

## Novos exames

# Anti-SLA/LP vem se somar à família dos marcadores de hepatite autoimune

O teste tem valor diagnóstico e prognóstico, sendo útil nos tipos 1 e 2 da doença.

O diagnóstico precoce da hepatite autoimune (HAI) é fundamental porque a doença causa danos de graus variáveis ao fígado, com destaque para a cirrose hepática, sobretudo quando não recebe tratamento adequado em tempo hábil.

Existem diversos marcadores imunológicos associados à condição, incluindo o anticorpo contra o antígeno solúvel do fígado ou fígado/pâncreas (anti-SLA/LP), recém-incorporado à rotina do laboratório. Com especificidade em torno de 99% para a HAI, o anti-SLA/LP ocorre em cerca de 30% dos pacientes com a hepatopatia, frequentemente associado ao anticorpo antimúsculo liso (AML), embora, em alguns casos, possa ser o único biomarcador da doença. Quando presente, ainda indica evolução mais agressiva e maior chance de recidiva após a suspensão do tratamento.

Vale lembrar que, apesar de o quadro clínico e os testes laboratoriais específicos fazerem parte dos critérios para o diagnóstico da HAI, a exclusão de outras causas de hepatite e a análise histológica são de grande importância para confirmar essa hipótese.

### Quando suspeitar de hepatite autoimune?

Descartadas as causas infecciosas, medicamentosas e tóxicas de hepatite, convém cogitar a presença de processo imunológico acometendo o fígado sobretudo em paciente do sexo feminino, com níveis séricos elevados de transaminases, hipergamaglobulinemia e hepatite de interface à análise histológica. A presença dos autoanticorpos específicos contribui para preencher critérios diagnósticos, auxilia a classificar a doença em subtipos e fornece indicação prognóstica.

### Marcadores de hepatite autoimune

FAN	Está presente em 67% dos pacientes com HAI, de forma isolada (13%) ou combinada ao AML (54%). Reage contra diferentes antígenos nucleares, sem padrão específico. Aparece em altos títulos, mas sem correlação com a fase ou com o grau da atividade inflamatória do fígado, tampouco com o prognóstico da doença. Predomina na HAI tipo 1
AML	Até 87% dos pacientes com HAI possuem esse marcador, em geral de forma associada ao FAN. Caracteriza a HAI tipo 1 e pode desaparecer com o tratamento
Anti-LKM1	Voltado contra o citocromo P450IID6, costuma ser detectado na ausência do FAN e do AML, definindo a HAI tipo 2, de evolução mais agressiva. Dez por cento dos portadores de hepatite C crônica têm esse autoanticorpo, embora em níveis menos expressivos
Anti-SLA/LP	Dirigido contra um antígeno solúvel de fígado e pâncreas, apresenta grande especificidade para a HAI (tipos 1 e 2), sendo observado em cerca de 30% dos portadores da doença. Está relacionado a pior prognóstico e a maior chance de recidiva pós-tratamento
Anti-LC1	Volta-se contra o citosol hepático e ocorre mais frequentemente em jovens, sobretudo em pacientes LKM-positivos. Cerca de 30% dos casos de HAI tipo 2 caracterizam-se pela presença desse marcador

## Anticorpos antipeptídeos carbamilados predizem o desenvolvimento da artrite reumatoide

Com alta especificidade, o marcador sugere o diagnóstico da doença até mesmo em pacientes ACPA-negativos.

Não faz muito tempo, o fator reumatoide era o único exame usado como apoio na investigação da artrite reumatoide (AR). Em face da recomendação atual de proceder ao tratamento mais precoce dessa doença com fármacos capazes de modificar seu curso, surgiram, no início dos anos 2000, exames com melhor valor preditivo para o diagnóstico numa fase mais inicial da afecção. Entre eles, encontram-se os anticorpos contra peptídeos citrulinados (ACPA), como antifilagrina/antiprofilagrina e antipeptídeo citrulinado cíclico (CCP). Embora se refiram a um mesmo sistema de autoanticorpos, convém assinalar que eles guardam diferenças quanto ao desempenho diagnóstico e ao custo.

