

Fator antinúcleo na dermatologia*

*Antinuclear factor in dermatology**

Artur Antônio Duarte¹

Resumo: Trata-se de artigo de revisão e atualização sobre a pesquisa dos anticorpos antinucleares, em especial do fator antinúcleo, em que são abordados os aspectos históricos, epidemiológicos, fisiopatogenia, métodos de identificação, suas especificidades e interpretação, correlacionando-os com sua aplicabilidade na prática clínica do dermatologista e do clínico geral.

Palavras-chave: Anticorpos antinucleares; Autoimunidade; Doenças do colágeno; Imunofluorescência

Abstract: This is a review and update article on antinuclear antibodies assays, in particular the antinuclear factor, in which are approached histological and epidemiological aspects, physiopathogenesis, identification methods, their specificities and interpretation, correlating them to their applicability in the dermatologist's and general clinician's clinical practice.

Keywords: Antinuclear antibodies; Autoimmunity; Collagen diseases; Fluorescent antibody technique

INTRODUÇÃO

O significado da pesquisa de anticorpos antinucleares (AAN) atualmente é muito amplo e abrangente, devido a novos substratos e técnicas mais apuradas usados na sua detecção. Atualmente sua positividade é interpretada como presença de anticorpos não só contra elementos do núcleo celular - conforme sua denominação expressa - mas também significa a presença de auto-anticorpos contra elementos do citoplasma e do nucléolo. Assim, é provável que em breve se tenha uma mudança na sua denominação para uma expressão mais abrangente como "pesquisa de fator antinúcleo, anticitoplasmático e antinucleolar".¹⁻³ Sua interpretação deve ser feita sempre à luz da associação clínica, padrões de depósitos da fluorescência observada na célula-alvo e positividade máxima da sua diluição.

A pesquisa do fator antinúcleo (FAN) é elemento indispensável em caso de suspeita clínica de doenças auto-imunes, em especial do grupo das colagenoses - lúpus eritematoso (LE), artrite reumatóide (AR), esclerodermia (ES), dermatomiosite (DM), síndrome de Sjögren (SS), síndrome mista e de sobreposição. Um FAN positivo não significa necessariamente a presença de colagenose, podendo significar desde característica

familiar com probabilidade ou não de o portador vir a desenvolver determinada colagenose frente a estímulos variados ao longo dos anos até a real presença de doença auto-imune ou mesmo seu prognóstico. É possível ainda sua ocorrência em parcela da população normal e na presença de algumas doenças crônicas, como cirrose biliar, por exemplo, e em infecções virais agudas. Toda essa variabilidade em sua interpretação deve-se à especificidade variável decorrente da multiplicidade de elementos intranucleares, nucleolares e intracitoplasmáticos, potencialmente capazes de se comportar como antígenos frente a condições diversas, e nem sempre essa antigenicidade se traduz em doença. Assim, o conceito histórico de FAN positivo como "sinônimo de colagenose" deve hoje ser avaliado com mais rigor e sempre à luz da correlação clínica, além dos antecedentes familiares.⁴

ASPECTOS HISTÓRICOS

As investigações sobre a presença de auto-anticorpos iniciaram-se com os achados em soro de pacientes lúpicos das células LE (1948), que foram por anos usadas como instrumento diagnóstico para lúpus eritematoso e artrite reumatóide,^{5,7} principalmente.

Recebido em 19.05.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 10.07.2005.

* Trabalho realizado na Disciplina de Dermatologia - Ambulatório de Colagenoses da Faculdade de Medicina de Santo Amaro - UNISA - São Paulo (SP), Brasil.

¹ Professor Titular II - Dermatologia - Faculdade Medicina de Santo Amaro - UNISA - São Paulo (SP), Brasil.

Anos mais tarde (1957), desvendou-se o mecanismo fisiopatogênico da formação das células LE,^{3,8-11} que são núcleos de células apoptóticas fagocitadas por polimorfonucleares neutrófilos, apoptose induzida por auto-anticorpos formados contra desoxirribonucleoproteína. Portanto, a formação da célula LE é um evento tardio em relação à produção do FAN. A partir daí, novas técnicas permitiram a pesquisa de anticorpos antinucleares - FAN, ampliando a eficácia em diagnosticar algum efeito auto-imune plasmático contra elementos celulares, ao contrário da pesquisa da célula LE, por ser evento muito mais precoce e preciso.

A detecção do FAN, a princípio, foi possível principalmente graças às técnicas de imunofluorescência indireta. Assim a pesquisa de FAN passou a ser o método de eleição na triagem diagnóstica para as doenças auto-imunes. Com o advento de outras técnicas, entre elas a imunodifusão, Elisa, imunoprecipitação, *immunoblot*, foi possível refinar a técnica de detecção do AAN e desvendar, de maneira específica, contra qual elemento celular estaria se formando o auto-anticorpo,¹²⁻¹⁶ isto é, AAN dirigido contra a proteína do DNA (antiDNA), contra a ribonucleoproteína (anti-RNP) e assim sucessivamente. Hoje outras técnicas são introduzidas sempre com a finalidade de aprimorar ainda mais a pesquisa do AAN.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Não há dados universais que expressam a positividade do FAN na população em geral,¹⁶ mas é conhecida sua positividade, em títulos de diluição que não ultrapassam 1/160, na população sadia e principalmente acima de 60 anos, sem nenhum significado patológico, ocorrendo independente da raça, em proporções não definidas, porém mais freqüente nas mulheres com idade superior a 14 anos. Pode estar presente também em familiares sadios de portadores de lúpus eritematoso, artrite reumatóide, além de outras collagenoses.^{2,7,16,17}

