



Pesquisa de autoanticorpos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico: revisão de literatura

Search for Autoantibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: literature review

**Eduardo Finazzi de Almeida¹,
João Marco Braga Teixeira¹,
Maria Zilda Cardoso².**

1. Acadêmicos do 6º ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt) – Itajubá/MG.
2. Médica, especialista em Reumatologia, Professora da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt) – Itajubá/MG

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é o principal representante das colagenoses, considerado uma doença autoimune multissistêmica crônica, caracterizada pelo desenvolvimento de focos inflamatórios em vários tecidos e órgãos do corpo. Na maioria das vezes, é definido como uma doença crônica, remitente e recidivante. O diagnóstico é feito através da clínica e de exames laboratoriais inespecíficos e específicos, sendo que dentre os específicos destacam-se o fator antinuclear fluorescente (FAN), a prova da célula LE e os autoanticorpos específicos. O objetivo deste artigo foi analisar e revisar a literatura científica no que refere aos diversos marcadores (autoanticorpos) plasmáticos relacionados com LES, uma vez que a pesquisa de autoanticorpos é fundamental e indispensável nos pacientes com suspeita de LES, principalmente no que diz respeito à pesquisa do fator antinuclear (FAN). Embora muitos autoanticorpos não sejam muito específicos para LES, estes podem contribuir diretamente para o diagnóstico diferencial com outras patologias autoimunes.

Palavras chave: lúpus eritematoso sistêmico, autoanticorpos, FAN, diagnóstico do lúpus.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is the main representative of collagen diseases and it is considered as a multisystem autoimmune disease characterized by the development of chronic inflammatory focus in various tissues and organs. Most of the time is defined as a chronic, relapsing and remitting. The diagnosis is made by clinical and laboratory exams nonspecific and specific, which in the specific exams can be emphasized the fluorescent antinuclear antibody (ANA), the test LE-cell and the specific autoantibodies. The objective of this paper was to analyze and review the scientific literature in relation to various plasma markers (autoantibodies) associated with SLE plasma, since the determination of autoantibodies is fundamental and essential in patients with suspected SLE, especially in regards of the antinuclear factor (ANF). Although many autoantibodies are not very specific for SLE, they can directly contribute to the differential diagnosis with other autoimmune conditions.

Key words: lupus erythematosus, autoantibodies, ANA, diagnosis of lupus.

Correspondência:

Eduardo Finazzi de Almeida
Faculdade de Medicina de Itajubá
Av. Renó Júnior, 368. São Vicente
Itajubá/MG. CEP: 37502-138.
Tel: (35) 3629-8700.
E-mail: dufinazzi@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi descrito primeiramente em 1833, tratando-se do principal representante do grupo das colagenoses, sendo uma doença inflamatória autoimune, multissistêmica, e de etiologia multifatorial, com a presença de diversos autoanticorpos plasmáticos, responsáveis pelo processo inflamatório agudo ou crônico, variando desde formas com pouca expressão clínica, até casos graves com risco à vida.¹⁻⁴

O LES apresenta um acometimento universal e pode afetar todas as faixas etárias, mas apresenta predileção pela raça negra, numa escala de 3 a 4 vezes maior do que em brancos e predomina em mulheres, numa escala de 9 para 1 (principalmente em jovens, no período reprodutivo, entre 14 e 65 anos).¹⁻⁴

Em estudos europeus, a média de idade dos acometidos é mais alta, chegando aos 50 anos; entretanto, a maioria desses estudos apresenta o pico de incidência na terceira década de vida.^{1,2,5-8}

O quadro clínico do paciente com LES varia de acordo com o local de acometimento da doença, sendo que os mais caracteristicamente envolvidos pelo processo patológico são: pele, articulações, células sanguíneas, vasos sanguíneos, membranas serosas, rins e sistema nervoso central.⁸

Com relação ao acometimento sistêmico do LES, a sintomatologia mais comum inclui: fadiga (que embora inespecífica, aparece em 90% dos casos), febre (80% dos casos), emagrecimento (60% dos casos) e anorexia. Já em pele e mucosas, gera lesões específicas e também, não específicas. As específicas podem ser divididas em agudas (a mais característica é a erupção malar ou em “asa de borboleta”, e a mais frequente é a fotossensibilidade, definida através do surgimento de erupção cutânea eritematosa após contato com raios solares), subagudas (destacando-se erupções papuloescamosas e lesões eritematoanulares) e crônicas (lúpus discoide). Quanto às lesões cutâneas não específicas, pode-se citar a alopecia não discoide, a

vasculite cutânea, o fenômeno de Raynaud, o livedo articular, as telangiectasias e úlceras mucosas indolores.¹⁻⁴

