

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS PRINCIPAIS DOENÇAS AUTOIMUNES

Doenças autoimunes são condições nas quais os danos aos órgãos e tecidos resultam de autoanticorpos ou de células autorreativas. Essas doenças afetam cerca de 2% da população e estão ligadas a falhas nos mecanismos de autotolerância ⁽¹⁾.

Muitos são os fatores que podem contribuir para perda da autotolerância, culminando na manifestação de doenças autoimunes, tais como: Defeitos no sistema imune (defeitos em células natural killer, em células T supressoras, na secreção de interleucinas, no processo de fagocitose ou nos componentes do sistema complemento), ação de hormônios (especialmente estrogênios), condições ambientais (infecções virais, bacterianas ou parasitárias), medicamentos e agentes tóxicos ⁽¹⁾.

Diante do exposto é possível observar que não existe uma causa única, mas muitos fatores que podem contribuir para o aparecimento desse processo patológico conhecido como doença autoimune ⁽¹⁾.

A seguir serão abordadas as principais doenças autoimunes e seus respectivos exames laboratoriais.

1. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Lúpus eritematoso Sistêmico (LES) representa o protótipo de uma doença autoimune humana. É uma doença reumática sistêmica, caracterizada por uma inflamação crônica, marcada por períodos de piora e remissões do quadro clínico, atingido aproximadamente 1 em cada 2.000 indivíduos. Dentre esses, o LES é mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva, acometendo, porém indivíduos de ambos os sexos e de todas as idades ^(1,2,3).

Os sinais clínicos no LES são extremamente diversos e, frequentemente, os primeiros sintomas a aparecerem são bastante inespecíficos, tais como fadiga, perda de peso, mal-estar, febre e anorexia, o que torna o diagnóstico clínico mais difícil na fase inicial da doença ⁽¹⁾.

- DIAGNÓSTICO LABORATORIAL NO LES

No LES são, frequentemente, encontrados autoanticorpos reativos contra antígenos nucleares. Muitos desses autoanticorpos não são específicos para LES e podem ser produzidos por ativação policlonal de linfócitos B ⁽⁴⁾.

Para o diagnóstico de LES costuma-se utilizar a orientação do Colégio Americano de Reumatologia (CAR). São avaliados 11 critérios estabelecidos, em que a presença de pelo menos quatro deles define a patologia. Estando presente ou havendo suspeita de dois dos 11 critérios, já é recomendada a solicitação da pesquisa de anticorpos antinucleares (FAN-HEp-2) ⁽⁴⁾. (ver CSVnews “Atualizações sobre FAN”).

Contudo, esse teste não é específico para o diagnóstico de LES, uma vez que apenas sugere a presença de autoanticorpos. Entretanto, direciona o raciocínio clínico e a investigação laboratorial para a pesquisa de autoanticorpos específicos, como, por exemplo, anti-dsDNA (anti DNA nativo ou fita dupla), anti-SSA-Ro e anti-Sm, que poderão caracterizar melhor o quadro laboratorial ⁽⁴⁾.

Existem associações bem estabelecidas na literatura em relação ao padrão de fluorescência obtido no teste FAN-HEp-2 que, embora relativas, tem grande valor no momento da solicitação de testes imunológicos específicos para a identificação dos autoanticorpos sugeridos no teste de FAN-HEp-2 ^(4,5,10,11).

1a. Anticorpos Anti-dsDNA

A determinação de anti-dsDNA (autoanticorpo relacionado ao padrão de fluorescência nuclear homogêneo no teste FAN-HEp-2) é considerado um marcador diagnóstico para LES, segundo critérios do CAR. A positividade para anti-dsDNA pode variar, dependendo da atividade ou órgão de manifestação da doença, sendo > 95% no LES ativo com comprometimento renal, > 50 – 70% no LES ativo sem comprometimento renal e < 40% no LES inativo ⁽⁶⁾.

- Indicações:

- ✓ Suspeita de LES ou confirmação diagnóstica de LES (critérios do CAR);
- ✓ Estabelecer diagnóstico diferencial de doenças do tecido conectivo;
- ✓ Monitoramento de pacientes com LES (atividade da doença, nefrite, monitoramento do tratamento).

2a. Anticorpos Anti-histona

Os autoanticorpos anti-histona são de grande valor diagnóstico, principalmente, no lúpus induzido por medicamentos. Altos títulos desses autoanticorpos tendem a serem associados com formas mais severas do LES. Os autoanticorpos anti-histona são menos específicos que os autoanticorpos anti-dsDNA, podendo apresentar resultados positivos em indivíduos com AR, esclerose sistêmica e cirrose biliar primária ⁽¹⁾.

