

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor



Exames Laboratoriais em Reumatologia Pediátrica

ANAs, FR, HLA-B27



P – probabilidade dos testes solicitados darem resultados falsos positivos ⁽¹⁾

- **$P = 1 - (1-0,05)^n$**
- **0,05 = 5% de probabilidade = Percentil 5 (P5)**
- **n = nº teste realizados**

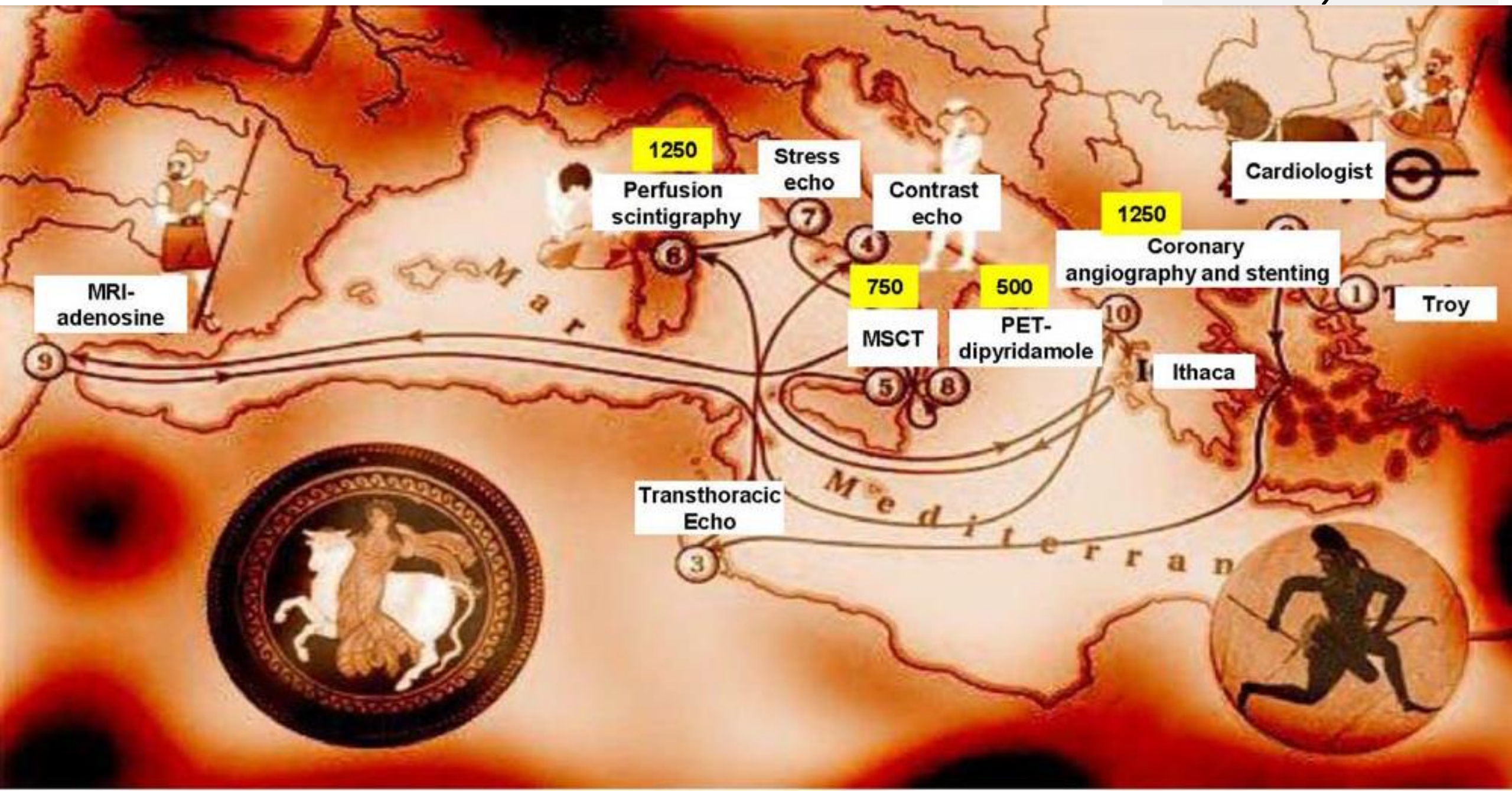
Nº testes	% falsos positivos
1	5%
5	23%
10	40%
12	46%
15	54%
20	64%