As articulações mais acometidas no LES são as das mãos, punhos e joelhos (locais de artralguas) e artrites não erosivas. Observa-se ainda, uma grande prevalência de mialgia nesses pacientes. Ainda mais, os pacientes também podem apresentar distúrbios renais como, proteinúria de valor maior que 500mg/24h, ou a presença de cilindros celulares na urinálise. Dentre outras manifestações, destacam-se as serosites (pleurite e pericardite), manifestações psiquiátricas (disfunção cognitiva leve, distúrbio de personalidade e depressão), neurológicas (cefaleia, convulsões, psicose) e hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia e trombocitopenia).^{10,11}

O diagnóstico é feito através do exame clínico e de provas laboratoriais, inespecíficas e específicas. Dentre esses testes inespecíficos, pode-se citar o hemograma, VHS e proteína C reativa. Por sua vez, os específicos englobam o fator antinuclear fluorescente (FAN), a prova da célula LE e os autoanticorpos específicos (destacando-se: anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anti-Histonas, anti-P, anticorpos anti-membrana e anti-fosfolípidos).⁶

Como medidas gerais que auxiliam no tratamento, podem-se indicar: melhora do condicionamento físico, através de atividade física regular ou até mesmo um repouso relativo (de forma que, quanto mais ativa estiver a doença, maior será sua necessidade); proteção contra raios ultravioletas (medicamentos que aumentam os efeitos da luz ultravioleta como tetraciclina e psoralenos, devem ser evitados); apoio psicológico; dieta balanceada, evitando-se excessos de sal, carboidratos e lipídios; evitar o tabagismo; limitar uso de anticoncepcionais a base de estrógenos (uma vez que foi correlacionado como fator desencadeante da doença) e limitar uso de medicamentos imunossupressores.^{1,12}

O tratamento medicamentoso deve ser individualizado para cada paciente e será elaborado

conforme o acometimento de órgãos ou sistemas e sua gravidade.³ Dentre os medicamentos disponíveis, destacam-se: (1) os antimaláricos (hidroxicloroquina ou cloroquina), que demonstram bons resultados nas manifestações dermatológicas, (2) os anti-inflamatórios não hormonais, que tem ação nos distúrbios musculoesqueléticos e em serosites limitadas, (3) os corticoesteróides, que têm grande espectro na terapêutica do paciente portador de LES, porém conta com vários efeitos colaterais; (4) e também os medicamentos citotóxicos (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato e metotrexato), que são reservados para as formas manifestantes graves da doença, como lesões do sistema nervoso central e a nefrite lúpica.¹²

O objetivo desta revisão foi realizar uma breve abordagem sobre LES e os aspectos envolvidos em seu diagnóstico, enfatizando a revisão geral dos diversos marcadores plasmáticos (autoanticorpos) relacionados com a patologia e também a discussão acerca de suas características específicas.

DESENVOLVIMENTO

Aspectos históricos dos autoanticorpos

A “Pesquisa de Células LE”, teste para detecção de LES, foi criada em 1948 por Hargraves, com contribuição de Richmond e Morton. Hargraves constatou a presença de material nuclear fagocitado em sangue de pacientes com LES, o que recebeu o nome de fenômeno das células LE. Posteriormente, foi demonstrado que tal teste não era adequadamente sensível, estando positivo em cerca de apenas 50% dos pacientes com LES.¹⁴⁻¹⁶

Nos anos 50, Pincus estudou sobre os anticorpos anti-DNA (outro autoanticorpo importante na doença). Eng Tan e Henry Kunkel, relataram o anticorpo Sm, o qual tem grande especificidade, mesmo sendo encontrado em 30% dos doentes.¹⁶

Em 1997, ensaios laboratoriais obtiveram resultados de execução mais simples e reprodutivos, de maior sensibilidade e especificidade em relação às

células LE, deixando estas de fazer parte dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (CAR) para classificação do LES e abrindo novas possibilidades para outros autoanticorpos considerados marcadores de LES, especialmente o anti-Sm e anti-DNA nativo.^{4,8,14,19}

Diagnóstico do LES

Com relação ao diagnóstico do LE, pode-se afirmar que o mesmo é realizado através da associação de dados clínicos (anamnese e exame físico com dados laboratoriais).¹⁰

Algumas informações podem ser bastante sugestivas, como por exemplo, mulheres em fase de reprodução e após a menopausa, apresentando emagrecimento, “urticárias” recorrentes, alopecia, fenômeno de Raynaud, anemia de etiologia indefinida e também um histórico de alterações laboratoriais de glóbulos brancos.²

Nenhum exame laboratorial é tão específico até o momento para o diagnóstico de LES e os resultados dos exames podem variar, de acordo com a oscilação do quadro clínico.¹⁷

