

ARMANDO MALCATA E VIANA QUEIROZ

ANTICORPOS ANTI NUCLEARES

SEPARATA DA
"ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA" — VOLUME XIII — TOMO 3
LISBOA 1988

Anticorpos Anti-Nucleares

RAMANDO MALCATA* E VIANA QUEIROZ**

— INTRODUÇÃO

O avanço científico, nas últimas décadas, tem permitido o reconhecimento da existência de fenómenos de auto-imunidade, em patologia humana.

Nas doenças difusas do tecido conjuntivo, multissistémicas por excelência, (e apresentando alterações quer da imunidade humoral, quer da imunidade celular) ocorre a presença de auto-anticorpos, em geral não específicos de órgão e, no essencial, compreendendo dois tipos:

— Auto-anticorpos reactivos com determinantes antigénicos (epítomos), nas moléculas de imunoglobulinas (factores reumatóides).

— Auto-anticorpos reactivos para componentes celulares, em especial, constituintes nucleares (anticorpos antinucleares).

É característico das doenças reumáticas multissistémicas, a identificação, com elevada frequência e grande distribuição, de anticorpos antinucleares — ANA (antinuclear antibody), por vezes designados apenas de auto-anticorpos porquanto, em algumas situações também se dirigem, ou fazem-no preferencialmente, a componentes celulares extra-nucleares, tais como elementos citoplasmáticos ou do citoesqueleto.

O **Lupus Eritematoso Sistémico (LES)**, tem sido o paradigma das doenças reumáticas auto-imunes. Os ANA ocorrem em elevada percentagem, nestes doentes. O mesmo se verifica, com maior ou menor incidência, na Artrite Reumatóide (AR), Esclerose Sistémica Progressiva (ESP), Polimiosite/Dermatomiosite (PM/DM), Síndrome de Sjögren, Doença Mista do Tecido Conectivo (DMTC), do Lupus induzido por drogas, em formas de sobreposição ou indiferenciadas, e em algumas formas de Artrite Crónica Juvenil.

O diagnóstico destas situações é essencialmente clínico. No entanto, o estudo dos ANA, é precioso, já que, distintos «perfis» de ANA, são reconhecidos em algumas destas doenças. Assim, por exemplo, o LES apresenta uma poliespecificidade de ANA que, à excepção da ESP, não se verifica noutras situações. Na DMTC, os ANA são, em geral, dirigidos a uma especificidade antigénica, predominante ou exclusivamente.

Alguns destes anticorpos são muito específicos para algumas das doenças, podendo ser considerados como «marcadores». Assim é, por exemplo, com o anti-dsDNA e anti-Sm, altamente específicos para LES.

O estudo dos ANA, e sua caracterização específica, dá contribuições úteis ao diagnóstico, à identificação de sub-grupos dentro das doenças, e, eventualmente, sobre a actividade clínica, envolvimento de órgãos específicos, e prognósticos.

O médico deve compreender a utilidade e significado, da detecção de ANA, bem como, conhecer as situações em que eles se podem encontrar.

* *Interno do Internato Complementar de Reumatologia, Núcleo de Reumatologia (Rep. Prof. M. Viana Queiroz), Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Fernando de Pádua), Hospital Univ. de Santa Maria.*

** *Especialista em Reumatologia, Prof. Auxiliar Convocado da Faculdade de Medicina de Lisboa, Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Fernando de Pádua), Hospital Universitário de Santa Maria, Lisboa.*

Antes, porém será útil rever breve e sucintamente a constituição do núcleo, contra o qual se dirigem os ANA.

II — O NÚCLEO

É constituído por quatro estruturas principais:

1 — Os cromossomas: constituídos por DNA de dupla hélice (dito nativo) e proteínas básicas, as Histonas, de que existem diversos tipos: H 1, H 2 A, H 2 B, H 3, H 4.

Associação de DNA e histonas forma as desoxirribonucleoproteínas.

2 — O nucleoplasma

Constituindo a fracção solúvel, onde se encontram os cromossomas, contém numerosas proteínas imunogénicas, solúveis em tampão fisiológico e muitas delas estão ligadas a RNA de pequeno peso molecular, formando as ribonucleoproteínas de pequeno peso molecular (snRNP).

Também se encontram, nesta estrutura, os precursores dos RNA mensageiros.