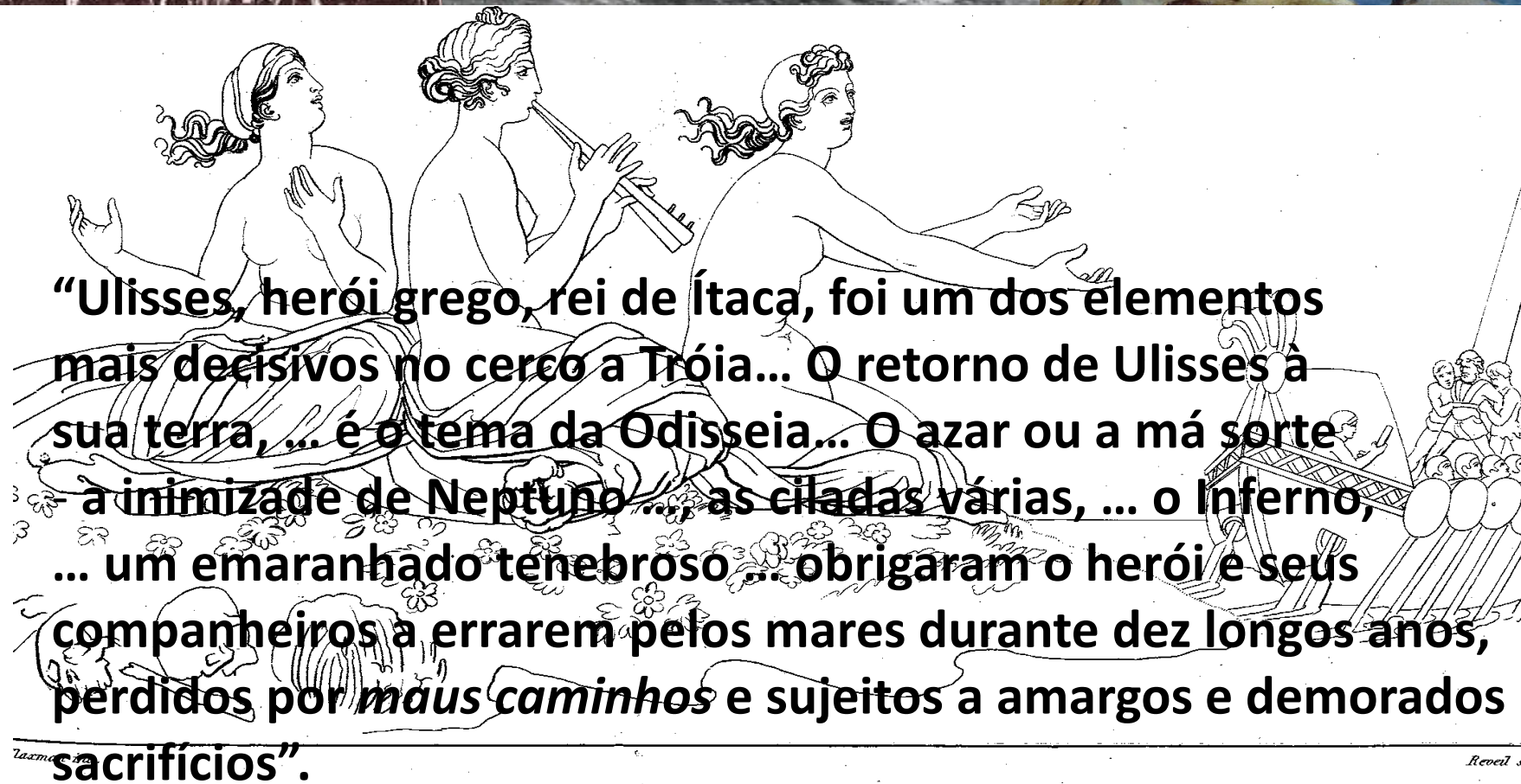


*Ulisses
syndrome*

1. Shulkin D J, DeTore A W. When laboratory test are abnormal and the patient feels fine.
Hospital Practice 1990;July 15:85-92