No lúpus eritematoso, em que sua expressão é mais freqüente, está presente em até 20% das formas cutâneas crônicas; em até 50% dos pacientes portadores da forma cutânea subaguda; e em quase 100% dos portadores da doença sistêmica. Em aproximadamente 5% dos pacientes em que se diagnostica doença sistêmica pode não ocorrer a positividade do FAN. Isso provavelmente se deve tanto ao emprego de técnicas inadequadas para sua detecção quanto ao momento da colheita da amostra ou ainda à presença de outros auto-anticorpos, como o anti-Ro/SSA, ou de auto-anticorpos contra elementos plasmáticos, como os anti-fosfolípidos, antiplaquetários, além de alguns ainda desconhecidos.¹⁵⁻¹⁸

Sua positividade nas demais collagenoses é extremamente variável. Na artrite reumatóide pode

ser positivo em até 50% dos pacientes; na esclerodermia sem manifestação sistêmica em até 20% e nas formas sistêmicas em mais de 80%. Na dermatomiosite/polimiosite sua positividade pode chegar a 40-80%. Na síndrome de Sjögren pode ser positivo em mais de 50% dos pacientes. Ainda pode ser positivo na doença reumática, na fibromialgia, nas doenças da tireóide, na hepatite auto-imune, em portadores de implantes siliconados¹⁶ e algumas vezes na presença de infecções virais ou bacterianas, quando são transitórios.^{16,17,19} Podem também associar-se a malignidades, e já foi descrita sua ocorrência na hanseníase virchowiana, havendo relatos esporádicos em doenças crônicas diversas, degenerativas ou não.^{2,20}

FISIOPATOGENIA

Por que ocorre a presença de FAN em alguns indivíduos frente a determinados estímulos poderia ser explicado, em parte, pela característica dos antígenos de histocompatibilidade presentes (HLA-B8, -DR2 e -DQ3), além de aspectos genéticos familiares. Também ocorre a presença de FAN positivo frente a estímulos, como drogas e vírus, por exemplo, que também têm dependência da característica familiar e dos antígenos de histocompatibilidade, entre outros fatores ainda desconhecidos.^{10,16,21,22}

Em princípio, o evento inicial deve ser a apoptose celular, sendo que um dos modelos experimentais observados se dá principalmente nos ceratinócitos, quando a doença se expressa na pele, ou em células circulantes e endoteliais, entre outras, frente a estímulos específicos.^{5,6,23}

Além da predisposição genética, vários fatores podem desencadear a apoptose celular (por exemplo, infecções virais, bacterianas e drogas). A irradiação citotóxica por ultravioleta^{7,10,23} é uma dessas principais causas que, incidindo sobre a pele, induzem a apoptose dos ceratinócitos. A partir daí, a exposição dos elementos, tanto do núcleo como do citoplasma, a células imunocompetentes predispostas inicia a formação de anticorpos contra determinadas proteínas nucleares ou citoplasmáticas, que passam a receber denominações diversas, de acordo com a estrutura reativa antigênica: anticorpos anti-ribonucleoproteína (RNP), anticorpos contra o DNA, entre outros. Esses auto-anticorpos na circulação depositam-se em diferentes tecidos e órgãos, desencadeiam a fixação do sistema de complemento e conseqüentemente levam à inflamação e disfunção do órgão-alvo.^{2,16,17,22,24}

A formação do complexo "fator antinúcleo" (FAN) pode ter significado específico, sendo marcador de determinadas doenças, ter significado prognóstico ou mesmo não ter um significado importante quanto à presença de doenças auto-imunes. Daí, sua interpretação ter que estar sempre relacionada ao local obser-

vado da fluorescência, padrão de depósito, diluição máxima observada e associação clínica.^{2,16,17,25-27}

MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO

Os métodos de identificação dos auto-anticorpos incluem a imunofluorescência indireta - o método mais rápido, fácil e barato - o Elisa, o radioimunoensaio, a imunodifusão, a contra-imunoelektroforese, a imunoprecipitação e o imunoblot. Todos esses métodos são passíveis de resultados falso-positivos, principalmente quando o paciente avaliado estiver em faixa etária acima dos 60 anos.²⁸⁻³²

Os substratos utilizados para detecção do AAN pela imunofluorescência indireta - FAN - podem ser provenientes de células de fígado de rato ou de células humanas de tumor da laringe (células HEp-2). As células HEp-2 são mais favoráveis devido a seu grande núcleo e à fácil exposição de seus componentes. As células de fígado de rato podem não expressar todos os componentes protéicos identificáveis para os humanos. A sensibilidade das células HEp-2 em expressar o FAN é muito próxima de 100%, porém com risco maior de falso-positivos, pois consegue expressar elementos intracelulares antigênicos sem significado patogênico. As células de fígado de rato expressam o FAN em proporção próxima de 90% e são altamente específicas, com possibilidade de falso-positivos menor do que a do substrato HEp-2, porém não conseguem expressar certas proteínas, como as denominadas Ro/SSA, sendo portanto passíveis de falso-negativos. Assim, é preferível a utilização do substrato HEp-2 devido a sua alta sensibilidade e praticamente ausência de possibilidade de FAN falso-negativo. Utilizando o substrato HEp-2, a probabilidade de se encontrar, por exemplo, lúpus eritematoso FAN-negativo é extremamente baixa.^{1,2,16,32-35}