3 — Os nucléolos

Considerados como organelos celulares, são muito ricos em RNA, precursores dos RNA ribossómicos, aos quais se juntam numerosas proteínas.

4 — A matriz celular

Constitui uma trama proteica, fibrilhar, verdadeiro tecido de sustentação do núcleo: alguns RNA estarão ligados a estas proteínas.

Todas estas estruturas são imunogénicas, pelo que não surpreende o número progressivamente maior de ANA que vêm sendo reconhecidos.

III — DETECÇÃO DE ANA

Foi em 1948 que Hargreaves, ao descrever as células LE, num esfregaço de medula de um doente lúpico, demonstrou, pela primeira vez, a existência da reacção auto-imune, nas conectivites.

Tal fenómeno ocorre também no sangue. A incubação de sangue fresco coagulado, de doentes lúpicos, leva à formação de células LE que resultam da opsonização, por auto-anticorpos, (factor de células LE) de núcleos expostos de células mortas, e subsequente captação, como inclusões, em células fagocíticas sobreviventes.

Em 1949, Haserick identificou o factor de células LE como sendo uma globulina plasmática (imunoglobulina com especificidade para nucleoproteína insolúvel).

O teste LE, embora ainda usado na actualidade, é pouco prático, necessita de treino para a sua realização, e é demorado; vem sendo substituído por outros testes mais sensíveis e mais específicos. Nas últimas décadas a investigação progrediu muito, e com o uso de novas técnicas, assistiu-se ao aumento rápido do número de sistemas antigénio-anticorpo identificados, em relação às doenças referidas.

De tal forma, que o clínico enfrenta, agora, o problema de saber qual o teste a pedir, e como o interpretar.

Actualmente a detecção dos ANA faz-se em duas etapas:

- 1 — Detecção global, em imunofluorescência indirecta.
- 2 — Estudo preciso da especificidade antigénica, recorrendo a métodos adaptados.

IV -- A IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRECTA

A imunofluorescência indirecta constitui o método de escolha para a pesquisa inicial de ANA, pois detecta anticorpos com diversas especificidades antigénicas.

O teste é simples, requerendo apenas, um substracto, como fonte de antígenos nucleares, soro (com controlos positivos e negativos de preferência), isotiocianato de fluoresceína conjugado com imunoglobulina humana (dum soro poliespecífico), e microscópio de fluorescência (figura 1)

Regra geral, são utilizados dois tipos de substracto-cortes de órgão (fígado ou rim de rato) ou esfregaços celulares de divisão rápida (HEp-2 ou KB de origem humana). As células de cultura ou as secções de tecido são montadas e fixadas nas lâminas de microscópio, sendo então, adicionado o soro a testar, seguindo-se a incubação. Posteriormente lava-se o excesso de proteínas por forma a remover proteínas não especificamente ligadas. Junta-se depois, o reagente detector — a imunoglobulina anti-humana conjugada com fluoresceína, e incuba-se.

O excesso de conjugado é removido por lavagem e, finalmente, observa-se ao microscópio, detectando-se a presença de cor esverdeada de imunofluorescência nuclear.

O teste pode, no entanto, ser positivo num leque variado de doenças que não as auto-imunes do tecido conectivo (ver Quadro I).

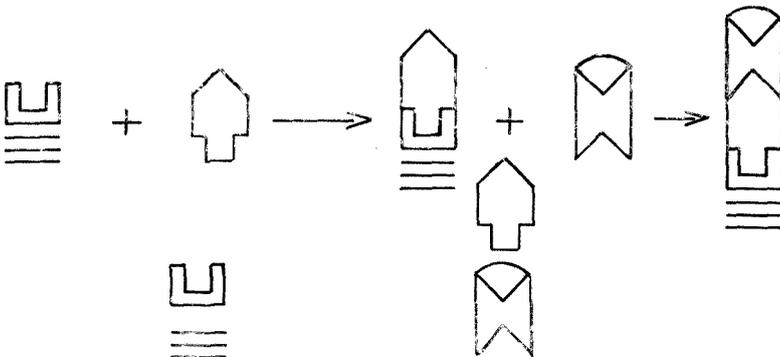
Nessas situações há que recorrer a outros métodos analíticos, para diferenciar as patologias, (imunodifusões, contraimuno-electroforese).