- Indicações:

- ✓ Suspeita de lúpus induzido por medicamentos, principalmente procainamida, hidralazina, isoniazida, clorpromazina, metildopa, beta bloqueadores, anticonvulsivantes e captopril;
- ✓ Para estabelecer o diagnóstico de lúpus induzido por medicamentos, a presença de autoanticorpos marcadores de lúpus deve ser descartada usando testes apropriados (anti-dsDNA e anti-Sm).

3a. Anticorpos Anti-Sm

Os autoanticorpos anti-Sm também são considerados marcadores de diagnóstico de LES segundo critérios do CAR. São anticorpos de alta especificidade (99%), porém com baixa sensibilidade (5 a 15%) ⁽⁶⁾.

- Indicações:

- ✓ Suspeita de LES;
- ✓ A detecção de baixos títulos de anticorpos anti-Sm não deve ser interpretada como preenchendo os critérios do CAR em pacientes com FAN-HEp-2 negativo.

2. ARTRITE REUMATÓIDE

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por inflamação das articulações, erosões progressivas e destruição da cartilagem. AR é a doença sistêmica de caráter autoimune mais frequente, afetando cerca de 1% da população. Contudo, seu diagnóstico permanece principalmente clínico ⁽⁵⁾.

O principal desafio no diagnóstico da AR consiste em diferenciá-la das muitas outras formas de artrite que compartilham sintomas clínicos, mas variam enormemente no prognóstico e opções terapêuticas ⁽⁷⁾.

Várias evidências tem indicado que a destruição das articulações e o declínio funcional do paciente com AR são minimizados por uma intervenção terapêutica precoce e agressiva, tornando crítica a necessidade de um diagnóstico preciso na fase inicial da doença ⁽⁸⁾.

- DIAGNÓSTICO LABORATORIAL NA AR

Os dois mais importantes sistemas de auto-anticorpos descritos para o diagnóstico laboratorial da AR são o Fator Reumatóide (FR) e os Anticorpos Anti-Peptídeos Cíclicos Citrulinados (anti-CPP).

O FR é um auto-anticorpo direcionado contra a porção Fc das moléculas de IgG e seu uso como marcador sorológico já está bem estabelecido no laboratório clínico, porém apresenta limitado valor no diagnóstico da AR devido a sua baixa especificidade ⁽⁸⁾. O FR é positivo em apenas 60 a 80% dos pacientes acometidos por AR e sua falta de especificidade fornece resultados positivos para portadores de outras doenças, incluindo LES, esclerodermia, síndrome de Sjögren, sífilis, infecções virais, hanseníase, hepatopatias crônicas, neoplasias, outras doenças inflamatórias crônicas e até mesmo em indivíduos saudáveis, especialmente em idosos ^(1,5).

Anticorpos anti-CPP são anticorpos direcionados a várias proteínas/peptídeos contendo resíduos de arginina modificados (citrulinas), potencializando o sítio de ligação aos anticorpos ⁽⁵⁾. Diferentes substratos tem sido desenvolvidos para detectar anticorpos anti-CPP e o mais conhecido e utilizado é o Peptídeo Cíclico Citrulinado (CPP) ⁽⁹⁾.

Os anticorpos anti-CPP, além de serem altamente específicos para o diagnóstico laboratorial da AR, também tem a vantagem de aparecer precocemente durante a evolução da doença, justo quando o diagnóstico é mais difícil e a intervenção médica é mais eficaz ⁽⁷⁾.

Outros ensaios laboratoriais tem sido utilizados para o diagnóstico da AR, como os anticorpos anti-queratina (AKA) e anticorpos anti-vimetidina citrulinada modificada (anti-MCV). Contudo, os testes anti-CPP mostraram-se mais sensíveis que os testes AKA e equivalentes em termos de sensibilidade e especificidade aos testes anti-MCV, com a vantagem de já estarem disponíveis em sistemas automatizados, tornando seus resultados mais precisos e rápidos ^(5, 10).

- Indicações dos autoanticorpos anti-CCP:

- ✓ Suspeita de AR;
- ✓ Diagnóstico diferencial entre AR precoce e doenças do tecido conectivo;
- ✓ Diagnóstico diferencial entre manifestações tardias da AR e polimialgia reumática;
- ✓ Avaliação das chances no desenvolvimento de erosões destrutivas das articulações.