Ulysses syndrome





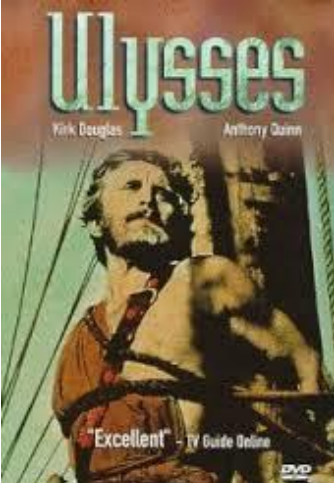
Les Syrènes; cherchent par leurs chants à attirer Ulysse près d'elles.



Sirens

Greater Seattle's hot new dance band

“... Também as sereias sujeitaram Ulisses a
provações.
Com as suas melodias mavirosas e
enganadoras ...



“Para resistir às tentações... o herói tapou com cera os ouvidos dos seus companheiros e pediu-lhes que o amarrassem bem ao mastro do navio”.

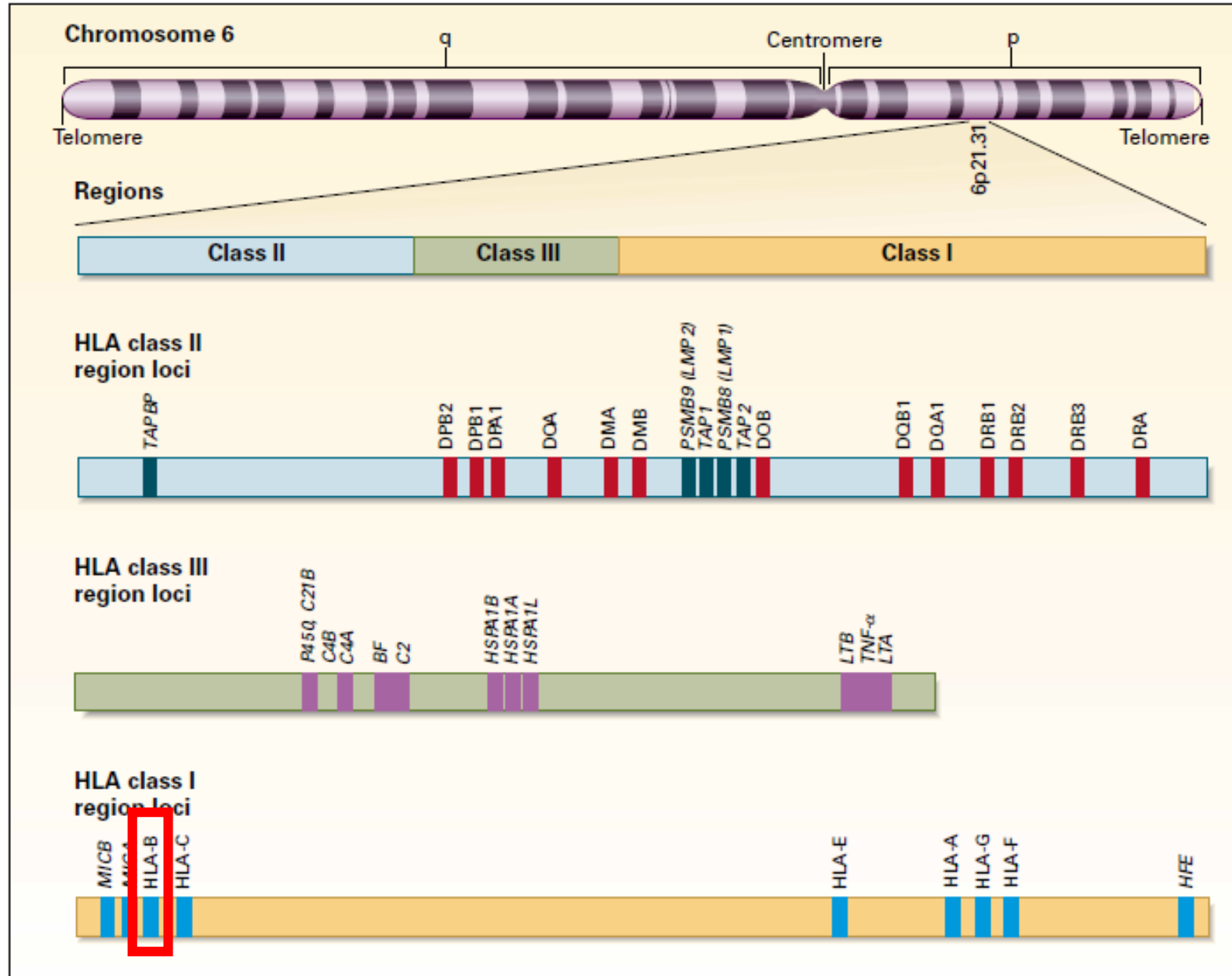


A analogia da **Odisseia de Ulisses** com os **maus caminhos, enganos, e sacrifícios** passados