Os exames são divididos em dois grupos principais: exames usados para firmar o diagnóstico da patologia e exames para o seguimento dos pacientes. Dependendo da frequência e do padrão de acometimento do LES, está indicado cada tipo de exame diagnóstico. Alguns exames são ditos de rotina: dosagem de creatinina, hemograma completo, prova de atividade inflamatória, urina tipo I e radiografia de tórax, solicitados juntamente com os exames mais específicos, de acordo com as manifestações clínicas, como o ecocardiograma, pesquisa de inibidor lúpico, anticardiolipina e dosagem de enzimas hepáticas, potencializando assim, sua eficácia.⁷

A pesquisa mais específica e importante a se realizar no LES é a detecção dos autoanticorpos plasmáticos, destacando-se aqueles direcionados contra os ácidos desoxiribonucleicos (DNAs), ácidos ribonucleicos (RNAs), antígenos citoplasmáticos e

nucleares. Os autoanticorpos considerados mais específicos para LES são o anti-Sm, anti-DNA de dupla hélice (dsDNA) e o anti-P; entretanto, existem outros autoanticorpos não tão específicos, mas que podem contribuir para o diagnóstico e avaliação do paciente lúpico, dependendo do quadro clínico apresentado pelo paciente, tais como: Anti-RNP, Anti-Ro (SS-A) e Anti-ssDNA.¹⁷

Outro exame muito útil é a dosagem sérica de proteínas do sistema complemento (complemento hemolítico total, C3 e C4), que são capazes de detectar atividade da doença em estágio inicial, principalmente no que se refere às manifestações renais. Ocasionalmente, é possível identificar lúpus determinado por uma deficiência genética, através da deficiência congênita de alguns componentes da via clássica do complemento (Clq ou Clr/s, C2 e C4).

O surgimento do FAN (fator antinuclear), um teste mais sensível e específico, tomou lugar da pesquisa de células LE, anteriormente utilizada como critério de diagnóstico em ampla escala. Diante de diagnósticos muito prováveis, os autoanticorpos específicos requisitados inicialmente contribuem para avaliação da probabilidade de lesão de determinados órgãos. Estes podem ser solicitados também após o exame de FAN, o qual sugere a tipagem de antígenos acometidos, direcionando melhor a pesquisa laboratorial.⁷

A variedade de diagnósticos diferenciais de LES, como as colagenoses (artrite reumatoide, polimiosite/dermatomiosite, síndrome de Sjögren, esclerodermia), doenças infecciosas (endocardite bacteriana subaguda, hanseníase, infecção por vírus da hepatite B ou C, citomegalovírus)¹⁷ e doenças autoimunes (anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, pênfigo), deve sempre ser abordada pelo médico, levando a um diagnóstico de maior precisão. Outro diagnóstico diferencial é feito com linfomas, devido à grande incidência em pacientes com LES.⁷

Causas importantes de reativação do LES estão associadas a infecções por gram-negativos e podem manifestar-se de forma muito inespecífica, principalmente naqueles pacientes em uso de imunossupressores. Certas particularidades estão presentes em um caso específico de lúpus medicamentoso, como a semelhança na incidência de casos nos dois gêneros, ausência de manifestações renais e do SNC, ausência de anti-DNA, hipocomplementenemia e predomínio de alterações laboratoriais reversíveis com a suspensão da droga.⁷

Em virtude das dificuldades envolvidas para se diagnosticar o LES, a Sociedade Americana de Reumatologia desenvolveu e listou, em 1982, onze critérios diagnósticos que auxiliam no diagnóstico diferencial de LES, os quais sofreram pequena modificação no ano de 1997. O diagnóstico será firmado na presença de pelo menos quatro destes critérios, que incluem diferentes sinais e sintomas, os quais podem ocorrer de forma simultânea ou separadamente, no decorrer do desenvolvimento da doença.^{1,10}

Tais critérios envolvem os seguintes sinais e sintomas:^{3,9,10}

- 1- Eritema malar: vermelhidão característica fixa, plana ou em relevo em região malar e em aspecto de "asa de borboleta";
- 2- Lesão discoide: lesão cutânea eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia;
- 3- Fotossensibilidade: exantema cutâneo, como reação não usual à exposição solar, de acordo com a história do paciente ou conforme observado por um médico;
- 4- Úlceras orais e/ou nasofaríngeas observadas pelo médico: feridas na boca e nariz, geralmente indolores;
- 5- Artrite não erosiva: inflamação de duas ou mais articulações, com edema e dor ou derrame articular;

6- Serosite: pleurite (caracterizada por história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico);

7- Comprometimento renal: proteinúria persistente maior do que 0,5 g por dia ou presença de cilindrúria anormal no exame microscópico de urina;

8- Alterações neurológicas: convulsão ou psicose sem outra causa aparente;

9- Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000 leucócitos/ml em duas ou mais ocasiões), linfopenia (menor que 1.500 linfócitos/ml, em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000 plaquetas/ml na ausência de outra causa);

10- Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo positivo, ou anticorpos anti-Sm positivos, ou presença de anticorpo antifosfolípide baseado em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou presença de teste falso-positivo para sífilis (VDRL), por no mínimo seis meses;