O teste de Imunofluorescência indirecta: A) permite detectar a grande maioria dos ANA e muitos dos anticorpos anticitoplasmáticos (embora não dê informação acurada sobre qual o antígeno responsável pela positividade do mesmo).

B) — É um exame semi-quantitativo, pois fornece um título (o inverso da última diluição do soro, capaz de revelar imunofluorescência nuclear positiva.

C) — Precisa o aspecto, o padrão, da I.F. nuclear. Descrevem-se quatro tipos principais, ocorrendo isoladamente ou associados entre si: padrão homogéneo, mosqueado, nucleolar,, periférico.

A correspondência entre o tipo de padrão e o antígeno específico reconhecido, é imperfeita.



Quadro I. Outras Doenças Podendo Determinar Teste IFI Para ANA, Positivo

Miastenia gravis	Asbestose
Timoma	Endocardite bacteriana subaguda
Tiroidite de Hashimoto	Malária
Anemia perniciososa	Lepra
Colite ulcerosa	Doenças hepáticas auto-ímmunes
Glomerulonefrite membranosa crónica	Neoplasias — tumores sólidos
Bronquite crónica	Neoplasias — linfomas
Alveolite fibrosante	Lupus discóide crónico

Podemos, no entanto, estabelecer algumas correlações e daí retirar ilações.

O Padrão Homogéneo, um dos mais comuns e o mais sensível para LES, (aparecendo usualmente quer no Lupus idiopático, quer no induzido por drogas), consiste num aspecto uniforme de fluorescência nuclear. Quando o seu título é elevado evoca a presença de anticorpos anti-histonas, anti-desexirribonucleoproteínas, ou anti-dsDNA. Ocorre, também noutras doenças que cursem com fenómenos de auto-imunidade.

O Padrão Mosqueado, que aparece como uma granulação fina ou pulverulenta, evoca a presença de anticorpos específicos de antigénios nucleares solúveis do tipo ribonucleoproteínas. Sendo um dado essencial da doença mista do tecido conectivo, ocorre, também, no LES, ESP, Síndrome de Sjögren. Certos aspectos mosqueados, em grânulos grossos, pouco numerosos e bem separados, evocam a presença de anticorpos anti-centrómero (confirmado pelo aspecto de placa equatorial de fluorescência nos esfregaços celulares bloqueados em mitose pela colchicina).

O Padrão Nucleolar é aquele que menos frequentemente ocorre isoladamente. Contudo, é constituinte comum de padrões mistos. Evoca a presença de anticorpos anti-RNA, anti-ribosoma, mais raramente anti-U3-RNP: aparece, sobretudo, na ESP; Síndrome de Sjögren, Fenómeno de Raynaud e LES.

O Padrão Periférico evoca a presença de anticorpos anti-dsDNA, ocorre mais frequentemente no LES, mas apenas numa pequena percentagem de casos, sendo o padrão mais específico para esta doença.

Descreve-se, ainda, um padrão granulocítico específico, em que o ANA em causa, tem especificidade, apenas, para o núcleo dos granulócitos, e surge em casos de AR, Síndrome de Felty e LES, independentemente da presença ou ausência de ANA não específicos de célula.

V — INTERPRETAÇÃO DA IFI

Para interpretar o resultado deste teste há que ter em atenção factores diversos, de ordem metodológica e de ordem clínica.

Em relação ao substrato há que saber qual o utilizado, pois como se já se disse a detecção de alguns anticorpos só se fará se for usado o substrato no qual esteja presente o antigénio para o qual se dirija o primeiro. Por exemplo, o ag. SS-A/Ro

está presente em quantidade indetectável nos tecidos de rato, mas abunda em linhas epitelióides humanas. Assim, um soro contendo apenas anti-SS-A/Ro daria um resultado de ANA negativo (em imunofluorescência indirecta), no primeiro caso, e positivo no segundo. O mesmo será dizer que, num doente com suspeita clínica de LES, e ANA negativo, em rim de rato, ter-se-á que testar a presença de anti SS-A/Ro, recorrendo ao substrato indicado. Outros antigénios fracamente representados, nos tecidos de rato são: ss-DNA, Jo-1, Ku, centrómero.

Em relação ao método teremos que ter em conta que alguns antigénios são altamente solúveis, e durante as fases de lavagem ou com o uso de certos fixadores podem ser removidos, dando resultados falsamente negativos.