Um FAN positivo pelo substrato HEp-2 pode ser confirmado pela detecção pelo substrato de fígado de rato, o que valida seu valor, excluindo a possibilidade de falso-positivo, portanto com alto valor para diagnóstico de determinada colagenose.^{1,2}

De qualquer maneira, o FAN positivo deve ser avaliado e correlacionado com a suspeita clínica, com seu padrão de depósito e diluição. Os diferentes padrões de depósitos possíveis correlacionam-se com os prováveis elementos celulares que estão se comportando como antígenos. Assim, na dependência do padrão do depósito do FAN já se pode inferir contra qual elemento intracelular está ocorrendo a reação auto-antígeno/auto-anticorpo e assim saber o significado real do FAN. A partir daí deve-se pesquisar a especificidade do AAN marcador da doença suspeita em questão.^{2,16,17,35}

Quanto à diluição de sua positividade, são consideráveis os títulos acima de 1/160, quando se utilizam as diluições padrões iniciais de 1/40, 1/80, 1/160 e assim sucessivamente. Títulos inferiores a 1/160 devem

ser avaliados com reserva e sempre à luz da especificidade do FAN, correlacionada com a suspeita clínica.

Os critérios morfológicos observados devem referir-se aos padrões de depósito: nuclear, nucleolar, citoplasmático, do aparelho mitótico e na placa metafásica, sendo que a leitura deve ser feita na última diluição em que o padrão é observado. O consenso brasileiro propõe que, mesmo sendo a reatividade positiva apenas no citoplasma, deve-se considerar FAN positivo; daí as novas interpretações do FAN, passando a significar não só anticorpos antinucleares como também anticitoplasmáticos e outros.^{1,2,16,35,36} Na medida em que não há consenso universal, pode-se encontrar em publicações estrangeiras a designação FAN negativo para situações em que ocorra a positividade de anticorpos anticitoplasmáticos, por exemplo anti-Ro/SSA, entre outros.³⁶

O modo como o FAN se deposita denomina-se padrão do FAN. Assim, pode-se observá-lo formando uma linha ao redor do núcleo - FAN periférico; cobrindo todo o núcleo - FAN homogêneo (Figura 1); pontos variados não uniformes - FAN pontilhado (Figura 2); depositado no centrômero - FAN centromérico (Figura 3); além de outros padrões (Figuras 4 e 5) listados no quadro 1.

Assim, associando a localização do FAN, o padrão de depósito e o título máximo de diluição observado, pode-se supor qual a especificidade do FAN e então considerá-lo marcador ou não de determinada doença. Sua positividade, ainda que inespecífica, indica a pesquisa específica para a doença suspeita. Passa-se então a pesquisar a especificidade do FAN obtido (Quadro 1).^{24,25,28-30}

Em resumo, um FAN positivo pode significar auto-anticorpos presentes no núcleo, nucléolo e também no citoplasma das células, e deve ser interpretado conforme a última diluição positiva observada, quanto

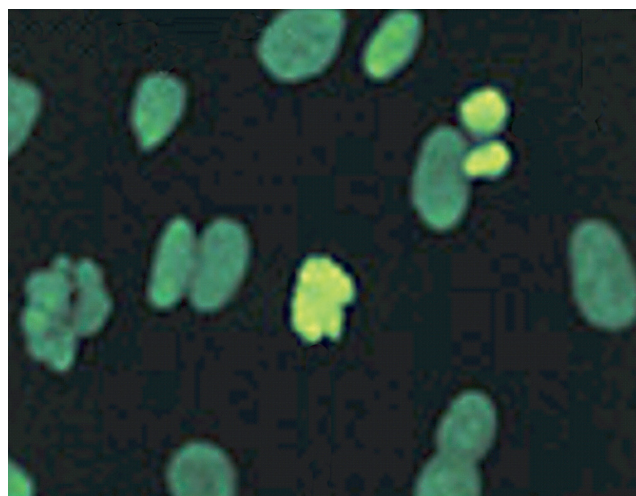


FIGURA 1: FAN nuclear homogêneo - pode representar o anticorpo antiDNAn, marcador de LES