11- Fator antinuclear (FAN) positivo: detectado por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época e na ausência de drogas conhecidas, por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Tais critérios foram desenvolvidos com o objetivo de uniformizar a definição de LES para estudos científicos; entretanto, deve-se lembrar que é possível a ocorrência de casos de LES que não se enquadram nem mesmo quatro dos critérios acima.³

Etiopatogenia do LES

Sabe-se que o LES é uma patologia cuja etiologia ainda não foi totalmente elucidada, mas atualmente existe um consenso da comunidade científica quanto à origem multifatorial da patologia, destacando-se no processo diversos fatores hormonais (estrogênio), genéticos, ambientais (radiação

ultravioleta e medicamentos), infecciosos, e estresse psicológico. Tais fatores, quando se associam, acabam gerando respostas imunes inapropriadas, com hiperreatividade das células B e T, sendo capazes então de provocar a falência do circuito imunorregulatório. O fator psicológico é considerado, por muitos estudiosos, como de particular importância no desencadeamento da doença e de suas agudizações.¹

Dentre os fatores genéticos, destacam-se alguns genes que predisõem ao LES, os quais são: HLA-DR, principalmente deficiência do receptor eritrocítico do complemento CR1, marcadores genéticos da IgG (receptores Fc), homozigose para deficiência dos fatores da via clássica do complemento (C2, C4) e genes relacionados à apoptose e ao clearance de imunocomplexos. Alguns agentes infecciosos, como Epstein-Barr, podem servir de gatilho imunológico para o surgimento de respostas imunes anormais em indivíduos que já possuem uma predisposição genética.¹⁰

Já com relação aos fatores ambientais, podem-se citar como participantes da gênese do LES, a radiação ultravioleta (principalmente os raios ultravioletas tipo B), medicamentos (principalmente fenitoína, procainamida, propafenona, isoniazida, hidralazina e clorpromazina), agentes microbiológicos e hormônios sexuais (o que teoricamente explicaria a predominância da doença em mulheres na idade fértil).¹⁰

A fisiopatologia do LES relaciona-se com a ação de diversos autoanticorpos, produzidos em decorrência de um desequilíbrio do sistema imunológico. Esses autoanticorpos são dirigidos contra uma série de complexos proteicos, DNA, RNA, membranas celulares e moléculas intracelulares e possuem a capacidade de induzir a formação de imunocomplexos, que se depositam na parede dos vasos de pequenos e médios calibres, especialmente em regiões periféricas, da microcirculação. Desta maneira, tais imunocomplexos por sua vez, induzem a ativação do sistema de complemento, ativando vários

mediadores da inflamação e produzindo processos de vasculites leucocitoclásticas, além de, eventualmente, ocasionar necrose da parede vascular e dos tecidos por ela nutridos. Por fim, estes processos acabam contribuindo diretamente com repercussões estruturais e/ou funcionais em diversos órgãos ou sistemas, como o vascular e renal.¹⁷

É importante ressaltar que nem todos os autoanticorpos são causadores ou resultados de uma doença como o LES, visto que todos os indivíduos normais comumente produzem autoanticorpos, embora em pequenas proporções. Desta forma, pode-se concluir que a grande diversidade de quadros clínicos em pacientes LES está relacionada direta ou indiretamente com a quantidade e qualidade dos autoanticorpos produzidos em decorrência da perda da autotolerância.¹⁷

Características gerais dos autoanticorpos

Anti-DNA: este tipo de anticorpo é subdividido em DNAn (nativo ou de dupla hélice) e DNAs (simples ou de uma única hélice) e histonas. O anti-DNAn possui uma especificidade bastante alta para o LES; entretanto, sua sensibilidade ainda é considerada baixa (em torno de 50% a 60% em doença ativa). Além disso, o anti-DNA é muito útil como um preditor de atividade da doença, principalmente em casos de acometimento renal. A importância diagnóstica do Anti-DNA está na presença da antigenicidade do DNAn, encontrado em cerca de 70 a 80% dos pacientes portadores de LES, mas que também pode ocorrer, em proporções menores, em pacientes com artrite reumatoide, síndrome de Sjögren e outras colagenoses.^{7,16}

A relação de altos títulos deste anticorpo em pacientes com doença lúpica renal é bastante usual, e geralmente doença em atividade. Também é comum sua associação com glomerulonefrite proliferativa e a elevação de seus títulos pode, inclusive, anteceder a atividade renal. Desta forma, quando seus títulos são monitorados e apresentam uma queda significativa,

pode estar ocorrendo uma diminuição da atividade da doença, contribuindo com um prognóstico mais favorável do paciente em questão. Padrão de FAN: homogêneo.^{7,16}