Quase duas décadas depois, a descoberta dos anticorpos antipeptídeos carbamilados (anti-CarP), que estão presentes em até 45% dos portadores de AR, vem ocupar um importante espaço nesse cenário, justamente entre os soronegativos para ACPA. Na prática, entre 16% e 30% dos pacientes ACPA-negativos apresentam o anti-CarP, nos quais, inclusive, o marcador parece se associar a uma progressão radiológica mais agressiva, constituindo-se num fator prognóstico. Vale ainda adicionar que, numa coorte com artralgia, o anti-CarP foi preditor de desenvolvimento da AR independentemente da presença de ACPA.

### Desempenho dos testes laboratoriais no diagnóstico precoce da AR

Teste	Sensibilidade	Especificidade
Fator reumatoide	~70%	59-65%
Antifilagrina/profilagrina	~65%	91-95%
ACPA	~70%	95-99%
Anti-CarP	~40	95-99%

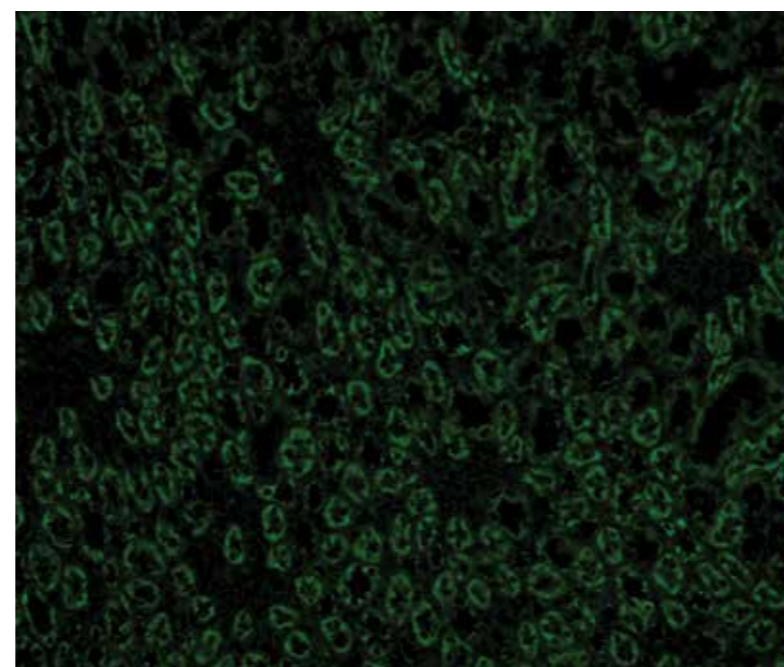
#### O desafio de identificar precocemente a AR

Doença sistêmica que tem, como característica mais marcante, a poliartrite simétrica crônica e erosiva, a AR é considerada uma das afecções autoimunes mais comuns, com prevalência de até 1% na população geral. Embora seu diagnóstico seja eminentemente clínico, há considerável dificuldade em identificar os elementos clínicos e radiográficos típicos no início da doença, o que faz dos marcadores diagnósticos precoces, sensíveis e específicos ferramentas altamente úteis na prática clínica.

## Como utilizar os marcadores sorológicos na colangite biliar primária

A investigação tem, na mira, os tradicionais anticorpos antimitocôndria e também os anticorpos antinúcleo, de uso mais recente.