Relativamente ao título, há que saber qual o valor que o laboratório considera significativo (um título normalmente exibido por menos de 5% da população normal), bem como o valor do título encontrado num dado soro: títulos elevados são mais comuns em doentes com LES, DMTC, ESP. Um título alto não faz parte, em regra, da apresentação serológica inicial da Artrite Reumatóide, embora, posteriormente, no quadro de doença de longa evolução, articular severa ou com envolvimento extra-articular, tal se possa verificar.

Também se tem de valorizar a idade do doente. Crianças com conectivite podem ter títulos mais baixos que os adultos, sofrendo da mesma afecção. Na população em geral, ocorrem ANA positivos em cerca de 4%, dos jovens, mas a percentagem sobe para cerca de 18% no grupo com mais de 65 anos.

É importante, ainda, saber se o doente anda a tomar drogas e quais. Por exemplo, a procainamida induz o aparecimento de ANA positivo em 50 a 75% das pessoas que a tomam, verificando-se um quadro Lupus-like em cerca de 20% dos casos. A isoniasida, clorpromazina, derivados da hidantoína, etosuximida, são outras drogas que podem dar o mesmo resultado.

Finalmente, há que atender ao índice de suspeição clínica e, dum modo global achamos que o clínico deve ser mais perseverante face a um doente, com ANA negativos, mas com dados clínicos suspeitos, que face a um outro, com teste positivo, mas com dados clínicos inespecíficos.

VI — POSITIVIDADE DE ANA NAS DOENÇAS DIFUSAS DO TECIDO CONJUNTIVO

No quadro 2 expressa-se a percentagem de positividade dos anticorpos antinucleares nas doenças reumáticas

Quadro II. *Positividade dos ANA nas Doenças Reumáticas*

Doença	% de positivos
LES	95
Artrite Reumatóide	40-60*
Esclerose Sistémica Progressiva	60-90*
Polimiosite/Dermatomiosite	49-74*
Doença mista do tecido conectivo	100
Lupus induzido por drogas	100
Síndrome de Sjögren	80

* Dependendo do substrato

A positividade dos ANA é tão característica de LES, que num doente com suspeita clínica dessa doença e com ANA negativo, e excluída a hipótese de erro laboratorial, haverá que reconsiderar o diagnóstico. Pode, no entanto tratar-se dum dos 5 a 8% dos doentes lúpicos, ditos «ANA negativos» ou «ANA substrato dependentes». Com efeito, desta pequena percentagem de doentes lúpicos ANA negativos, dois terços apresentam anti-SS-A/Ro, e dos restantes, a maioria apresenta anti-ssDNA. Logo, menos de um por cento dos casos de Lupus serão ANA negativos.

LES com anti-Ro, exclusivamente, caracterizam-se por raro envolvimento renal e do S.N.C. e frequentemente sinais cutâneos, citopenia e factores reumatóides.

Outras causas de negatividade dos ANA no LES incluem: fase pré-serológica, LES associado a deficit de C₂, LES com expressão neurológica predominante, terapêutica corticóide e imunossupressora.

VII — MÉTODOS DE DETECÇÃO DAS ESPECIFICIDADES DOS ANA

Após a etapa inicial de despiste de ANA, efectuada através do teste de imunofluorescência indirecta, outra se segue.

A finalidade desta fase é dupla: por um lado pretendem-se excluir outras causas de positividade dos ANA, tais como infecção e neoplasia que não dão precipitinas em imunodifusão ou contraimmunoelectroforese, e por outro lado, identificar as especificidades, já que algumas delas são marcadores serológicos de algumas doenças, sabendo-se, também, que a associação de várias especificidades, enquadrando-se em «perfis serológicos» aumentam a acuidade diagnóstica.

Os sistemas antigénio-anticorpo, hoje, reconhecidos, são já numerosos (Quadro 3)

Para identificação dos ANA, dispõe-se de métodos utilizando antigénios nucleares purificados, (DNA, Histonas), ou substractos contendo exclusivamente um antigénio (ds-DNA no kinetoplasto da *Crithidia luciliae*), ou sistemas ag.-ac. de referência fornecidos por organismos oficiais.