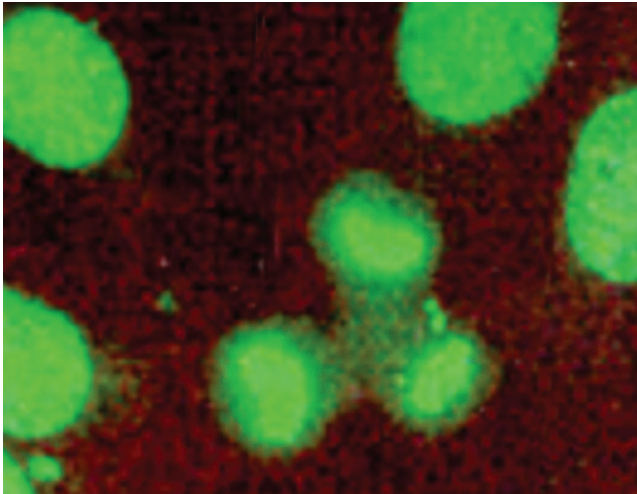


FIGURA 2: FAN nuclear pontilhado fino denso - é o padrão de FAN mais freqüente na população sadia e em processos inflamatórios, sem correlação clínica estabelecida

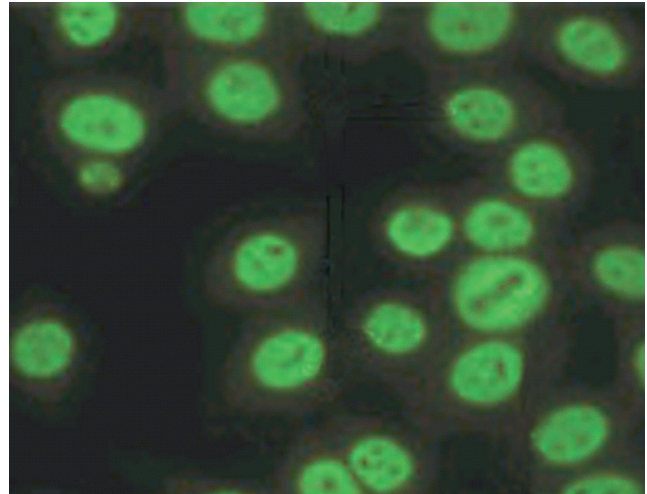


FIGURA 4: FAN nuclear pontilhado fino - corresponde aos anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, marcadores da síndrome de Sjögren, LE cutâneo subagudo e LE neonatal

à localização da fluorescência (núcleo, nucléolo, citoplasma ou aparelho mitótico) e à morfologia do depósito, se homogêneo, salpicado, difuso, etc.^{1,2,16,26,36-38}

O FAN deve ser apresentado da seguinte forma:

- a) positivo ou reagente, diluição máxima em múltiplos de 1/40, localização da reação e padrão de depósito observado - dessa forma pode-se fazer a correlação de sua especificidade,^{1,16,24} como mostra o quadro 1;
- b) FAN negativo ou não reagente.

ESPECIFICIDADE E CARACTERÍSTICAS DOS AUTO-ANTICORPOS

Anti-DNA: subdivide-se em DNAn (nativo ou de dupla hélice) e DNAs (simples ou de única hélice) e histonas. A importância diagnóstica está na presença da

antigenicidade do DNAn, presente em percentual que varia de 70 a 80% dos pacientes portadores de LES, mas pode ocorrer também na presença de artrite reumatóide e síndrome de Sjögren, em proporções menores, além de outras doenças crônicas auto-imunes. Está muito freqüentemente associado a alto índice de doença lúpica renal. Altos títulos significam atividade da doença, podendo-se correlacionar a diminuição dos títulos com a melhora da atividade e vice-versa.^{16,25,31,39-42}

O DNAs está presente em outras colagenoses, além de outras doenças crônicas e no lúpus desencadeado por drogas.

Antinucleossomais: são anticorpos dirigidos contra proteínas que compõem os nucleossomas - DNA-proteínas codificadas por histonas (H1, H2A,

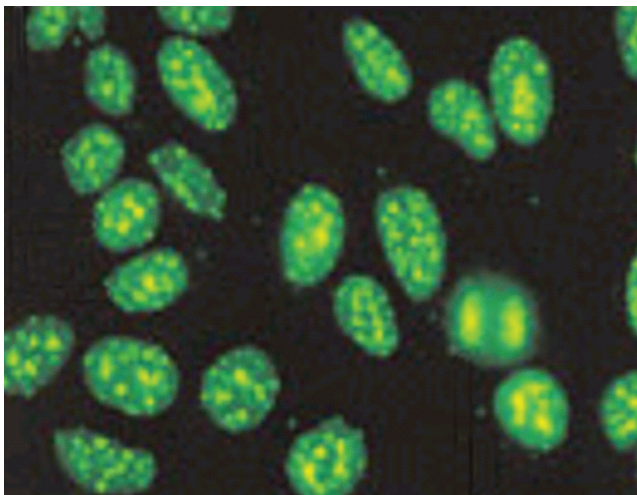


FIGURA 3: FAN centromérico - pode representar o anticorpo anticentrômero, encontrado na síndrome Crest e na cirrose biliar primária