por estes **pacientes**, ... levou a denominar de **Síndrome de Ulisses** esta **forma de iatrogenia**, caracterizada por:

- extensivas e desnecessárias investigações,
- resultantes da tentativa de esclarecimento de achado insignificante:
 - **clínico**,
 - **laboratorial** ou
 - **de imagiologia**.

HLA-B27

Sistema HLA



NEJM 2000; 342(10):702-9

Figure 1. Location and Organization of the HLA Complex on Chromosome 6.

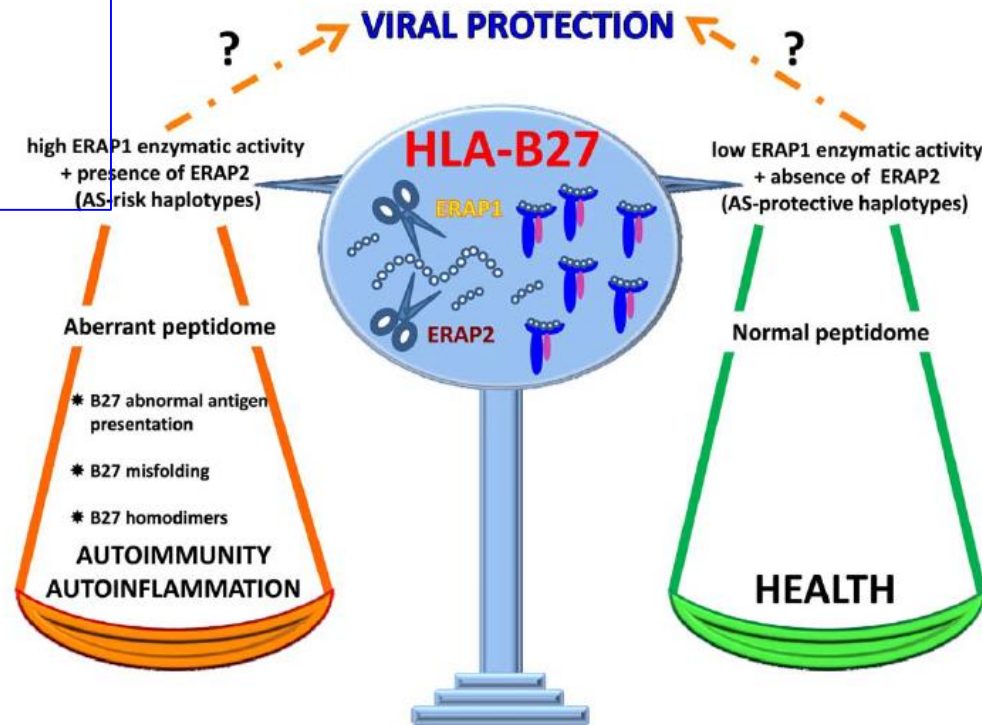
Papel do HLA-B27 Indução de Doença

Defeitos na capacidade de destruição de gérmes intra-celulares:

