

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Com o surgimento de novas plataformas para dosagem de anti-PR3 e anti-MPO: quimioluminescência, ensaio imunoenzimático fluorescente-FEIA, imunodot, etc, novos perfis de sensibilidade e especificidade para esses anticorpos têm sido demonstrados, muitos deles com desempenho diagnóstico superior ao da IFI. Por conta disso, muitos autores têm defendido que a triagem para o teste de ANCA deixe de ser feita por IFI e seja realizada utilizando as novas gerações de testes de ELISA<sup>6</sup>.

Com efeito, o consenso internacional de

2017, recomenda que, diante de paciente com suspeita de VSAA, a triagem para ANCA seja feita mediante pesquisa dos anticorpos específicos anti-PR3 e anti-MPO, utilizando testes de alto desempenho, tais como ELISAs de segunda ou terceira geração<sup>7</sup>.

Além disso, estudos de imunogenotipagem têm demonstrado a existência de fatores de riscos genéticos distintos para GPa e PAM, diretamente ligados à presença de anti-PR3 e anti-MPO, sugerindo a incorporação desses anticorpos a futuros critérios de classificação dessas doenças.<sup>6,8</sup>

### Referências bibliográficas

- 1 - Radice A, Sinico RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Autoimmunity 2005;38(1):93-103.
- 2 - Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Am J Clin Pathol. 1999;111:507-513.
- 3 - Savige J, Dimech W, Fritzier M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. Immunopathol 2003;120:312-8.
- 4 - Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E et al. Diagnostic value of standardized assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis: EC/BCR Project for ANCA assay standardization. Kidney Int. 1998;53:743-753.
- 5 - Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. Autoimmun Rev. 2013, (4):487-95.
- 6 - Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. Ann Rheum Dis. 2017; 76(4):647-653.
- 7 - Bossuyt X, Tervaert J-WC, Avramia Y, Blockmans D, Flores-Suarez LF, Guillevin L et al. Revised 2017 International Consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. [Nature reviews-Rheumatology 2017- Internet] Acessado em set 2017 . Disponível em: www.nature.com/nrnheum.
- 8 - Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S. Genetically distinct subsets within ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2012;367:214-23.



Não jogue este impresso em via pública. Seja responsável com o meio ambiente.



 **61 3329-8000**

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



RT: Dra. Sandra Soares Costa, CRF-DF 402/Dr. José Gastão da Cunha Neto, CRM-DF 11924



Uso dos Anticorpos

# ANTI-CITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA)

no diagnóstico das vasculites sistêmicas



# ANCA - INTRODUÇÃO

ANCA constituem um grupo de autoanticorpos dirigidos contra antígenos localizados no citoplasma de neutrófilos. São utilizados no diagnóstico das vasculites sistêmicas de pequenos vasos. Em especial, um grupo denominado Vasculites Sistêmicas Associadas aos ANCA (VSAA), onde temos:

## TÉCNICA E PADRÕES

A técnica padrão para pesquisa dos ANCA é a imunofluorescência indireta (IFI) em neutrófilos fixados com etanol. Com essa técnica, dois padrões principais de fluorescência são descritos: padrão citoplasmático – C-ANCA (fluorescência granular em todo citoplasma, com acentuação interlobular) e o padrão perinuclear – P-ANCA (fluorescência citoplasmática somente em torno do núcleo). Nas síndromes vasculíticas clássicas (VSAA), o padrão C-ANCA encontra-se associado a anticorpos contra a enzima **proteinase 3 (PR3)** e o padrão P-ANCA, a anticorpos contra **mieloperoxidase (MPO)**. Testes para pesquisa de anticorpos específicos anti-PR3 e anti-MPO são feitos, tradicionalmente, pelo método de ELISA.