3. SÍNDROME DE SJÖGREN

A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune inflamatória crônica, marcada pelo ressecamento progressivo dos olhos e da boca. A doença pode evoluir, a partir das glândulas exócrinas, para uma doença sistêmica ou para um distúrbio linfoproliferativo de linfócitos B. A síndrome de Sjögren é muito mais frequentemente encontrada em mulheres, com uma prevalência crescente no decorrer da vida adulta ⁽³⁾.

Outras doenças reumáticas como AR e LES sistêmico estão frequentemente associadas à síndrome de Sjögren, de forma que a utilização de exames laboratoriais pode ser de grande valia na diferenciação dessas enfermidades ⁽³⁾.

- DIAGNÓSTICO LABORATORIAL NA SÍNDROME DE SJÖGREN

Os autoanticorpos na síndrome de Sjögren são basicamente os antígenos SS-A/Ro e SS-B/La que, embora presentes no LES, apresentam maior prevalência na Síndrome de Sjögren.

3a. Anticorpos Anti-SS-A/Ro e Anti-SS-B/La

Os anticorpos anti SS-A/Ro refletem a extensão da doença na síndrome de Sjögren e estão associados, em particular, às manifestações extraglandulares e aos resultados sorológicos da síndrome. Por outro lado, os níveis de anti-Ro não flutuam visivelmente com a actividade da doença ou com esteróides e/ou imunoterapia.

Os anticorpos anti SS-A/Ro são encontrados em 60 – 75% dos pacientes com síndrome de Sjögren e em 40 – 50% dos pacientes com LES. Os anticorpos anti-SS-B/La estão quase sempre associados aos anticorpos anti SS-A/Ro.

Nos doentes com LES, o perfil de anticorpos fixa-se numa fase inicial da doença e, na maior parte dos doentes, pouco ou nada muda.

A Central Sorológica de Vitória (CSV) disponibiliza em sua rotina de exames os ensaios para diagnóstico de doenças autoimunes por metodologia imunofluorimétrica.

Para maiores informações, consulte-nos.

Central de Atendimento (27) 3345-5300.

REFERÊNCIAS

1. Stevens CD. Autoimmunity. In: Stevens CD. Clinical Immunology and serology – A laboratory perspective. Philadelphia: Ed F.A. Davis Company, 1996. 180-197p.
2. Ravel, R. Laboratório Clínico: Aplicações Clínicas dos Dados Laboratoriais. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
3. Henry, JH. Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais. 19 ed. São Paulo: Manole, 1999.
4. Beck, ST; Silva, JCN; Schimit, S; Fleck J; Santos, RS. Taxa de probabilidade como guia de interpretação do FAN-HEp-2 na pesquisa de autoanticorpos no lúpus eritematoso sistêmico. J Bras Patol Med Lab v. 45, n. 4, p. 275-283, 2009.
5. Dellavance A, Leser PG, Andrade LEC. Importância do padrão de fluorescência na interpretação do teste do fan - o caso do padrão pontilhado fino denso. Rev Assoc Med Bras 2007; 53(5): 439-45.
6. Conrad K, et AL. Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases – A Diagnostic Reference. 2 ed. Miami: PABST, 2007.
7. Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis. Clin Chim Acta 2007; 386(1-2):76-81.
8. Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R, Villalta D. Analytical and diagnostic characteristics of 11 2nd- and 3rd-generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins. Clin Chem. 2007; 53(8):1527-33.
9. Coenen D, Verschueren P, Westhovens R, Bossuyt X. Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Clin Chem. 2007; 53(3):498-504.
10. Vander Cruyssen B, Nogueira L, Van Praet J, Deforce D, Elewaut D, Serre G, De Keyser F. Do all anti-citrullinated protein/peptide antibody tests measure the same? Evaluation of discrepancy between anti-citrullinated protein/peptide antibody tests in patients with and without rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008; 67(4):542-6.
11. Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2006;8(4):R119.
12. Dellavance A, Leser PG, Andrade LEC. Análise Crítica do Teste de Anticorpos Antinúcleo (Fan) na Prática Clínica. Rev Bras Reumatol, v. 47, n.4, p. 265-275, 2007.
13. Dellavance A, et al. 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.
14. Kavanaugh, A. et al. Guidelines for Clinical Use of the Antinuclear Antibody Test and Tests for Specific Autoantibodies to Nuclear Antigens. Arch Pathol Lab Med, v. 124, p. 71-81, 2000.