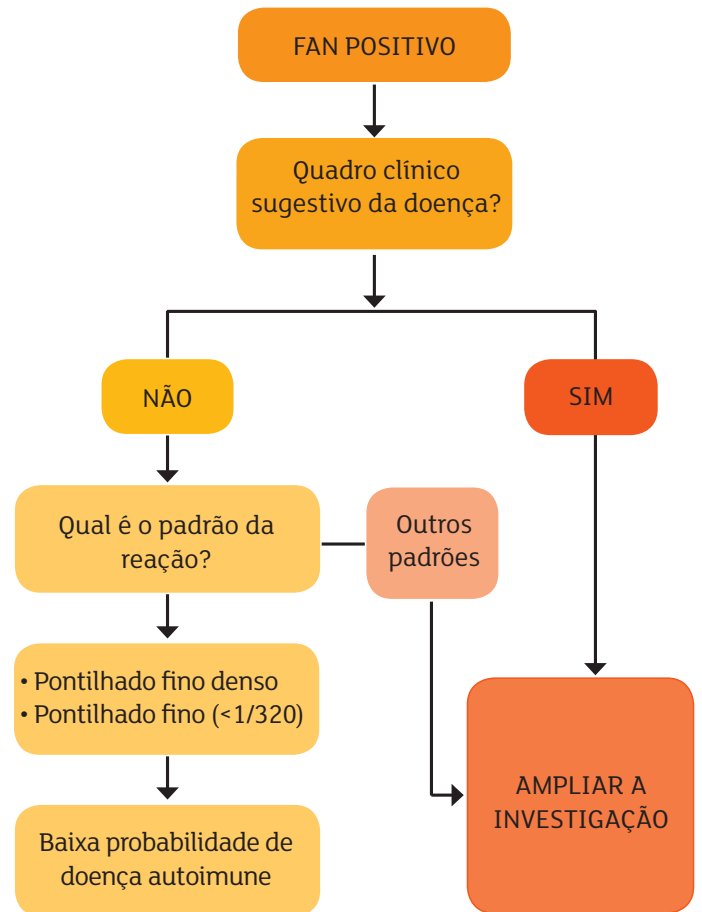
Conheça os testes utilizados para pesquisar as principais doenças reumáticas autoimunes.

TRIAGEM

Fator antinúcleo (FAN) – Utiliza células derivadas de carcinoma do epitélio laríngeo humano, ou seja, as células HEp-2, e é feito por imunofluorescência indireta, um método que tem grande sensibilidade, mas baixa especificidade. Por isso, o FAN é um exame de triagem na pesquisa de uma afecção autoimune. Na suspeita de doença mista do tecido conjuntivo ou de lúpus eritematoso sistêmico, um FAN negativo quase sempre afasta essas possibilidades. Já na hipótese de esclerodermia, síndrome de Sjögren, polimiosite e dermatomiosite, um resultado negativo torna tais doenças menos prováveis, mas não as exclui totalmente. Ademais, a presença de alguns autoanticorpos, como anti-SS-A/Ro, anti-Jo-1 e antiproteína P ribossomal, nem sempre ocasiona positividade no teste de FAN, razão pela qual, diante de quadro clínico muito indicativo de autoimunidade, convém considerar a pesquisa específica desses marcadores.



Após a identificação de padrão nuclear homogêneo na triagem pelo FAN, a positividade para anticorpos anti-DNA ou antinucleossomo é fortemente sugestiva para o diagnóstico do LES.



LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

Anti-DNA nativo – Considerado o principal marcador do lúpus, é detectado em cerca de 40% dos indivíduos não tratados. Juntamente com o anticorpo antinucleossomo, também se aplica ao monitoramento clínico dos pacientes, visto que seus títulos acompanham o grau de atividade da doença.

Anti-P ribossomal – Presente em 10% a 15% dos lúpicos, pode auxiliar o médico na investigação do LES quando outros autoanticorpos estão ausentes e nos casos de psicose lúpica.

Antinucleossomo – Aparece precocemente no curso do lúpus e seus valores se correlacionam com a atividade da doença, sobretudo quando há nefrite. A pesquisa desse autoanticorpo alcança sensibilidade de 60% a 70% e especificidade em torno de 95% a 100% para o diagnóstico do LES.