Antinucleossomais: trata-se de anticorpos dirigidos contra as proteínas constituintes dos nucleossomas (DNA-proteínas codificadas por histonas (H1, H2A, H2B, H3 e H4) e anti-DNA-histonas. Não é considerado muito específico para LES e a positividade isolada deste anticorpo geralmente relaciona-se com lúpus eritematoso desencadeado pelo uso de drogas (importante para o diagnóstico diferencial). Já quando se associa com a positividade do DNAn, pode ser considerado um marcador de LES. Quanto à prevalência, considera-se atualmente uma frequência em torno de 70% dos pacientes com LES diagnosticado. Padrão de FAN: homogêneo.^{7,16}

Anti-PCNA (anticorpo antinúcleo de célula em proliferação): Embora sua prevalência seja inferior a 10% (geralmente menos que 5%) dos pacientes portadores de LES e ainda não tenha sido descrito em outras colagenoses, possui alta especificidade para LES e sua presença já foi confirmada em algumas hepatites virais. Geralmente está representado por FAN nucleolar pontilhado.^{7,16}

Anti-KU: esse auto-anticorpo é direcionado contra uma subunidade proteína-cromatina que está envolvida na replicação e reparação do DNA. É representado por FAN positivo nuclear difuso ou nucleolar. Sua positividade significa atividade imunobiológica. Pode estar presente, em proporções variáveis de até 40%, na esclerodermia, poliomiosite, LES e artrite reumatoide.^{7,16}

Anti-RNA-Polimerase: representa os autoanticorpos direcionados contra frações enzimáticas de polipeptídeos que compõem o RNA e que se subdividem em três classes: RNA I, II e III. Além de sua positividade no LES (varia até 14% dos portadores), também pode ser encontrado em casos de artrite reumatoide, esclerodermia, síndrome mista e em síndrome de sobreposição. Ainda não possui

importância diagnóstica significativa, em virtude de sua baixa prevalência nos testes realizados.^{7,16}

Anti-Sm e Anti-RNP: são autoanticorpos voltados contra as proteínas do complexo RNP (anti-RNP) e contra polipeptídeos SM (anti-Sm), e que se relacionam com a síntese do RNA. O anti-Sm é considerado um autoanticorpo específico e marcador de lúpus eritematoso sistêmico, embora só esteja positivo em percentuais que variam de 20 a 30% dos pacientes com LES. Por ser muito específico para LES, sua solicitação para o diagnóstico complementar da doença é extremamente relevante. Atualmente, não tem sido muito utilizado para o seguimento dos pacientes.^{7,16} O anti-RNP é demonstrado através do exame por imunofluorescência indireta e encontra-se presente em proporções de 30 a 40% e pode estar associado à doença de Raynaud, miosites, esofagopatias, artrites, esclerodactilia e LE neonatal. Apesar de considerado um importante marcador de doença lúpica sistêmica, já foi descrito em praticamente todas as outras colagenoses (inespecífico) e é fundamental para o diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo. Padrão de FAN: pontilhado grosso.^{7,16}

Anti-Ro/SSA e anti-La/SSB: são considerados anticorpos que se voltam contra proteínas constituintes da composição do RNA. O anticorpo anti-Ro/SSA, quando de sua descrição, tinha a detecção dificultada devido à baixa concentração nos substratos teciduais e, por este motivo, foi relacionado mais aos pacientes com FAN negativo. Porém hoje, com o surgimento de técnicas mais avançadas, sua detecção é muito mais precisa. Embora seja mais comumente relacionado à síndrome de Sjögren, está presente em torno de 40% no LES e também no lúpus eritematoso cutâneo subagudo (Lecsa), significando alta probabilidade de o Lecsa vir a apresentar sistematização da doença em sua evolução. É ainda marcador do lúpus eritematoso neonatal (LEN), associado à fotossensibilização, linfopenia, bloqueio atrioventricular e doença sistêmica com possível comprometimento pulmonar. É comum estar associado

à presença do anti-La/SSB. Sua presença pode estar relacionada à deficiência das frações C2 e C4 do complemento. Geralmente, não é solicitado para o diagnóstico e seguimento do LES, porém é bastante indicado para pacientes lúpicas grávidas, em virtude do risco de desenvolvimento do lúpus neonatal e um possível bloqueio atrioventricular.^{7,16}

O anticorpo anti-La/SSB está presente no LES em percentuais que variam de 10 a 15%. Também se expressa no LE neonatal, porém em menor frequência do que o anti-Ro/SSA. Sua presença concomitante com anti-Ro/SSA, em pacientes com LES, tem sido relacionado com uma proteção renal frente às agressões da doença lúpica. Padrão de FAN desta classe: pontilhado fino.^{7,16}