Entre as doenças hepáticas autoimunes, a colangite biliar primária (CBP), ou colangite crônica destrutiva não supurativa, é uma condição crônica, de etiologia desconhecida, que atinge principalmente as mulheres com idade superior a 30 anos. Caracteriza-se por destruição progressiva e imunomediada dos ductos biliares intra-hepáticos de pequeno e médio calibres, com consequente inflamação portal, fibrose e eventual cirrose – como esta última nem sempre ocorre, a tradicional denominação da doença, cirrose biliar primária, acabou sendo modificada recentemente. O fato é que, nesse contexto, a pesquisa de anticorpos antimitocôndria e antinúcleo tem bastante utilidade, na medida em que pode permitir o diagnóstico nas fases assintomáticas, quando o tratamento é mais efetivo.



Anticorpos antimitocôndria vistos em imunofluorescência indireta em corte de rim de rata.

#### Anticorpos antimitocôndria

Específicos e muito sensíveis, a ponto de estarem presentes em mais de 95% dos portadores da CBP, os anticorpos antimitocôndria (AMA) podem anteceder as manifestações clínicas da CBP por anos ou décadas. O principal antígeno mitocondrial contra o qual eles se dirigem é a subunidade E2 do complexo da piruvato desidrogenase (PDH). Contudo, a apresentação clínica e a progressão da doença se assemelham entre pacientes AMA-positivos ou AMA-negativos.

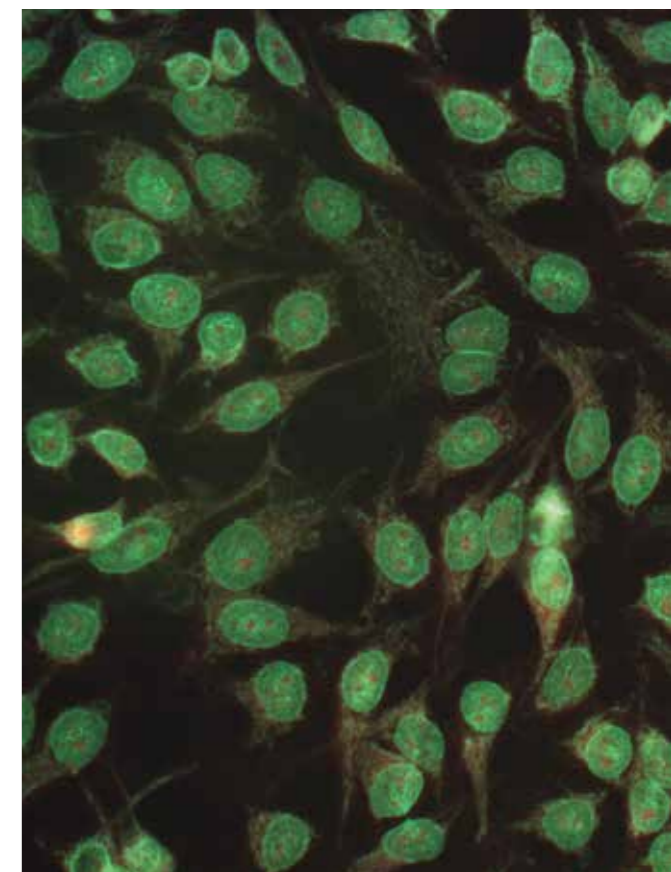
Como triagem, a pesquisa de AMA pode ser realizada por imunofluorescência indireta (IFI) em tecidos de roedores, um método bastante sensível. Consideram-se significativos títulos superiores ou iguais a 1:160. No entanto, esses anticorpos são encontrados, em títulos baixos, em até 30% dos portadores de hepatite autoimune e, com frequência variável, na síndrome de Sjögren, na síndrome CREST, na esclerose sistêmica difusa, no fenômeno de Raynaud idiopático e em tiroidites.

O resultado positivo da investigação por IFI deve ser corroborado pela pesquisa de anticorpos contra a fração E2 da piruvato desidrogenase (E2-PDH), o principal alvo dos AMA. Tradicionalmente, esse teste é feito pela técnica imunoenzimática. Convém ressaltar que os níveis de anti-E2-PDH não se relacionam com a gravidade e com a duração da doença.