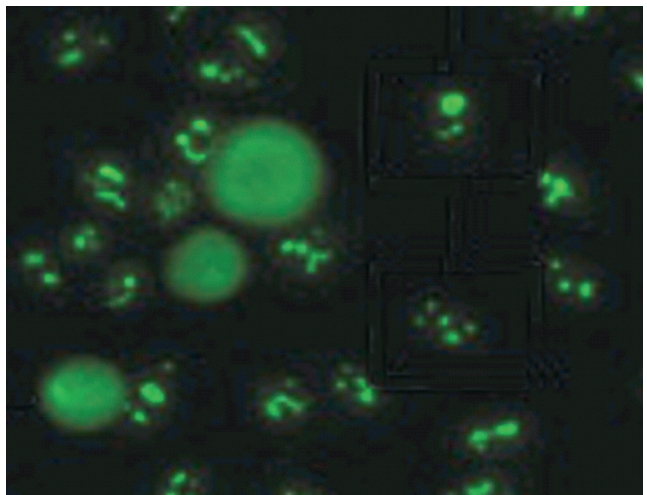


FIGURA 5: FAN nucleolar - pode corresponder ao anticorpo anti-RNA polimerase, que pode indicar esclerodermia difusa com tendência à sistematização, e ao anticorpo antiPM-Scl, que ocorre na sobreposição de colagenoses, principalmente esclerodermia com poliomiosite

QUADRO 1: Correlação de padrões de depósito do FAN com a especificidade e possível associação clínica

Padrão de depósito	Especificidade	Correlação clínica
Nuclear pontilhado fino denso (Padrão mais comum)	Inespecífico	População sadia Doenças inflamatórias diversas (auto-ímmunes ou não)
Nuclear centromérico	Anticentrômero	Crest
Nuclear homogêneo	Anticorpo antiDNA DNA-histonas	LES LE induzido por drogas
Nuclear pontilhado grosso	Anti-Sm Anti-RNP	LES S. Mista, AR Esclerose sistêmica, LES LE neonatal
Nuclear pontilhado fino	Anti-Ro/SSA e La/SSB	LES LE cutâneo subagudo LE neonatal, S. Sjögren
Nucleolar	Antinucleolo	Esclerose sistêmica
Nucleolar homogêneo	AntiPM/Scl	S. Sobreposição(ES-DM)
Citoplasmático pontilhado fino	AntiJo-1 (anti-RNA-sintetase)	Poliomiosite/DM
Padrões mistos de depósito	Anti-Scl-70	Esclerose sistêmica LES S. de Sobreposição
Outros padrões		

H2B, H3 e H4) - anti-DNA-histonas. Sua positividade isolada é marcadora de lúpus eritematoso desencadeado por drogas, e quando associada à positividade do DNA é marcadora de doença lúpica sistêmica. É positivo no LES em 70% dos pacientes.^{16,43}

Anti PCNA (anticorpo antinúcleo de célula em proliferação): é marcado por uma proteína de 36KD envolvida na replicação e na reparação do DNA. Está positivo em até 5% dos pacientes portadores de LES e ainda não foi descrito em outras colagenoses, porém já foi demonstrada sua presença nas hepatites virais. Em geral está representado por FAN nucleolar pontilhado.^{44,45}

Anti KU: esse auto-anticorpo é dirigido 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 até 40%, na esclerodermia, poliomyosite, LES e artrite reumatóide.^{16,45}

Anti-RNA-Polimerase: representado por um FAN nucleolar em pontos isolados. São auto-anticorpos dirigidos contra frações enzimáticas de polipeptídeos que compõem o RNA e que se subdividem em três classes - RNA I, II e III. É descrita sua positividade no LES, artrite reumatóide, esclerodermia, síndrome mista e em síndrome de sobreposição. Não tem

ainda importância diagnóstica, sendo a positividade variável, no LES, até 14%.^{4,16,46}

Anti-Sm e Anti-RNP: são auto-anticorpos dirigidos contra proteínas do complexo RNP (U1, U2, U4, U5) - anti-RNP, e contra polipeptídeos Sm (D1, D2, D3, E, F e G) - anti-Sm, que estão envolvidos na síntese do RNA. São representados por FAN nuclear pontilhado grosso. O anti-RNP está presente no LES em proporções de 30 a 40% e pode estar associado a quadros de fenômeno ou doença de Raynaud, miosites, esofagopatias, artralguas e artrite, esclerodactilia e LE neonatal; apesar de ser um importante marcador de possível doença lúpica sistêmica, já foi descrito em praticamente todas as colagenoses. O anti-Sm é considerado auto-anticorpo específico e marcador de lúpus eritematoso sistêmico, porém só é positivo em percentuais que variam de 20 a 30% dos pacientes.^{2,16,22,31,32,47}

Anti-Ro/SSA e anti La/SSB: ambos são anticorpos dirigidos contra proteínas que fazem parte da composição do RNA - são ribonucleoproteínas de pesos moleculares distintos, 52 a 60KD e 43 a 52KD, respectivamente.

O anticorpo anti-Ro/SSA, quando de sua descrição, tinha a detecção dificultada devido à baixa concentração nos substratos teciduais e por isso foi relacionado aos pacientes com FAN negativo, porém hoje, com técnicas mais apuradas, sua detecção é

mais precisa. Embora mais comumente relacionado à síndrome de Sjögren, está presente em torno de 40% no LES e no lúpus eritematoso cutâneo subagudo (Lecsa), significando alta probabilidade de o Lecsa vir a apresentar sistematização da doença. É ainda marcador do lúpus eritematoso neonatal (LEN), associado à fotossensibilização, linfopenia e doença sistêmica com possível comprometimento pulmonar. É comum estar associado à presença do antiLa/SSB. Sua presença pode estar relacionada à deficiência das frações C2 e C4 do complemento.^{2,16,31,32,43,48,49}

O anticorpo antiLa/SSB está presente no LES em percentuais que variam de 10 a 15%. Também se expressa no LE neonatal, porém é menos frequente do que o anti-Ro/SSA. Sua presença concomitante com anti-Ro/SSA, em pacientes com LES, parece conferir uma proteção renal à agressão da doença lúpica. A presença isolada de anticorpo antiLa/SSB não é habitual, e, quando ocorre, parece não haver doença sistêmica, seja no adulto ou no recém-nascido.^{2,16,31,32,43,48,49}

Ambos os auto-anticorpos já foram descritos em artrite reumatóide, cirrose biliar primária, mieloma múltiplo, esclerodermia e dermatopolimiosite.