Anti P-ribossomais: os anticorpos anti-ribossomais são voltados contra os complexos de ribonucleoproteínas que estão envolvidos com o RNAm. São representados por FAN positivo, tanto no núcleo, quanto no citoplasma e nucléolo, e por este fato, são melhores visualizados em células em divisão, em placas metafásicas (FAN do tipo pontilhado fino, citoplasmático). São altamente específicos para diagnosticar o LES, ocorrendo em proporção que varia de 10 a 20 % dos pacientes, apesar de também serem encontrados na população normal, mas em proporções menores e não definidas. Sua presença parece estar relacionada com nefrite membranosa e preceder atividade de distúrbios psiquiátricos lúpicos, incluindo a depressão e psicose. Sua ocorrência isolada é rara e em geral, está associada ao anticorpo antiDNAn, anti-Sm e também aos anticorpos antifosfolípidos.^{7,16}

Anti-centrômero: Não tem sido relacionado com LES, mas ocorre em até 30% dos pacientes portadores de esclerodermia sistêmica na forma Crest (calcinose, Raynaud, esofagopatia, esclerodactilia e telangiectasias).^{7,16}

Anti-Scl-70: antitopoisomerase I. É um autoanticorpo que reconhece a porção carbóxi-terminal da DNA-topoisomerase I, estando presente, principalmente, em pacientes com esclerodermia, num

percentual que varia de 22 a 40 %. Esses pacientes possuem tendência para generalizar e desenvolver acometimento sistêmico, especialmente comprometimento pulmonar com fibrose, e cardíaco, além de pontos hemorrágicos nas extremidades. Marca uma doença crônica (de longa evolução). Também pode ser encontrado no LES e, mais raramente, na dermatomiosite e artrite reumatóide.^{7,16} Representado por FAN nuclear e nucleolar de padrões mistos.

Anti Pm-Scl: anticorpos dirigidos contra proteínas ribossomais em processo de degradação. Estão mais associados à presença de síndrome de sobreposição, em especial na associação esclerodermia e miosite. Ocorre no LES e também na esclerodermia ou miosites. Associam-se também à presença de artrite, lesão cutânea de dermatomiosite e calcinose. São representados por FAN nucleolar homogêneo.^{7,16}

Anti-RNA-sintetases: Cinco diferentes auto-anticorpos são identificados: anti Jo-1, anti PL-7, anti PL-12, anti EJ e anti OJ, cada qual voltado para um aminoácido diferente: histidina, treonina, alanina, glicina e isoleucina, respectivamente. Até o presente momento, não possuem contribuição para o paciente com LES.^{7,16}

Anti Mi-2: é um anticorpo dirigido contra um complexo nuclear, responsável pelo controle da proliferação celular. Em 95% dos casos, a presença deste autoanticorpo indica o diagnóstico diferencial de dermatomiosite. Outros autoanticorpos possíveis de serem representados pela positividade do FAN, porém com interpretação não muito bem esclarecida, são: anti-Mas, anti-NOR, anti-Wa, anti-Ki-67, antifibrilarina, antitopoisomerase II e anti-SR.^{7,16}

Antifosfolípides: esta classe envolve os seguintes autoanticorpos: anticardiolipina, anticoagulante lúpico e antibeta-2-glicoproteína I.

Anticardiolipina: é um anticorpo detectado através do método Elisa, que já está padronizado. Valorizam-se títulos encontrados superiores a 40 GPL ou MPL. Sua prevalência no LES gira em torno de 40 a 50%.^{7,16}

Anticoagulante lúpico: Para sua detecção, podem ser utilizados diferentes métodos, como o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), o tempo do veneno de cobra Russell diluído (DrvvT), o tempo de coágulo de caolin (KCT) ou o tempo de protrombina diluída, utilizando-se tromboplastina recombinante (PIL).^{7,16} Esta classe de autoanticorpos não é específica para LES, porém os mesmos estão associados com uma maior predisposição ao surgimento de trombose, abortos e plaquetopenia (síndrome antifosfolípide) e contribuem muito com o diagnóstico diferencial. Possuem indicação para pacientes lúpicos que desejem engravidar.^{7,16}

Fator reumatoide: encontra-se presente em cerca de 30% dos casos de LES, porém não contribui de forma efetiva com o diagnóstico.^{7,16}

Biópsia de pele: frequentemente demonstra hiperqueratose com rolhas córneas foliculares, epiderme com acantose irregular e atrofia suprapapilar, degeneração hidrópica e espessamento da membrana basal e depósitos de imunocomplexos observados pela imunofluorescência.^{7,16}

Biópsia renal: recomendável para todos os pacientes com sedimento urinário anormal (hematúria e cilindrúria) e/ou proteinúria maior que 1 g/24h e/ou alteração da função renal. Deve ser executada por profissional experiente e habilitado, especialmente com relação à leitura da lâmina e à análise com imunofluorescência.^{7,16}

O fator antinuclear (FAN)