Actualmente são usados: — para detecção de anti-dsDNA, a método de imunofluorescência indirecta sobre esfregaços de *Crithidia luciliae* e o teste de Farr, radioimmunodoseamento; para detecção de anti-Histonas, métodos de radioimmunodoseamento, também; para anticorpos específicos de antigénios nucleares solúveis faz-se contraimmunoelectroforese, com a ajuda de antigénios nucleares de timo animal, comparando o sistema precipitante obtido com o produzido por um anticorpo de referência; os anticorpos contra antigénios citoplasmáticos solúveis são detectados pelo mesmo método, mas utilizando baço humano como substrato.

Outros métodos estão sendo usados, recentemente, caso do método ELISA (enzyme-linked immunabsorbent assay) e Western blotting, podendo provavelmente, e a curto prazo, substituir com vantagem, alguns dos testes citados.

VIII -- ESPECIFICIDADES DE ANA

Analisemos, agora, algumas das especificidades de anticorpos antinucleares, com maior importância prática, na actualidade:

Quadro III. *Sistemas AG-AC*

Anticorpos para os seguintes componentes nucleares:

DNA

ds-DNA
ss-DNA

HISTONAS

H1, H2A, H2B, H3, H4
complexos de histonas

PROTEÍNAS NÃO HISTONAS

Sm	
UI-RNP (ENA complexo)	PM-I
SS-A/Ro	Jo-I
SS-B/La	Ku
PCNA	Mi-I
Ma	NuMa
Ki	
Scl-70	
Centrómero	
SL	
RANA	

ANTIGÉNIOS NUCLEOLARES

ANTICORPOS ANTI-DNA

Constituem uma grande família de anticorpos, diferindo entre si pelas suas classes (Ig G, Ig M, etc.), sub-classe, capacidade de fixação do complemento, carga eléctrica, especificidade alo e idiotípicas e, sobretudo, especificidade de anticorpo.

Uns reconhecem o DNA nativo (determinantes antigénicos na fosfato-desoxirribose da hélice de DNA), outros o DNA desnaturado (determinantes antigénicos nas bases nucleotídeas), outros ainda, podem reconhecer ambos.

Quer os anti ds-DNA, quer os anti ss-DNA terão significado patogénico estando ambos implicados na patogénese da doença lúpica, e em especial, na nefrite. Porém, só o anti ds-DNA se reveste de utilidade diagnóstica, pois é muito sensível e específico para LES. Raramente ocorre noutras situações (alguns casos de artrite reumatóide, artrite crónica juvenil e doença hepática), e em baixo título. O anti ss-DNA está presente numa vasta gama de doenças reumáticas e não reumáticas.

Na patogénese de nefrite lúpica teria importância, não só a quantidade, mas também a qualidade do anticorpo presente: capacidade de fixação do complemento, afinidade para o antigénio, isotipia.

Sendo o LES uma doença crónica de evolução pouco previsível, apresentando surtos de exacerbação inesperados, pensou-se que a titulação de anticorpos anti-dsDNA pudesse ajudar no diagnóstico diferencial aquando desses surtos, bem como na previsão dos mesmos. Porém, não tem sido possível o estabelecimento de correlações absolutas. Se parece certo que a nefrite aguda seja rara em doentes com títulos baixos de anti-dsDNA, e com C_4 no valor normal, já um valor elevado

do anticorpo, acompanhado por C₄ baixo, pode verificar-se quer na doença activa quer inactiva.

Sabe-se, também, que se nalguns casos, títulos elevados podem predizer «flare up», noutros, esses títulos podem permanecer altos, persistentemente sem evidência de actividade da doença.

É provável que a variação rápida do título de anti-ds-DNA, em várias colheitas sequenciais, seja um melhor testemunho de actividade da doença.

ANTICORPOS ANTI-HISTONAS

São detectados pelo método de reconstituição de histonas, usando-se a técnica de imunofluorescência.

Surgem no LES e nos quadros «Lupus-like», induzidos por drogas, apresentando, contudo diferentes especificidades para diferentes classes de histonas. Assim, no LES os ANA dirigem-se para as classes H1, H2B e complexo H2A-H2B, mas Lupus induzido pela hidralazina dirigem-se para as classes H2A e H3.

Os doentes com Lupus induzido têm um perfil serológico de ANA menos heterogéneo que os doentes com a forma idiopática e, habitualmente apresentam exclusivamente ANA anti-histonas.

Podem aparecer em 10 a 24 por cento dos casos de artrite reumatóide.