A literatura internacional adota mais dois outros padrões de ANCA, o C-ANCA atípico (fluorescência citoplasmática “homogênea” difusa, sem acentuação interlobular) e o

granulomatose com poliangiite - GPa (anteriormente, granulomatose de Wegener); poliangiite microscópica (PAM) e granulomatose eosinofílica com poliangiite – GEPa (vasculite de Churg-Strauss) e também a glomerulonefrite crescentária necrosante idiopática, forma de MPA limitada ao rim<sup>1</sup>.

ANCA atípico (fluorescência perinuclear, combinada com citoplasmática, morfológicamente distintas dos padrões clássicos citados)<sup>2,3</sup>. Múltiplas especificidades antigênicas respondem pelas fluorescências atípicas do ANCA. Entre as quais, temos lactoferrina; catepsina-G; elastase; lisozima; proteína aumentadora da permeabilidade bacteriana (BPI); alfa-enolase e a actina. É válido ressaltar, entretanto, que muitos desses antígenos também podem apresentar padrões clássicos de ANCA, preferencialmente no padrão P-ANCA<sup>1,2</sup>. ANCA com padrão atípico são descritos em síndromes não vasculíticas como doenças inflamatórias intestinais, hepatite autoimune, colangite esclerosante primária, fibrose cística. E também na autoimunidade induzida por drogas, com ou sem dano vascular inflamatório. Padrões de fluorescência, antígenos e associações clínicas dos ANCA estão dispostos no( Quadro 1)<sup>4,5</sup>.

## RECOMENDAÇÕES PARA TESTAGEM

As recomendações internacionais para pesquisa dos ANCA eram divididas em dois níveis, mínimo e ótimo<sup>2,3</sup>. De acordo com essas recomendações, a triagem para pesquisa de ANCA deve ser feita por imunofluorescência indireta (ANCA-IFI). E todos pacientes cujo resultado do teste de ANCA-IFI for positivo, minimamente, devem ser submetidos à pesquisa de anti-PR3 e MPO pelo método de ELISA. A recomendação em nível ótimo é de que, diante da suspeita de VSAA, sejam realizados, concomitantemente, os 3 testes: ANCA-IFI e anti-PR3 e anti-MPO por ELISA, independente do resultado da IFI. Isso se deve ao fato de que a combinação desses 2 métodos (IFI + ELISA) melhora a

acurácia diagnóstica do teste. É oportuno ressaltar que pacientes com suspeita de VSAA que apresentam FAN positivo, devem ser submetidos sistematicamente à dosagem de anti-PR3 e MPO, em função do FAN induzir testes falsos-positivos de ANCA, principalmente do padrão P-ANCA<sup>2,3</sup>.

O Consenso Europeu de 2017, entretanto, com base no melhor desempenho diagnóstico dos novos métodos de ELISA para dosagem de ANCA (PR3 e MPO) , recomenda que a triagem de ANCA seja feita por ELISA<sup>6,7</sup>. É importante ressaltar que essa recomendação foi exclusivamente elaborada para pacientes com suspeita de GPa e PAM.

