

O TESTE DO FATOR ANTINÚCLEO (FAN) NA PRÁTICA CLÍNICA: QUANDO SOLICITAR E COMO INTERPRETAR

João Pedro Locatelli Cezar
Luciana Seifriz Lima
Camila Rizzotto
Luciana Dornelles Sampaio Péres
Inês Guimarães da Silveira

UNITERMOS

REUMATOLOGIA; DOENÇAS DO COMPLEXO IMUNE.

KEYWORDS

RHEUMATOLOGY; IMMUNE COMPLEX DISEASES.

SUMÁRIO

O teste do Fator Antinúcleo (FAN) é um importante teste para triagem de doenças autoimunes, porém outras condições clínicas alteram esse exame. Ademais, poucos clínicos e generalistas sabem avaliar o seu resultado e, em consequência disso, revisamos como o teste deve ser usado na prática clínica.

SUMMARY

The Test for Antinuclear Antibodies (ANA) is a very important factor in the evaluation of autoimmune diseases, however the test can be positive in other conditions in clinical practice, furthermore few generalists and physicians know how to use the results of the test, thereby we reviewed how to correctly use the test in everyday clinical practice.

INTRODUÇÃO

O Fator Antinúcleo (FAN) é um teste importante para considerar o diagnóstico e prognóstico de distúrbios autoimunes¹. Mesmo estando intimamente associado ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), o FAN é positivo em 10-15% da população saudável e pode apresentar-se positivo também em doenças inflamatórias, neoplasias, no uso de alguns medicamentos e na vigência de algumas infecções.

O teste de FAN traz três tipos básicos de informação: (1) a presença ou a ausência de auto-anticorpos; (2) a concentração do auto-anticorpo no soro,

traduzida pelo título; e (3) o padrão de fluorescência. Esta última é a menos avaliada, porém a com maior relevância clínica. Relevância esta que reside no fato de que um certo padrão morfológico pode sugerir algumas especificidades de auto-anticorpos².

Levando em consideração todas essas informações, apresentamos aqui um guia para a prática médica clínica no uso do FAN, em quais momentos o teste se faz útil e a sua interpretação para conduzir ao diagnóstico clínico de certas patologias.

MÉTODO

O teste do FAN detecta a presença de autoanticorpos direcionados contra componentes **celulares**, não apenas contra o núcleo, portanto, mais recentemente, utiliza-se também a nomenclatura “pesquisa de anticorpos contra antígenos celulares”⁸. A atual técnica para o FAN utiliza imunofluorescência indireta com células HEp-2, uma célula humana de linhagem epitelial⁴. Resumindo de maneira prática, a informação trazida pelo teste de FAN resulta do reconhecimento de antígenos nucleares, nucleolares, citoplasmáticos, por auto-anticorpos presentes no soro do paciente. A gamaglobulina marcada com fluorocromo mostra ao microscópio a distribuição topográfica dos auto-antígenos⁵. Assim sendo, o teste de FAN traz três resultados: (1) a sua positividade no soro, (2) a titulação desta positividade e (3) o padrão celular da fluorescência. Em alguns laboratórios, um FAN com titulação 1:40 pode ser considerado positivo, mas geralmente no nosso meio a positividade do teste inicia em 1:80.

INDICAÇÃO

O teste de FAN deve ser solicitado quando há suspeita clínica de doença autoimune. Devido a sua alta sensibilidade e baixa especificidade o FAN é um *exame de triagem* na pesquisa de uma afecção autoimune. O teste tem importância diagnóstica em diversas doenças desta ordem. Um FAN negativo quase sempre descarta o diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo ou de lúpus eritematoso sistêmico. Já na hipótese de esclerodermia, dermatomiosite, síndrome de Sjögren e polimiosite um resultado negativo torna tais diagnósticos menos prováveis, mas não os exclui definitivamente.

O teste, portanto, é de extrema importância para *avaliação inicial* e corroborar diagnósticos onde há suspeição clínica de LES, lúpus induzido por droga, doença mista do tecido conjuntivo ou esclerodermia. E também fornece informações prognósticas em pacientes com fenômeno de Raynaud isolado, identificando aqueles com maior risco para doença reumática sistêmica⁴.

Síndrome do FAN Positivo Idiopático

Às custas da alta sensibilidade do teste de FAN existe um prejuízo na especificidade do mesmo, mostrando testes positivos em indivíduos sem evidência clínica ou laboratorial de doença autoimune^{3,4}. Atualmente, esse teste é solicitado por várias especialidades médicas, além da reumatologia e nefrologia, nem sempre com evidência de probabilidade de doença autoimune. Essa situação denomina-se “Síndrome do FAN Positivo Idiopático”³ e poderia desencorajar o uso do teste na prática clínica. Todavia o teste FAN é de extrema valia quando bem indicado e interpretado de maneira correta.