Anti-Sm – Encontra-se em 15% a 30% dos pacientes com lúpus, sendo altamente específico para diagnosticar essa afecção quando identificado por imunodifusão dupla.

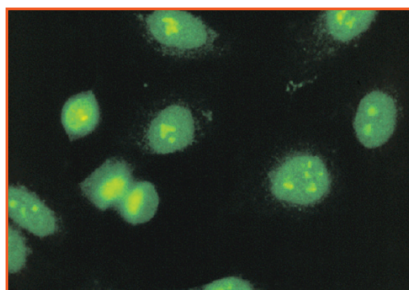
LES E SÍNDROME DE SJÖGREN

Anti-SS-A/Ro e anti-SS-B/La – Os autoanticorpos anti-SS-A/Ro são encontrados em 35% dos indivíduos com LES e os autoanticorpos anti-SS-B/La, em 15% dos lúpicos, sendo, porém, mais frequentes nos pacientes com síndrome de Sjögren. O anti-SS-A/Ro, em particular, também está associado à esclerose sistêmica, à polimiosite e à cirrose biliar primária, embora mais raramente. A pesquisa do anti-SS-A/Ro serve como recurso auxiliar na investigação de lúpus neonatal e em recém-nascido com bloqueio atrioventricular total.

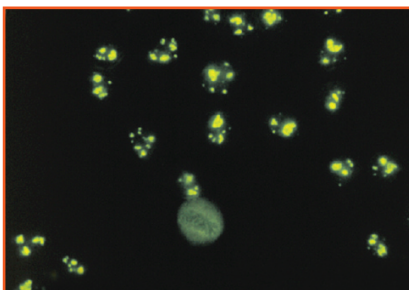
ESCLEROSE SISTÊMICA

Anti-Scl-70 – Voltado contra a enzima DNA topoisomerase I, está presente em cerca de 20% a 30% dos pacientes com esclerodermia, sobretudo nos que apresentam a forma difusa da doença.

O encontro do anti-Scl-70 se associa a envolvimento visceral mais proeminente, sobretudo de pulmão e coração.



Fibrilarina – De 8% a 10% das pessoas com esclerose sistêmica apresentam autoanticorpos contra a fibrilarina, o principal componente proteico do complexo U3-RNP nucleolar, o qual participa do processamento de RNA ribossomal recém-transcrito. Esses marcadores se relacionam com a atividade cardiopulmonar da doença e sua presença é suspeitada por um padrão de imunofluorescência peculiar no FAN, em que o nucléolo é corado de forma grumosa. A identificação definitiva dos anticorpos antifibrilarina pode ser feita por Western blot.



POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE

Anti-Jo-1 – É observado em cerca de 25% dos indivíduos com polimiosite e está associado à síndrome antissintetase, que reúne características como miopatia inflamatória, pneumopatia intersticial, poliartrite, erupção hiperkeratótica e descamativa na palma das mãos e na face lateral dos dedos e fenômeno de Raynaud. Em alguns raros casos, encontra-se o anti-Jo-1 em pacientes com pneumopatia intersticial isolada, o que pode representar uma manifestação inicial da polimiosite.

Anti-Mi-2 – Identificado em 20% dos casos de dermatomiosite, esse marcador é específico da doença.

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

Anti-RNP – A presença de anti-RNP em altos títulos (>1/1.600), na ausência de outros autoanticorpos, está particularmente associada à doença mista do tecido conjuntivo, mas esses marcadores também aparecem em pacientes com lúpus e esclerodermia.

GRANULOMATOSE DE WEGENER

Antiproteinase 3 – A proteinase 3 é uma proteína contra a qual reagem alguns dos autoanticorpos anticitoplasma de neutrófilos. Caracteristicamente, observa-se à imunofluorescência indireta (IFI) um padrão citoplasmático periférico, com acentuação da região central (padrão c-ANCA). O anticorpo antiproteinase 3, pesquisado por Elisa, costuma ser detectado em 80-90% dos portadores da forma sistêmica e ativa da granulomatose de Wegener. Seus níveis séricos podem refletir o grau de atividade da doença em alguns pacientes, mas não devem ser considerados um parâmetro absoluto nesse sentido. Preferencialmente, convém combinar IFI e Elisa, pois 10-15% dos casos são positivos apenas por IFI e 5%, somente pela metodologia imunoenzimática. Por outro lado, em pacientes com FAN positivo, o método Elisa é o de escolha, uma vez que a reação de imunofluorescência do FAN pode mascarar o reconhecimento dos padrões p-ANCA e c-ANCA. Vale lembrar que indivíduos com outras formas de vasculite de pequenos vasos podem apresentar raramente esses anticorpos.