Anti P-ribossomais: os anticorpos anti-ribossomais são dirigidos contra os complexos de ribonucleoproteínas envolvidas com o RNAm e são denominados anticorpos anti P-ribossomal. São representados por FAN positivo tanto no núcleo quanto no citoplasma e nucléolo, e por isso são melhores visualizados em células em divisão, nas placas metafásicas. São altamente específicos para diagnosticar o LES, ocorrendo em proporção que varia de 10 a 20 % dos pacientes, porém são também encontrados na população normal em proporções não definidas. Sua presença parece estar relacionada a distúrbios psiquiátricos lúpicos, incluindo psicose. Sua ocorrência isolada é rara e em geral está associada ao anticorpo antiDNAn, anti-Sm e também aos anticorpos antifosfolípidos.^{4,16,31,46}

Anti centrômero: anticorpo voltado contra uma porção do cromossomo que passa por uma constricção no momento da mitose - centrômero. É demonstrado por uma fluorescência puntiforme descontínua. Ocorre em até 30% dos pacientes portadores de esclerodermia sistêmica na forma Crest (calcinose, Raynaud, esofagopatia, esclerodactilia e telangiectasias). Pode estar presente também na esclerodermia cutânea generalizada em proporção que varia de 30 a 40% dos pacientes, na tireoidite de Hashimoto, no fenômeno de Raynaud e na cirrose biliar primária.^{16,26,31,37,50,51}

Anti-Scl-70: antitopoisomerase I. Anticorpo que reconhece a porção carbóxi-terminal da DNA-topoisomerase I. Pode ser representado por FAN

nuclear e nucleolar de padrões mistos. Está presente em percentual que varia de 22 a 40 % dos pacientes com esclerodermia com tendência a generalizar ou com acometimento sistêmico, em especial comprometimento pulmonar com fibrose e cardíaco, além de pontos hemorrágicos de extremidades. Marca a doença de longa evolução. Pode ser encontrado no lúpus eritematoso sistêmico e mais raramente na dermatomiosite e artrite reumatóide.^{31,35,50-52}

Anti Pm-Scl: anticorpos dirigidos contra proteínas ribossomais em degradação. São representados por FAN nucleolar homogêneo. Estão mais associados à presença de síndrome de sobreposição, em especial na associação esclerodermia e miosite. Ocorre também na esclerodermia e LES ou miosite e LES. Associam-se também à presença de artrite, lesão cutânea de dermatomiosite e calcinose. Está presente em 3% dos pacientes com esclerodermia sistêmica, em 5% de pacientes com poliomiiosite, 5% na esclerodermia cutânea e em 25% de pacientes com síndrome de sobreposição ou *overlap*.^{31,50,52}

Anti-RNA-sintetases: anticorpos específicos dirigidos contra produtos de reatividade citoplasmática, ou seja, aminoácidos específicos relacionados ao RNA-sintetase. São representados por FAN citoplasmático. 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. A representação clínica desses auto-anticorpos é similar. O anti Jo-1 é o mais comum e está presente em até 20% dos portadores de poliomiiosite e em menor escala em portadores de dermatomiosite. Parece que a poliomiiosite é mais comum associada ao anti Jo-1, e a dermatomiosite aos outros auto-anticorpos anti-sintetases. Em geral a presença desses auto-anticorpos indica a síndrome anti-sintetase, que se caracteriza por artrite, Raynaud, esclerodactilia, doença pulmonar intersticial, calcinose, telangiectasias faciais, hiperkeratose linear e síndrome seca.^{31,34,47,53,54}

Anti Mi-2: auto-anticorpo contra um complexo nuclear que controla a proliferação celular - uma cromatina. O antiMi-2 é representado por FAN nuclear homogêneo e ocorre em 15% dos portadores de dermatomiosite. A presença do antiMi-2 indica em 95% das vezes o diagnóstico de dermatomiosite. É menos frequente nos portadores de poliomiiosite isolada.^{31,53,54}

Outros auto-anticorpos são possíveis^{16,26} de ser representados pela positividade do FAN, porém com interpretação ainda não muito bem definida, necessitando de melhores estudos, como o anti Mas, anti NOR, anti Ki-67, anti Wa, antifibrilarina, antitopoisomerase II, anti-SR, para citar os que já estão sendo investigados há mais de dois anos.