As pesquisas de anticorpos dirigidos contra antígenos celulares, tradicionalmente denominadas como FAN (fator antinuclear) ou FAN-HEp-2, vêm apresentando considerável evolução, que exige uma constante revisão sobre os paradigmas relacionados com a interpretação dos resultados obtidos. Os avanços metodológicos ocasionaram expressivo aumento na sensibilidade do teste, e consequente diminuição de sua especificidade. Isto se verifica pelo crescente número de exames positivos em indivíduos aparentemente

hígidos.¹⁷ Como a técnica de Hep-2 aumentou ainda mais sua sensibilidade, de modo a detectar autoanticorpos em uma ampla gama de condições autoimunes, infecciosas ou mesmo em indivíduos saudáveis, sua solicitação deve ser realizada não em triagem geral, mas sim em contexto suspeito de autoimunidade. Por outro lado, é muito improvável encontrar pacientes com LES em atividade, cujo teste de FAN seja negativo.

Indivíduos não autoimunes usualmente apresentam FAN-HEp-2 em títulos baixos, enquanto em pacientes autoimunes, geralmente, títulos médios ou altos. Entretanto, observam-se frequentes exceções em ambos os contextos. No contexto clínico sugestivo de LES, os padrões de FAN que mais comumente conduzem ao diagnóstico são nucleares do tipo homogêneo, pontilhado pleomórfico/PCNA, pontilhado grosso, pontilhado fino ou mesmo pontilhado fino denso. Qualquer padrão pode ser encontrado, e em mais da metade dos casos ocorrem padrões mistos.⁷

A pesquisa de autoanticorpos contra antígenos celulares pela técnica de imunofluorescência indireta (IFI) em células HEp-2 (FAN-HEp-2) conta com mais de 20 padrões de IFI distintos. O ensaio é de alta sensibilidade e baixa especificidade e exige critérios extremamente cautelosos para sua valorização.¹⁷

Os padrões de IFI são indicativos de tipos específicos de autoanticorpos e foram elucidados pelo III Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN). Cada padrão nuclear tem uma correlação clínica específica, como:²²

- *Nuclear homogêneo*: corresponde ao anticorpo anti-histona (marcador de lúpus eritematoso sistêmico induzido por drogas, lúpus eritematoso sistêmico idiopático, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, importante associação com uveíte na forma oligoarticular, síndrome de felty e hepatite autoimune), ao anticorpo anti-DNA nativo (marcador de lúpus eritematoso);

- *Nuclear pontilhado grosso*: equivalente ao anticorpo anti-Sm (marcador para lúpus eritematoso sistêmico) e

ao anticorpo anti-Rnp (marcador de doença mista do tecido conjuntivo e também presente no lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica);

- *Nuclear pontilhado fino*: relacionado ao anticorpo anti-SS-A/RO (marcador de síndrome de Sjögren primária, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus neonatal e cutâneo subagudo, esclerose sistêmica, polimiosite e cirrose biliar primária) e ao anticorpo anti-SS-B/La (marcador de síndrome de Sjögren primária, lúpus eritematoso sistêmico e lúpus neonatal);

- *Nuclear pontilhado pleomórfico*: anticorpo contra núcleo de células em proliferação (Anti-PCNA) é encontrado especificamente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Devido ao fato de que quase todos (98 a 99%) os pacientes com LES apresentam anticorpos antinucleares (AAN) demonstráveis no soro, a pesquisa do FAN é realmente muito útil. Contudo, longe de ser um teste ideal, o AAN pode ser encontrado em uma variedade de outras condições e inclusive em indivíduos normais. Portanto, uma cuidadosa seleção dos pacientes a serem testados é de grande importância. A solicitação indevida do FAN pode contribuir com diagnósticos errôneos e acabar gerando maiores custos e transtornos para a investigação destes falsos positivos.¹⁷

Como a pesquisa de FAN-HEp-2 resulta em valores muito relativos e depende de diversos fatores associados, um aspecto importante a ser considerado é com relação a sua titulação. De forma geral, os pacientes autoimunes tendem a apresentar títulos moderados (1/160 e 1/320) e elevados (\geq 1/640), enquanto os indivíduos sadios com FAN-HEp-2 positivo tendem a apresentar títulos inferiores ($<$ 1/80). No entanto, é importante ressaltar que esta não é uma regra exata e exceções podem ocorrer.¹⁷

CONCLUSÃO

A pesquisa de autoanticorpos é fundamental e indispensável nos pacientes com suspeita de LES,

principalmente no que diz respeito ao fator antinuclear (FAN), considerado o padrão-ouro dentre os testes, até então. No entanto, é importante ressaltar que sua detecção isolada, ainda não é suficiente para se estabelecer um diagnóstico conclusivo, embora possa sim significar uma maior probabilidade de um indivíduo vir a desenvolver LES ou outras colagenoses ao longo dos anos.

Ainda, é importante lembrar que vários autoanticorpos, mesmo não sendo considerados muito específicos para LES até então, podem contribuir diretamente com o monitoramento de atividade da doença e inclusive com o diagnóstico diferencial de outras patologias autoimunes, como artrite reumatoide e diabetes mellitus tipo I.