O método de western blot, por sua vez, permite identificar anticorpos contra o antígeno E2-PDH e contra outros antígenos mitocondriais relevantes, como a fração E2 da 2-cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada (52 kDa), a fração E2 da oxoglutarato desidrogenase (50 kDa), a subunidade E1 e a proteína de ligação da PDH. Um estudo recente mostrou que 13% dos indivíduos com CBP tiveram teste negativo pela IFI, mas positivo pelo western blot. Já em 6% dos portadores de CBP com reatividade antimitocôndria, não houve reconhecimento do tradicional autoantígeno E2-PDH. Portanto, a pesquisa de AMA por western blot pode resgatar uma parcela dos pacientes que não apresentam reatividade para o antígeno E2-PDH.

#### Anticorpos antinúcleo

Observados em 30-50% dos pacientes, os anticorpos antinúcleo (ANA) podem ser de utilidade sobretudo nos casos AMA-negativos, especialmente quando se apresentam padrões de imunofluorescência associados à CBP (padrão de envelope nuclear e padrão de múltiplos pontos nucleares). Na presença destes, convém realizar a pesquisa, por Elisa, de dois



Padrão de envelope nuclear causado por anticorpos anti-gp210, evidenciados por imunofluorescência indireta em células HEP-2.

biomarcadores recentemente incorporados à rotina do laboratório: os anticorpos anti-Sp-100, associados ao padrão de múltiplos pontos nucleares, e os anticorpos contra a glicoproteína gp210 (anti-gp210), relacionados ao padrão de envelope nuclear. Na ausência de AMA, esses autoanticorpos podem contribuir decisivamente para o diagnóstico da doença – o anti-Sp-100 está presente em até 40% dos casos de CBP e em outras condições clínicas, enquanto o anti-gp210 ocorre em 10-41% dos pacientes com CBP, com alta especificidade.

A positividade do anti-gp210 fornece ainda informação prognóstica, visto que se correlaciona com um curso mais acelerado e agressivo da afecção, pior prognóstico e morte por falência hepática. Existem também referências de sua relevância como marcador das fases iniciais da CBP e de sua associação com artropatia inflamatória.

Na literatura, há relatos de outros anticorpos na CBP. O anticentromérico é encontrado em até 30% dos casos e visto como marcador prognóstico, relacionado com maior risco de desenvolvimento de esclerose sistêmica e de hipertensão portal e suas complicações.

# Mais recursos para monitorar o lúpus e outras doenças imunomediadas

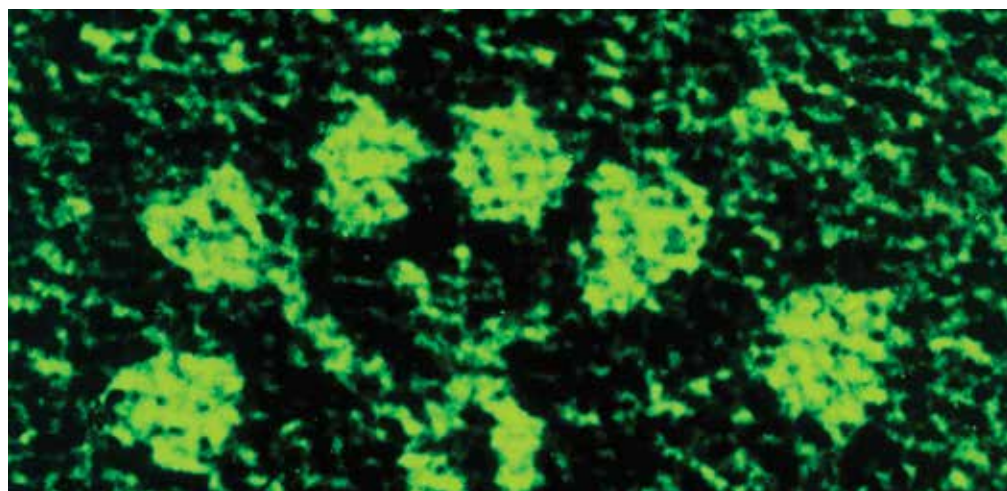
Imunocomplexos circulantes e anticorpo anti-C1q já podem ser pesquisados na rotina do laboratório.