ANTICORPO ANTI-Sm

É dirigido à determinante Sm, presente numa série de cinco pequenos ácidos ribonucleicos nucleares, em complexo com proteínas (snRNP).

Ocorre em apenas 30% dos doentes com LES, mas é raro noutras situações pelo que é um marcador serológico útil, para LES.

Em imunofluorescência indirecta dá um padrão mosqueado, nem sempre visualizado, devido a sobreposição de padrão homogéneo determinado por outras especificidades de ANA.

ANTICORPO ANTI-RNP

Este anticorpo pode aparecer em diversas doenças: LES, síndrome de Sjögren e Esclerose Sistémica, por exemplo.

Na interpretação serológica, diferentemente do que acontece com o anti-Sm, importa não só reconhecer a sua existência, mas também o título. Altos títulos são a marca serológica da Doença Mista do Tecido Conectivo.

Doentes que tenham títulos elevados de anti-RNP, exclusivamente, apresentam alguns sinais comuns: poliartralgias ou artrites, ou ambas, fenómenos de Raynaud, miosite, dismotilidade esofágica, tumefacção fusiforme dos dedos.

O LES com anti-RNP, apenas, parece ser benigno e sem envolvimento renal.

ANTICORPO ANTI-SS-A/Ro

Encontra-se numa grande variedade de doenças, mas mais frequentemente no LES (em 30% dos doentes) e no síndrome de Sjögren (em 55 a 80% dos doentes com S.S. primário).

Surge com maior frequência nalguns sub-grupos de LES: no LES com ANA negativos e no Lupus cutâneo sub-agudo (formas caracterizadas por rash fotosensível e poliartralgias, com pouco envolvimento renal e do S.N.C.), e no LES associado a déficite de C₂.

Na cirrose biliar primária surge em 19% dos casos.

Tem sido referido como marcador para Lupus Neo-natal (caracterizado por Lupus cutâneo e/ou bloqueio cardíaco congénito), estando provavelmente relacionado com passagem transplacentar de auto-anticorpos maternos, já que o rash desaparece nos primeiros seis meses de vida, seguindo o desaparecimento das imunoglobulinas maternas.

O controlo das mães dos recém-nascidos com esta patologia é fundamental, pois a maioria delas vêm a revelar sinais de doenças difusa do conectivo nos anos subseqüentes (se não os apresentavam já).

ANTICORPO ANTI SS-B/La

Ocorre, habitualmente em associação com o anti-SS-A/Ro, e é mais frequente no LES (5 a 10% dos doentes) e no síndrome de Sjögren (40 a 60%), para o qual parece ser marcador. Doentes com este anticorpo devem ser avaliados, para pesquisa de síndrome seco.

ANTICORPO ANTI Scl-70

Surge em apenas 20% dos doentes com Esclerose sistémica, mas é muito específico desta situação. É mais frequentemente nas formas difusas e parece identificar doentes com envolvimento cutâneo, articular e pulmonar mais graves.

ANTICORPO ANTI-CENTRÓMERO

Encontram-se em 10 a 20% dos doentes com Esclerose Sistémica Progressiva, provavelmente identificando os doentes com a forma CREST (calcinose, fenómeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasias). Os doentes com CREST têm menos envolvimento dos órgãos internos e, em regra, um prognóstico mais favorável. Estão, no entanto sujeitos a complicações tardias como cirrose biliar primária e hipertensão pulmonar.

O anti-centrómero pode ser considerado como um indicador prognóstico nos doentes com esclerodermia, em fase inicial.

Surge noutras doenças, também: em 29% de casos de doença de Raynaud, 7% das DMTC, 12% das cirroses biliares primárias (com evidência de esclerodermia em metade dos doentes), e 2% dos LES

OUTRAS ESPECIFICIDADES DE ANA

Diversos anticorpos para proteínas não histonas foram descritos em doentes com polimiosite/dermatomiosite. O anti-PM-1 surge em cerca de 61% das PM e em 17% de DM. O anti Jo-1 surge em 30% de casos de PM e em 13% de DM sendo referido como um marcador dum sub-grupo de doentes com envolvimento

intersticial pulmonar. O anti-Ku parece ser um marcador de síndromas de sobreposição Esclerodermia/Polimiosite — nesta situação surge em mais de metade dos casos.