- *Salmonella*
- *Yersinia*
- *Shigella*
- *Chlamydia* ²



Trigger de **artrite reactiva**



Papel protetor contra alguns vírus

- SIDA
- Hepatite C – cura espontânea
- influenza ^{1,2}

- Não se sabe!!!
- Mimetismo antigénico?
- Mecanismo autoinflamatório?
- Modificação da capacidade *natural killer*?³

1. Vitulano C et al. The interplay between HLA_B27 and ERAP1/ERAP2 aminopeptidases: from anti-viral protection to spondyloarthritis. Clin Exp Immunol 2017;190:281-90

2. Garcia-Kutzbach A et al. Reactive arthritis: update 2018. Clin Rheumatol 2018;37:869-74.

3. Bodis G et al. Role of Human Leucocyte Antigens (HLA) in autoimmune diseases. Rheumat Ther 2018;5:5-20

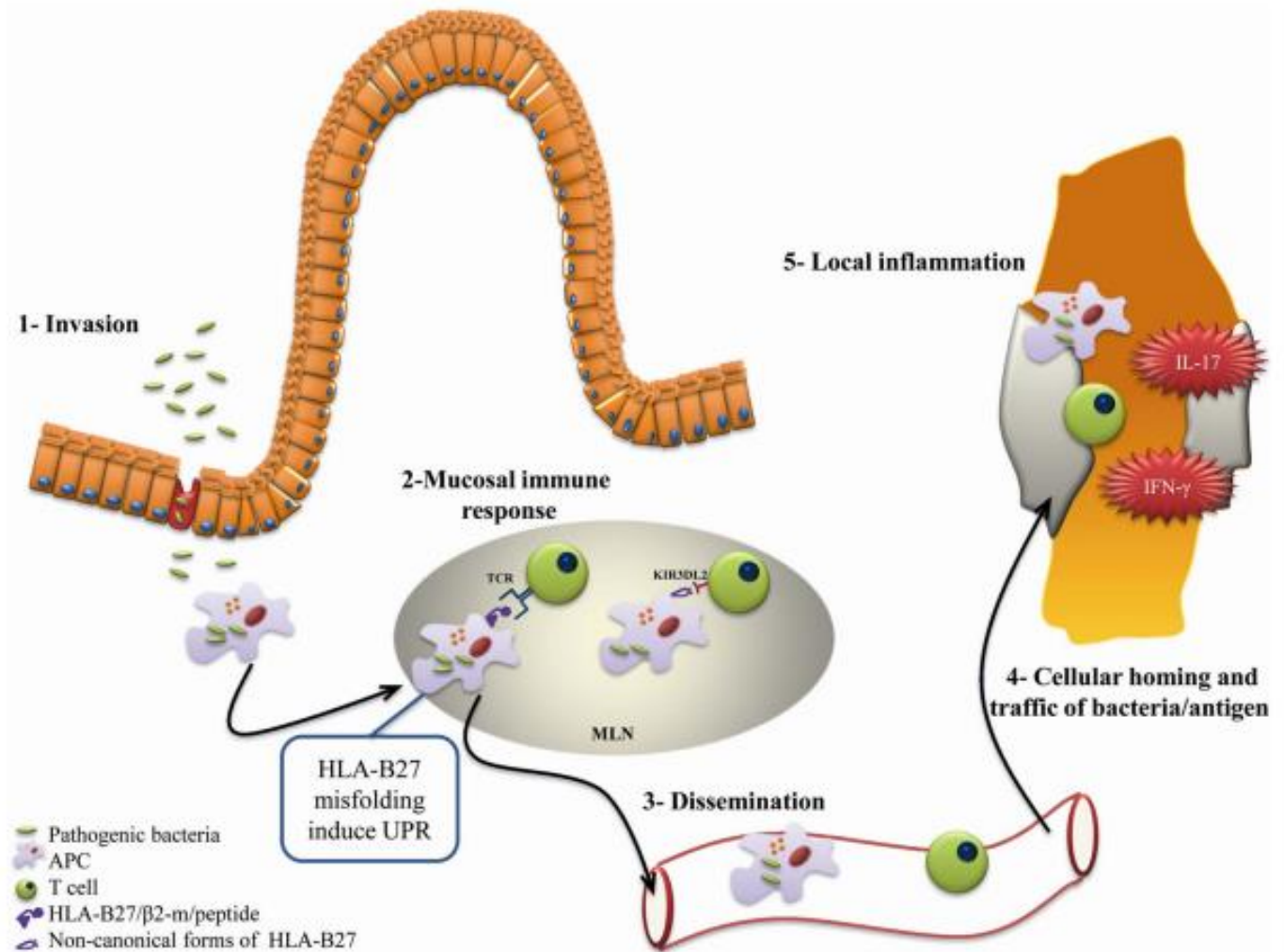


Figure 1. Model of ReA pathogenesis. (1) Pathogenic bacteria attach and invade the intestinal epithelium. HLA-B27 in antigen presenting cell (APC) such as macrophages may be responsible for bacterial persistence; (2) In mesenteric lymph node (MLN), APC could present arthritogenic peptides through HLA-B27 to CD8⁺ T cells, or HLA-B27 itself could be recognized through killer immunoglobulin receptor (KIR)3DL2 on CD4⁺ T cells. Moreover, HLA-B27 misfolding induces an unfolded protein response (UPR); (3-4) APC with non-active bacteria or with bacterial antigens, and T cells disseminate within peripheral blood and eventually reach the joint; (5) In the target joint, gut derived APC and T cells induce immune response with IFN- γ and IL-17 production, recruitment of other cells and induction of mesenchymal cells activation, which enhance and sustain inflammation.

Subtipos HLA-B27

- Grande polimorfismo genotípico e fenotípico
- Existem pelo menos 132 alelos e > **117 subtipos**^{1,3}
- Variedade diferente de subtipos de população para população. Ex:
 - B*27:05 mais comum entre caucasianos
 - B*27:02 comum nos povos Mediterrâneos
 - B*27:03, *27:06, *27:09 – são protetores