## Imunocomplexos circulantes

Anticorpos podem se ligar a antígenos solúveis e formar imunocomplexos, que têm potencial de se depositar nos tecidos e causar lesões, quer pela grande quantidade, quer pela impossibilidade de sua remoção pelo sistema reticuloendotelial. As áreas afetadas por esses complexos dependem da localização do antígeno nos tecidos e da maneira como ocorre o depósito. Seja por uma infecção contínua, seja por um processo de autoimunidade, seja por defeitos nos fagócitos, a persistência do antígeno pode levar à doença por complexo imune, a exemplo do já referido lúpus eritematoso sistêmico, além da glomerulonefrite pós-estreptocócica, da poliarterite nodosa e de algumas formas de vasculites. A presença de imunocomplexos circulantes (ICC) não configura um achado específico, pois pode ser encontrada em diversas condições clínicas. No entanto, a dosagem sérica dos ICC por ensaio imunoenzimático constitui uma ferramenta interessante para monitorar e controlar o tratamento dessas afecções, já que seus níveis guardam correlação com o grau de atividade de tais enfermidades.

## Anticorpo anti-C1q

O anti-C1q associa-se ao envolvimento renal e ao desenvolvimento da nefrite lúpica, que ocorre em cerca de 50% dos portadores de lúpus. Esse marcador está presente em 20% a 50% dos pacientes com LES e na maioria daqueles com nefrite lúpica ativa. Assim, ajuda a detectar essa complicação precocemente e tem considerável valor preditivo negativo para afastá-la. Na prática, a avaliação seriada de anti-C1q é considerada um método não invasivo útil no seguimento desses indivíduos. Ademais, os níveis séricos do autoanticorpo correlacionam-se diretamente com a resposta terapêutica. Vale ressaltar que de 4% a 6% das pessoas saudáveis podem apresentar o anti-C1q positivo e que esse marcador pode estar presente em outras doenças autoimunes, como a esclerodermia, a artrite reumatoide e a dermatomiosite. Na urticária-vasculite, quando detectado, constitui um dos critérios para o diagnóstico.



Molécula C1q sob microscopia eletrônica de transmissão.

## O C1q e o lúpus

Como componente do complemento, o C1q participa da ativação da via clássica e desempenha um papel fundamental na depuração dos imunocomplexos e dos restos da apoptose celular. Sua deficiência hereditária homocigótica é um dos mais fortes fatores de risco para o desenvolvimento do LES, embora a maioria dos lúpicos não tenha essa condição. Por outro lado, tais pacientes frequentemente apresentam níveis baixos de C1q, sobretudo durante a atividade da doença, em função da ativação da via clássica do complemento e do conseqüente consumo de seus componentes. Além disso, a presença de anticorpos anti-C1q pode contribuir para a diminuição dos níveis séricos de C1q.

saiba+ é uma publicação do Labs a+ medicina diagnóstica

• **Responsável técnico:** Dr. Wilson Shcolnik (CRM-RJ 52-34610-4) • **Editora científica:** Dra. Barbara Gonçalves da Silva • **Editora executiva:** Solange Arruda  
• **Produção gráfica:** Oficina de conteúdo • **Impressão:** Promopress • **Contribuíram com esta edição:** Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade, assessor médico em Imunologia/Reumatologia do Grupo Fleury, Dra. Renata Gomes Nunes e Dr. Edison Mendel, assessores médicos do Labs a+.

Assessoria médica

RJ: [assessoriamedica\\_rj@grupofleury.com.br](mailto:assessoriamedica_rj@grupofleury.com.br)

[www.labsamais.com.br](http://www.labsamais.com.br)