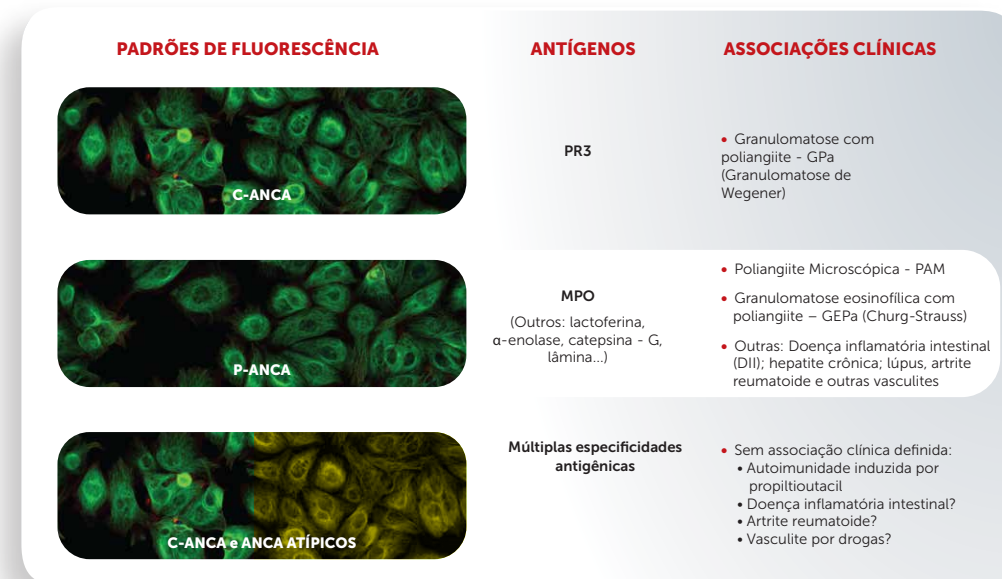


Figura 1 – ANCA - Padrões de fluorescência, antígenos e associações clínicas.

## INDICAÇÕES PARA O TESTE

A pesquisa dos ANCA está formalmente indicada nos quadros clínicos que nos remetem ao diagnóstico das VSAA, como: glomerulonefrite com perda rápida de função renal; hemorragia pulmonar (principalmente síndrome pulmão-rim); vasculite cutânea, com alterações sistêmicas; nódulos pulmonares múltiplos; sinusiopatias

inflamatórias persistentes; estenose traqueal subglótica; mononeurite múltipla e massa retro-orbitária (Quadro 2)<sup>4</sup>. Outras possíveis indicações são: fibrose pulmonar; episclerite, uveíte e vasculite retiniana, quando acompanhadas de alterações sistêmicas, sem causa definida, após abordagem diagnóstica inicial.

- **Glomerulonefrite rapidamente progressiva**
- **Vasculite cutânea, com alterações sistêmicas** (principalmente síndrome pulmão-rim)
- **Hemorragia pulmonar**
- **Nódulos pulmonares múltiplos**
- **Sinusiopatia inflamatória persistente**
- **Estenose traqueal subglótica**
- **Mononeurite múltipla ou neuropatia periférica**
- **Massa retro-orbitária**
- **Esclerite**

Quadro 2 – Principais indicações clínicas para dosagem dos ANCA<sup>4,8</sup>.

## DESEMPENHO DIAGNÓSTICO

A sensibilidade (S) e especificidade (E) do teste de ANCA, dosado por IFI, para diagnóstico das VSAA é de S=81-85% com E=76%. O uso combinado da IFI com o ELISA aumenta consideravelmente a especificidade, com redução modesta na sensibilidade: S=72,5%, com E=98%. A positividade do padrão P-ANCA nos controles normais e patológicos é apontada como responsável pela queda na especificidade do teste na IFI. O papel do ANCA-IFI na monitorização da atividade da doença é controverso, com correlação entre alteração de título e atividade de doença ocorrendo em apenas 24% dos casos<sup>1</sup> ANCA são descritos em 70-90% dos pacientes com GPa (Wegener) e PAM. E em 40-50% dos casos de GEPa (Churg-Sttrauss)<sup>5</sup> Nas formas localizadas de GPa, é observado uma

diminuição na positividade dos ANCA para 40-50%. Cerca de 10-15% dos pacientes com VSAA apresentam teste negativo para ANCA-IFI e anti-PR3 e MPO<sup>1</sup>.

Os ANCA, portanto, não são específicos para as síndromes vasculíticas citadas. Resultados positivos podem ocorrer em outras doenças reumáticas autoimunes, como artrite reumatoide (30%), lúpus eritematoso sistêmico (10-20%) e em doenças do trato gastrointestinal como retocolite ulcerativa (50-70%); doença de Crohn (10-30%); hepatite autoimune (90%). Além disso, são descritos em infecções crônicas (ex.: endocardite bacteriana subaguda, hepatite C) e quadros autoimunes induzidos por drogas como propiltiouracil, metimazol e carbimazol<sup>1</sup>.