INTERPRETAÇÃO

O teste de FAN é um ótimo meio para orientação diagnóstica quando há suspeita de doença autoimune, mas, como já foi salientado, sua especificidade é baixa. O teste de FAN apresenta-se positivo em diversas situações clínicas, sejam elas autoimunes ou não, e até mesmo em indivíduos saudáveis, conforme ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Condições associadas ao FAN Positivo por imunofluorescência indireta.

Enfermidade	Frequência de FAN positivo (%)
Doenças Reumatológicas	
LES	> 98
Síndrome de Sjögren primária	> 60
Artrite Reumatóide	15-40
Dermatomiosite / Polimiosite	30-50
Doenças autoimunes órgão-específicas	
Cirrose Biliar primária	80-90
Outros	
Lúpus induzido por droga [†]	40-50
Infecções crônicas	10-50
Neoplasias	20-30
Indivíduos sadios	5-13

[†]Drogas que podem induzir lúpus ou FAN positivos incluem procainamida, hidralazina, minociclina anti-fator de necrose tumoral, interferon-, isoniazida, quinidina, metildopa, clorpromazina, penicilamina, e anticonvulsivantes.

No resultado do FAN, além da positividade no soro (reagente ou não-reagente), devemos avaliar a titulação desta positividade e o padrão da fluorescência, que apresenta grande relevância e correlação clínica.

Titulação

Alguns laboratórios utilizam a diluição inicial de 1:40 para triagem do teste de FAN, contudo esse valor pode ser modificado para mais, acordando com o tipo de microscópio, a intensidade de iluminação e outras particularidades técnicas. Títulos de 1:40 a 1:160 são considerados baixos e aqueles acima de 1:640 são considerados altos¹.

Não há obrigatoriamente uma correlação entre o grau de atividade da doença e os títulos de FAN, o padrão também pode mudar ao longo da evolução da doença, o que sugere uma mudança no perfil de autoanticorpos apresentados pelo paciente.

Padrão de Fluorescência

Auto-anticorpos contra alguns antígenos têm associação bastante estrita a determinadas doenças autoimunes ou ao estado de autoimunidade em si, enquanto outros ocorrem indiscriminadamente em indivíduos autoimunes e não autoimunes⁵, dessa forma o padrão indica as próximas etapas da investigação e direciona o raciocínio clínico. Faz-se necessário, entretanto, a consciência de que o padrão de fluorescência **não** define a especificidade, para tanto é necessária a realização de testes de identificação específicos.

Mostramos na Tabela 2, como exemplo da aplicação do teste na prática clínica, alguns dos principais padrões de fluorescência do FAN, os autoantígenos associados e suas correlações clínicas.

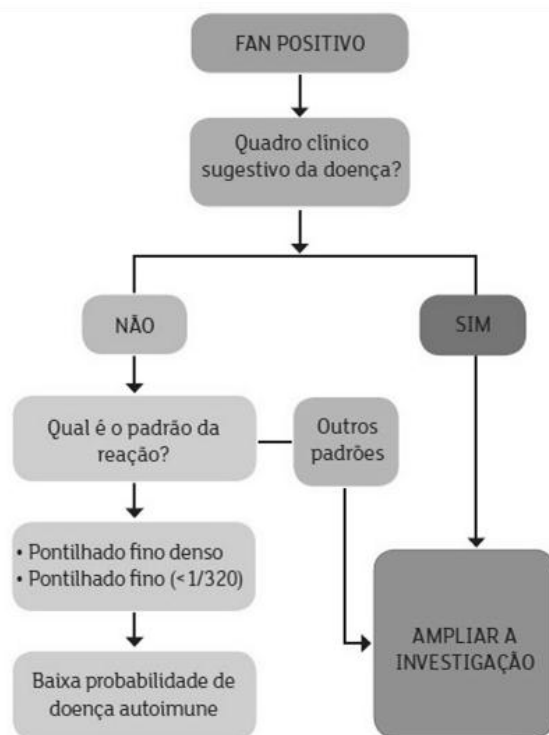
Tabela 2 – Principais padrões de fluorescência de FAN e correlações clínico-laboratoriais