ROTEIRO DE INTERPRETAÇÃO DO FATOR ANTINÚCLEO

Na suspeita de uma colagenose, o exame inicial de triagem é sempre o FAN. A partir de sua interpretação em associação com a clínica, pode-se concluir pelo melhor diagnóstico. Assim, quando se obtiver:

FAN negativo + clínica suspeita → solicitar anti-Ro/SSA e/ou anti Jo-1 e/ou antifosfolípides. Possibilidade de LE FAN-negativo ou presença de auto-anticorpos plasmáticos (antifosfolípides), além de auto-anticorpos citoplasmáticos com fluorescência descontínua (anti Jo-1).

FAN positivo, baixo título + clínica inespecífica → solicitar anti-Ro/SSA e/ou anti Jo-1 ou antifosfolípides. Pesquisar a especificidade que mais se correlacione com a hipótese clínica.

FAN positivo, baixo título + clínica altamente suspeita de/solicitar:

- LE → antiDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA
- LE induzido por droga → antiDNA histona
- Esclerodermia → anti-Scl-70, anticentrômero, anti PM-Scl
- Dermatomiosite → antiJo-1, antiPM-Scl
- S. Mista → antiU1RNP, anti-RNA-sintetase

REFERÊNCIAS

1. Dellavance A, Gabriel Jr A, Cintra FU, Ximenes AC, Nuccitelli B, Taliberti BH, et al. II Consenso Brasileiro de Fator Antinúcleo em Células HEp-2. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43:129-40.
2. Duarte AA. Lúpus Eritematoso. In: Duarte AA, editor. *Colagenoses e a Dermatologia.* São Paulo: 2004. p. 12-38.
3. Holman HR, Kunkel HG. Affinity between the lupus erythematosus serum factor and cell nuclei and nucleoprotein. *Science.* 1957;126:162-71.
4. Neugebauer KM, Merrill JT, Werner MH. SR protein are autoantigens in patients with systemic lupus erythematosus. Importance of phosphoepitopes. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:1768-78.
5. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of 2 bone marrow elements: "tart" cell and "LE" cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1948; 23: 25-34.
6. Hargraves MM. Production in vitro of the LE cell phenomenon: use of normal bone marrow elements and blood plasma from patients with acute disseminated lupus erythematosus. *Proc Staff Mayo Clin.* 1949; 24:234-7.
7. Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus.* 5th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1997:383-457.
8. Beck J. Antinuclear antibodies: methods of detection and significance. *Mayo Clin Proc.* 1960;44: 600-13.
9. Friou GJ. Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. *J Clin Invest.* 1957; 36: 890-2.
10. Schmidt-Acevedo S, Perez-Romano B, Ruiz-Argüelles A. LE cell's result from phagocytosis of apoptotic bodies induced by antinuclear antibodies. *J Autoimmun.* 2000;15:15-21.
11. Tan EM. The LE cell and its legacy. *Clin Exp Rheum.* 1998;16:652-5.
12. Beck JS. Variation in the morphological patterns of autoimmune fluorescence. *Lancet.* 1961;1: 1203-6.
13. Casals SP, Friou GJ, Teague PO. Specific nuclear reaction pattern of antibody to DNA in lupus erythematosus sera. *J Lab Clin Med.* 1963; 62:625-7.
14. Clark G, Reichlin M, Tomasi TB Jr. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1969;102:117-22.
15. Johnson GD, Holborow EJ. Standardisation of tests for antinuclear antibody. *Ann Rheum Dis.* 1980;39:529.
16. Peng SL, Craft J. Antinuclear antibodies. In: Harris ED Jr, editor. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier & Saunders; 2005. p. 311-31.
17. Lahita RG, Chiorazzi N, Reeves WH. Antinuclear antibodies. In Harris ED Jr, editor. *Textbook of the Autoimmune diseases.* Philadelphia: Williams & Wilkins; 2000. p. 87-101.
18. Field M, Williams DG, Charles P. Specificity of anti-Sm antibodies by ELISA for systemic lupus erythematosus: increased sensitivity of detection using purified peptide antigens. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:820-5.
19. Mackay IR. Antinuclear (chromatin) autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16:245-7.
20. Tzang BS, Chen TY, Hsu TC. Presentation of autoantibody to proliferating cell nuclear antigen in patients with chronic hepatitis B and C virus infection. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:630-4.
21. Haserick JR, Bortz DW. Normal bone marrow inclusion

S. Sjögren → anti-Ro/SSA, anti La/SSB
 LE neonatal → anti-Ro/SSA, antiLa/SSB, antiU1RNP
 FAN positivo, alto título + clínica altamente suspeita: a avaliação da localização e do padrão de depósito pode ser suficiente para correlação com a especificidade do FAN e conclusão do diagnóstico; ou solicitar os auto-anticorpos específicos para confirmação de acordo com item anterior.