REFERÊNCIAS

1. Araújo AD. A doença como ponto de mutação: os processos de significação em mulheres portadoras de lúpus eritematoso sistêmico [dissertação]. Natal. Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2004.
2. Galindo CVF, Veiga RKA. Características clínicas e diagnósticas do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão. *Rev Eletrônica Farm.* 2011;08(1):60-70.
3. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silvana NA, Zimmermann AF, et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2008 jul/ago;48(4):196-207.
4. Ferreira M, Salgueiro AB, Estrada J, Ramos J, Ventura L, Vale MC, et al. Lúpus eritematoso sistêmico. *Acta Med Port.* 2008;21(2):199-204.
5. Studart SAS, Rodrigues CL, Soares CB, Callado MRM, Vieira WP. Lúpus eritematoso sistêmico com fraqueza muscular por miastenia gravís. *Rev Bras Reumatol.* 2011 maio/jun;51(3):289-94.
6. Vianna R, Simões JM, Inforzato HCB. Lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Ceciliana.* 2010;2(1):01-03.
7. Assis MR, Baaklini CE. Como diagnosticar e tratar lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Med.* 2009 set; 66(9):274-85.
8. Freire EAM, Souto LM, Ciconelli RM. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2011 jan/fev;51(1):75-80.
9. Vargas KS, Romano MA. Lúpus eritematoso sistêmico: aspectos epidemiológicos e diagnóstico. *Rev Salus-Guarapuava.* 2009 jan/jun;3(1):79-94.
10. Borba Neto EF, Bonfá E. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Lopes AC. *Tratado de clínica médica.* 2ª ed. São Paulo: Roca; 2009. v.I. p.1513-22.

A detecção isolada de tais autoanticorpos ainda não possui valor diagnóstico conclusivo, contudo, a identificação de um conjunto dos mesmos, em associação com outros dados clínicos e laboratoriais, aumenta radicalmente a probabilidade de se obter um diagnóstico mais precoce e fidedigno.

Conta-se com novos investimentos e estudos no ramo, que certamente contribuirão com a melhora da qualidade de vida dos acometidos, em casos de LES, bem como de muitas outras doenças reumatológicas autoimunes.

Conclui-se que o LES é uma doença muito complexa, que ainda necessita de estudos mais aprofundados para sua melhor compreensão e consequente contribuição diagnóstica e terapêutica.

11. Iaboni A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB, Moldofsky H. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2453-7.
12. Dellavance A, Andrade LEC. Das células LE às células HEP-2: perspectiva histórica e avaliação crítica do teste de imunofluorescência indireta para pesquisa de anticorpos antinúcleo. *Rev Bras Med.* 2012 jan/fev;69(1/2):07-21.
13. Dutschmann LA. Lúpus eritematoso sistêmico: alguns aspectos históricos. *Rev Soc Port Med Interna.* 2006 abr/jun;13(2):133-40.
14. Dellavance A, Leser PG, Andrade LEC. Análise crítica do teste de anticorpos antinúcleo (FAN) na prática clínica. *Rev Bras Reumatol.* 2007 jul/ago;47(4):265-75.
15. Umbelino Júnior AA, Cantisano MH, Klumb EM, Dias EP, Silva AA. Achados bucais e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *J Bras Patol Med Lab.* 2010 dez;46(6):479-86.
16. Duarte A. Fator antinúcleo na dermatologia. *An Bras Dermatol.* 2005;80(4):387-94.
17. Ozer DS. Interação entre as vias de sinalização CD40/CD40L e os PPAR's [tese]. São Paulo. Universidade de São Paulo; 2008.
18. Skare TL, Holler AP, Alves PC. Associação entre anticorpos antifosfolípidos e fator reumatóide em pacientes com nefrite lúpica: um estudo de 187 casos. *Arq Catarin Med.* 2009;38(2):46-51.
19. Ayache DCG, Costa IP. Alterações da personalidade no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2005 set/out;45(5):313-8.
20. Bruder RCS, Prudente IMC, Silva MIC, Defaveri J. A importância da contra-imunoeletroforese na detecção de antígenos nucleares extraíveis para o

- diagnóstico de doenças reumáticas sistêmicas. J Bras Patol Med Lab. 2004 fev;40(1):15-9.
21. Dellavance A, Andrade LEC. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo. J Bras Patol Med Lab. 2007;43(3):157-68.
 22. Dellavance A. 3º Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN): recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. Rev Bras Reumatol. 2009;49(2):89-109.

Correspondência: Eduardo Finazzi de Almeida; Av. Renó Júnior, 368. São Vicente. Itajubá/MG. CEP: 37502-138.
Tel: (35) 3629-8700. E-mail: dufinazzi@hotmail.com