Padrão de fluorescência	Autoantígenos associados	Clínica
Nuclear Homogêneo	DNA nativo, histonas, nucleossomo (Representa a distribuição da cromatina no núcleo)	LES idiopático, Lúpus induzido por droga, artrite idiopática juvenil, AR
Nuclear Pontilhado grosso	SM, U1-RNP, U2-RNP (representa <i>splicing</i> de proteínas do RNAm)	LES , DMTC, ES
Nuclear Pontilhado fino	SS-A/Ro, SS-B/La e outros	SS, LES, Lupus neonatal. Em títulos baixos ($\leq 1:160$) é associado a condições normais
Nuclear Pontilhado fino denso	Anti-proteína p-75 (LEDGF/p75)	Associado a condições normais, dermatite atópica, asma, cistite intersticial
Nuclear Pontilhado Pleomórfico	PCNA	LES
Nuclear Pontilhado Centromérico	Proteínas de 140, 80 e 17 kD do centrômero	ES limitada, CBP, CREST
Nuclear Pontos isolados (>10/núcleo)	Sp-100	CBP
Nuclear Pontos isolados (<10/núcleo)	p80-coilina	Diversas condições, não específicos.
Nucleolar Aglomerado	Fibrilarina	ES
Nucleolar Pontilhado	NOR-90, RNA polimerase I	Diversas condições autoimunes, ES

Adaptado de Dellavance A, Leser PG, Andrade LEC6 e do III Consenso Brasileiro de FAN8. LES: Lúpus eritematoso sistêmico, AR: Artrite reumatóide, SS: Síndrome de Sjögren, DMTC: Doença mista do tecido conectivo; CBP: Cirrose biliar primária; ES: Esclerose sistêmica

Como proceder em face de um teste FAN positivo

Considerando o grande número de pedidos indiscriminados do teste FAN, frequentemente nos deparamos com situações conflitantes entre dados clínicos inconsistentes com resultados positivos no teste. Seguem as considerações a serem feitas mediante um teste de FAN positivo⁷ e um fluxograma sugerido para investigação:



Associação evidente com uma condição autoimune

Em caso de teste de FAN positivo em paciente com clínica de doença autoimune e associado a padrão de FAN compatível, deve-se seguir a investigação.

Nenhuma associação evidente com uma condição autoimune

Na vigência de um teste FAN positivo sem nenhuma clínica de doença autoimune devemos pensar nas hipóteses a seguir ⁽⁷⁾:

- Incidentaloma?
- Auto-anticorpos associados a doenças inflamatórias crônicas?
- Distúrbio autoimune transitório?
 - Infecção?
 - Drogas?
 - Câncer?

- Traço familiar de autoimunidade?
- Manifestação mínima de um espectro de autoimunidade?
- Manifestação precoce de doença autoimune?

CONCLUSÃO

O teste de FAN conta com características que obrigam conhecimento extremamente apurado do clínico para uma interpretação do resultado liberado pelo laboratório. Considerando os achados positivos em indivíduos hígidos ou sem evidência de autoimunidade, fica evidente ser mandatória a solicitação do exame respaldada em evidências clínicas de autoimunidade. Associando-se a isso, a adequada interpretação dos padrões de fluorescência levam a uma maior valorização dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. Silva NP, Andrade LEC. Laboratório em Reumatologia. In: SATO, Emilia Inoue (Org.). Guia de Reumatologia: UNIFESP. São Paulo: Manole; 2004. p. 17-34.
2. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in healthy people: the tip of autoimmunity's iceberg? *Arthritis Res Ther*. 2011 Apr 21;13(2):109.
3. Coons AH, Kaplan MH. Localization of antigen in tissue cells II: improvements is a method for the detection of Antigen by means of fluorescent antibody. *J Exp Med*. 1950 Jan 1;91(1):1-13.
4. Forslid J, Heigl Z, Jonsson J, et al. The prevalence of antinuclear antibodies in healthy young persons and adults, comparing rat liver tissue sections with HEp-2 cells as antigen substrate. *Clin Exp Rheumatol*. 1994 Mar-Apr;12(2):137-41.
5. Imboden JB, organizer. *Current diagnosis & treatment in rheumatology*. 2nd. ed. New York: LANGE; 2006.
6. Dellavance A, Leser PG, Andrade LE. Importância do padrão de fluorescência na interpretação do teste do fan - o caso do padrão pontilhado fino denso. *Rev Assoc Med Bras*. 2007 Sep-Oct;53(5):439-45.
7. Dellavance A, Leser Pg, Andrade Le. Análise crítica do teste de anticorpos antinúcleo (FAN) na prática clínica. *Rev Bras Reumatol*. 2007 jul/ago;47(4):265-75.
8. Dellavance A, Gabriel Júnior A, Nuccitelli B, 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.