Outros anticorpos foram descritos no LES. O anti PCNA (proliferating cell nuclear antigen) surge em 3-4% de doentes. O anticorpo anti-MA, é específico de LES ocorre em cerca de 20% dos casos e pode definir um sub-grupo com doença mais grave, com hipocomplementémia, doença renal, HTA, hepatoesplenomegália, adenopatias, doença do S.N.S., rash. O anti-ki correlaciona-se com artrite persistente e pericardite.

Em dois terços dos casos de Artrite Reumatóide, surge um anticorpo dirigido ao antigénio RANA, que se encontra presente, apenas, em células transformadas pelo vírus Epstein-Barr, sugerindo a existência de relação entre infecção viral e AR.

O quadro 4 resume, globalmente, o significado clínico dos principais tipos de ANA.

No quadro 5 resumem-se os «perfis» de ANA nas diversas DDTC; sendo evidente o seu interesse clínico. O LES caracteriza-se por uma heterogeneidade de especificidades de ANA. Na DMTC os ANA restringem-se, praticamente a anticorpo anti-RNP. O Síndrome de Sjögren é caracterizado, essencialmente, pela presença de anti SS-A e de ANTI SS-B. No Lupus induzido por drogas, os ANA apresentam especificidade anti-histonas, quase que exclusivamente.

Quadro IV. *Especificidades dos ANA e Associação a Doenças*

<i>Anticorpo</i>	<i>Doenças Associadas</i>
1 DNA	
dsDNA	altamente específico para LES (40-70%) quando em título moderado a elevado no LES e noutras doenças
ssDNA	
2 Histonas	LES (70%), Lupus-drogas (95-100%) AR 15%
3 Proteínas não Histonas	
Sm	LES (30%), altamente específico
U1-RNP	DMTC (95%), LES (35%)
SS-A/Ro	SS (70%) LES (50%), outras conectivas
SS-S/La	SS (40-50%) LES (15%)
PCNA	LES (3%)
Ma	LES (20%)
Ki	LES (12%)
Scl-70	ESP (20%) altamente específico
Centrómetro	CREST (70-90%) ESP (10-20%)
RANA	AR (60-90)
Mi-1	DM (11%)
Jo-1	PM (31%)
Ku	PM/ESCLERODERMIA overlap (55%)
NuMa	AR; SS;S. túnel cárpico
4 Antígenos nucleolares	
U3-RNA-proteína	ESP (2%)
7-2 RNP	ESP (1%)
RNA polimerase I	ESP (4%)
PM-Scl	Overlap PM/7 Esclerodermia (87%) DM (17%) ESP (4%)

Quadro V. ANA nas Doenças Difusão do Tecido Conectivo — Perfil

Doença	Especificidade	Incidência em %
LES	dsDNA	50-70%
	Sm	30
	DNP	70
	Histonas	60-80
	ANP	30-40
	SS-A/Ro	30-40
	SS-B/La	15-20
	PCNA	< 10
	MA	variável
	ssDNA	variável
ANA-	± 1	
S.S	SS-A/Ro	60-80
	SS-B/La	60
ESP	RNA nucleolar	50
	Scl-70	20
	centrómero	< 10
	RNP, Ro, La, outros	variável
CREST	centrómero	80-95
	RNP; Ro, La, outros	variável
PM/DM	PM-1	10-50
	Jo-1	20-30
	Mi-1	variável
AR	RANA	80-90
	histonas	< 20
«Overlap»	RNP	< 90
	ku	variável
	outros (relacionados com ESP; LES; MIOSITE)	variável
DMTC	U1-RnP	até 100
	DNA; sm, Ro	pouco frequentes

IX — CONSIDERAÇÕES FINAIS

Passadas que são quatro décadas, desde os trabalhos de Hargreaves, muitos são os sistemas antígeno-anticorpo descritos. Permanecem contudo muitas interrogações sobre o significado e implicações etio-patogénicas da maioria destes auto-anticorpos, a que o avanço das ciências básicas e médica procuraram responder.

Contudo, os passos já percorridos, trouxeram importantes contributos para a actividade dos clínicos. A identificação dos ANA, sua titulação, o reconhecimento de «perfis» serológicos distintos em doenças difusas do conectivo, permitem uma maior acuidade diagnóstica, facilitam a classificação e avaliação prognóstica.

EDITORIAL IMPÉRIO, LDA.