CONCLUSÃO

O FAN é sem dúvida o mais importante exame para diagnóstico das colagenoses, porém deve estar sempre correlacionado com a clínica. Sua presença isolada não tem significado patológico, embora tenha, sim, um valor preditivo de maior possibilidade de o indivíduo vir a desenvolver uma colagenose ao longo dos anos. Sua negatividade também não pode ser conclusiva da ausência de colagenose. A pesquisa do FAN, assim como sua interpretação, é dinâmica, podendo ter positividade e característica variável ao longo do tempo. Técnicas laboratoriais mais refinadas vêm apurando sua pesquisa e tornando sua interpretação cada vez mais precisa, sendo um elemento laboratorial imprescindível como suporte para um melhor diagnóstico clínico das colagenoses. □

- phenomena induced by lupus erythematosus plasma. *J Invest Dermatol.* 1949; 13: 47-51.
22. Narain S, Richards HB, Satoh M, Sarmiento M, Davidson R, Shuster J, et al. Diagnostic accuracy for lupus and others systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med.* 2004;164: 2435-41.
 23. Golan TD, Elkon KB, Gharavi AE, Krueger JG. Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of SLE patients after UVA/UVB irradiation. *J Clin Invest.* 1992; 90:1067-76.
 24. Molden DP, Nakamura RM, Tan EM. Standardization of the immunofluorescence test for autoantibody to nuclear antigens (ANA): use of reference sera defined antibody specificity. *Am J Clin Pathol.* 1984; 82:57-66.
 25. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the anti nuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124: 71-81.
 26. Kullick K, Provost TT, Reichlin M. Antibodies to single stranded DNA in patients with discoid lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25: 639-46.
 27. Maddison PJ, Reichlin M. Quantitation of precipitating antibodies to certain soluble nuclear antigen in systemic lupus erythematosus. Their contribution to hyperglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1977;20: 819-24.
 28. Mattioli M, Reichlin M. Characterization of a soluble nuclear ribonucleoprotein antigen reactive with SLE sera. *J Immunol.* 1971;107: 1281-90.
 29. McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. Clinical utility of antinuclear antibody test in children. *BMC Pediatr.* 2004;4: 13.
 30. Rose NR, Mackay IR. *The Autoimmune Diseases.* 3th ed. San Diego: Academic Press; 1998. p.451-98.
 31. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on immunologic Testing: Evidence-based guidelines for the use of immunologic test: antinuclear antibodies testing. *Arthritis Rheum.* 2002;47:546-55.
 32. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1966;96:464-71.
 33. Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow-up with emphasis on the predictive value of anti nuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:634-41.
 34. Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M. Serological findings in patients with "ANA-negative" systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 1981;60:87-94.
 35. Vaile JH, Dyke L, Kherani R, Johnston C, Higgins T, Russel AS. Is high titre ANA specific for connective tissue disease? *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18: 433-8.
 36. Illei GG, Klippel JH. Why is the ANA result positive? *Bull Rheum Dis.* 1999; 48:1-4.
 37. Nakano M, Ohuchi Y, Hasegawa H. Clinical significance of anticentromere antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum.* 2000; 27:1403-10.
 38. Peng SL, Hardin JA, Craft J. Antinuclear antibodies. In: Harris ED Jr, editor. *Textbook of Rheumatology.* Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 250-98.
 39. Deicher HRG, Holman HR, Kunkel HG. The precipitin reaction between DNA and a serum factor in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1959; 109:97-113.
 40. Ebling FM, Hahn BH. Pathogenic subset of antibodies to DNA. *Int Rev Immunol.* 1989; 5:79-95.
 41. Hannestad K, Johannessen A. Polyclonal human antibodies to IgG (rheumatoid factors) which cross-react with cell nuclei. *Scand J Immunol.* 1976; 5:541-7.
 42. Herkel J, Mimran A, Erez N. Autoimmunity to the p53 protein is a feature of systemic lupus erythematosus (SLE) related to anti-DNA antibodies. *J Autoimmun.* 2001;17:63-9.
 43. Lopes-Longo FJ, Rodriguez-Mahou M, Escalona M. Heterogeneity of the anti-Ro (SSA) response in rheumatic diseases. *J Rheum.* 1994; 21:1450-5.
 44. Elkon KB, Bonfa E, Brot N. Antiribosomal antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992; 18 : 377-90.
 45. Fritzler MJ, Salazar M. Diversity and origin of rheumatologic autoantibodies. *Clin Microbiol Rev.* 1991; 4: 256-69.
 46. Townes AS, Stewart CR Jr, Osler AG. Immunologic studies of systemic lupus erythematosus. I. Quantitative estimation of nucleoprotein-reactive gamma globulin in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1963; 112:183-96.
 47. Hoogen van FH, Spronk PE, Boerbooms AM. Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies. *Br J Rheum.* 1994; 33 :1117-20.
 48. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Br J Rheum.* 1998;37:1287-91.
 49. Harley JB, Scofield RH, Reichlin M. Anti-Ro in Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18:337-58.
 50. Rothfield NF. Autoantibodies in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18:483-98.
 51. Weiner ES, Hidelbrandt S, Senecal JL. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 68-77.
 52. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med.* 1998; 158:595-600.
 53. Vasquez-Abad D, Rothfield NF. Sensitivity and specificity of anti-Jo-1 antibodies in autoimmune diseases with myositis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:292-6.
 54. Zhang Y, Le Roy G, Seelig HP. The dermatomyositis-specific autoantigen Mi2 is a component of a complex containing histone deacetylase and nucleosome remodeling activities. *Cell.* 1988; 95:279-89.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Artur Antônio Duarte
 Rua Apinagés 1100 / 304
 São Paulo - SP - 05017-000
 E-mail: dr.artur@netpoint.com.br