POLIANGIITE MICROSCÓPICA

Antimieloperoxidase – Os autoanticorpos antimieloperoxidase (MPO) correspondem aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo com padrão perinuclear (p-ANCA) na IFI. São detectados em 50% dos casos de poliangiites microscópicas e glomerulonefrites rapidamente progressivas com crescentes, em 30-40% dos portadores de síndrome de Goodpasture e em 35% dos indivíduos com síndrome de Churg-Strauss. Podem ainda estar presentes na nefrite lúpica, na poliarterite nodosa, em síndromes vasculíticas induzidas por drogas e, raramente, na doença de Wegener. A investigação de MPO deve também ser feita pela combinação de IFI com Elisa, pois alguns soros reconhecem o antígeno em apenas um dos exames. O método enzimático é fundamental para os casos com FAN positivo, que mascara a interpretação do teste de imunofluorescência (ANCA). Por outro lado, a IFI identifica um outro padrão, o p-ANCA atípico, que está fortemente associado à hepatite autoimune tipo I, à retocolite ulcerativa e à colangite primária.

Dosagem de crioglobulinas requer cuidados diferenciados na fase pré-analítica

O objetivo é evitar a precipitação dessas imunoglobulinas, que ocorre quando elas são expostas a baixas temperaturas.

As crioglobulinas formam um grupo de proteínas que se precipitam no frio, constituído por imunoglobulinas monoclonais ou, mais frequentemente, por complexos mistos de imunoglobulinas em que um componente, em geral uma IgM, IgA ou IgG, reage contra uma IgG.

Tipos de crioglobulinemia

Do ponto de vista clínico, a crioglobulinemia pode causar dois tipos sindrômicos. Na crioglobulinemia monoclonal em alta concentração, usualmente se observa um quadro de hiperviscosidade capaz de provocar sonolência, torpor, coma, petéquias planas e acidente vascular cerebral. Na crioglobulinemia mista em menores concentrações, costuma haver um quadro semelhante ao de vasculite de pequenos vasos, com artrite/artralgia, púrpura palpável e glomerulonefrite.

Cuidados pré-analíticos

A caracterização das imunoglobulinas que compõem um crioprecipitado é realizada pelo método de imunofixação, com o uso de antissoros específicos anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-kappa e anti-lambda. O procedimento para a coleta de sangue precisa ser realizado com tubo pré-aquecido a 37°C. A manutenção dessa temperatura durante o processo de coagulação, retração do coágulo e centrifugação também é imprescindível. Sem esse rigor, pode haver precipitação dessas imunoglobulinas, que, assim, ficam aprisionadas no coágulo e não são detectadas no soro, subestimando o valor final da dosagem.

Classificação das crioglobulinemias

Tipo	Composição	Condições clínicas associadas
I	IgG ou IgM monoclonais	Macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo ou leucemia linfocítica crônica
II	Imunoglobulinas policlonais e IgG ou IgM monoclonais	Doença do tecido conjuntivo, manifestações autoimunes e infecções crônicas
III ou mista	Imunoglobulinas policlonais	Doenças inflamatórias crônicas (como as do tipo II), mas é frequente sua associação com a infecção pelo vírus da hepatite C

Fluxo de processamento da amostra para a dosagem de crioglobulinas

Passo 1

Preaquecer a 37°C todo o material de coleta

Passo 2

Coletar 10 mL de sangue em tubo seco e mantê-lo aquecido a 37°C

Passo 3

Retrair o coágulo, mantendo o tubo aquecido a 37°C

Passo 4

Retirar o soro e centrifugá-lo em caçapas preaquecidas a 37°C

Passo 5

Fracionar o soro e acondicionar a amostra conforme a necessidade