 - Maior risco SpA: B*27:**01; 02; 04; 05**; 07; 08; 10; 13, 14, 15, 19, 25.

1. Bodis G et al. Role of Human Leucocyte Antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheumat Ther* 2018;5:5-20

2. Nicknam MH et al. Determination of HLA-B27 subtypes in Iranian patients with ankylosing spondylitis, *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008;7(1):19-24

3. Garcia-Kutzbach A et al. Reactive arthritis: update 2018. *Clin Rheumatol* 2018;37:869-74

HLA-B27 positivo na População Normal

	% de Positividade
Papua New Guinea /nativos Canadá	50-53%
Escandinávia	14-16%
Caucasianos	6-10%
China	2-8%
Árabes	2-5%
Afro-Americanos	2-4%
Japão	0,4%
Arborígenes Austrália / Índios Amér. Sul	0%

1. Bodis G et al. Role of Human Leucocyte Antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheumat Ther* 2018;5:5-20.

2. Kopplin LJ et al. Review of the Year: Epidemiology of HLA-B27 associated ocular disorders. *Ocul Immunol Inflam* 2016;00(00):1-6

DOI: 10.1080/09273948.2016.1175642

HLA-B27 positivo

	% de Positividade
Espondilite Anquilosante	≈90% ¹
Síndrome de Reiter	80% ¹
Artrite psoriática	30-60% ²
Artrite reactiva	30% ³
Artrite Idiopática Juvenil	27- 61%^{4,5}
População normal caucasiana	6-10% (≈8%)¹

Prevalência das Espondiloartropatias na população em geral = 0,4-1,3%¹

Risco de desenvolver artrite reativa = 5 a 10 vezes maior que população em geral ¹

1. Bodis G et al. Role of Human Leucocyte Antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheumat Ther* 2018;5:5-20.
2. Queiro R, et al. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology* 2016;55:221-9.
3. Garcia-Kutzbach A et al. Reactive arthritis: update 2018. *Clin Rheumatol* 2018;37:869-74.
4. Sristva R et al. HLA B27 typing in 511 children with juvenile idiopathic arthritis from India. *Reumatol Int* 2016;36:1407-11.
5. Zuber Z et al. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia* 2015;53:125-30.

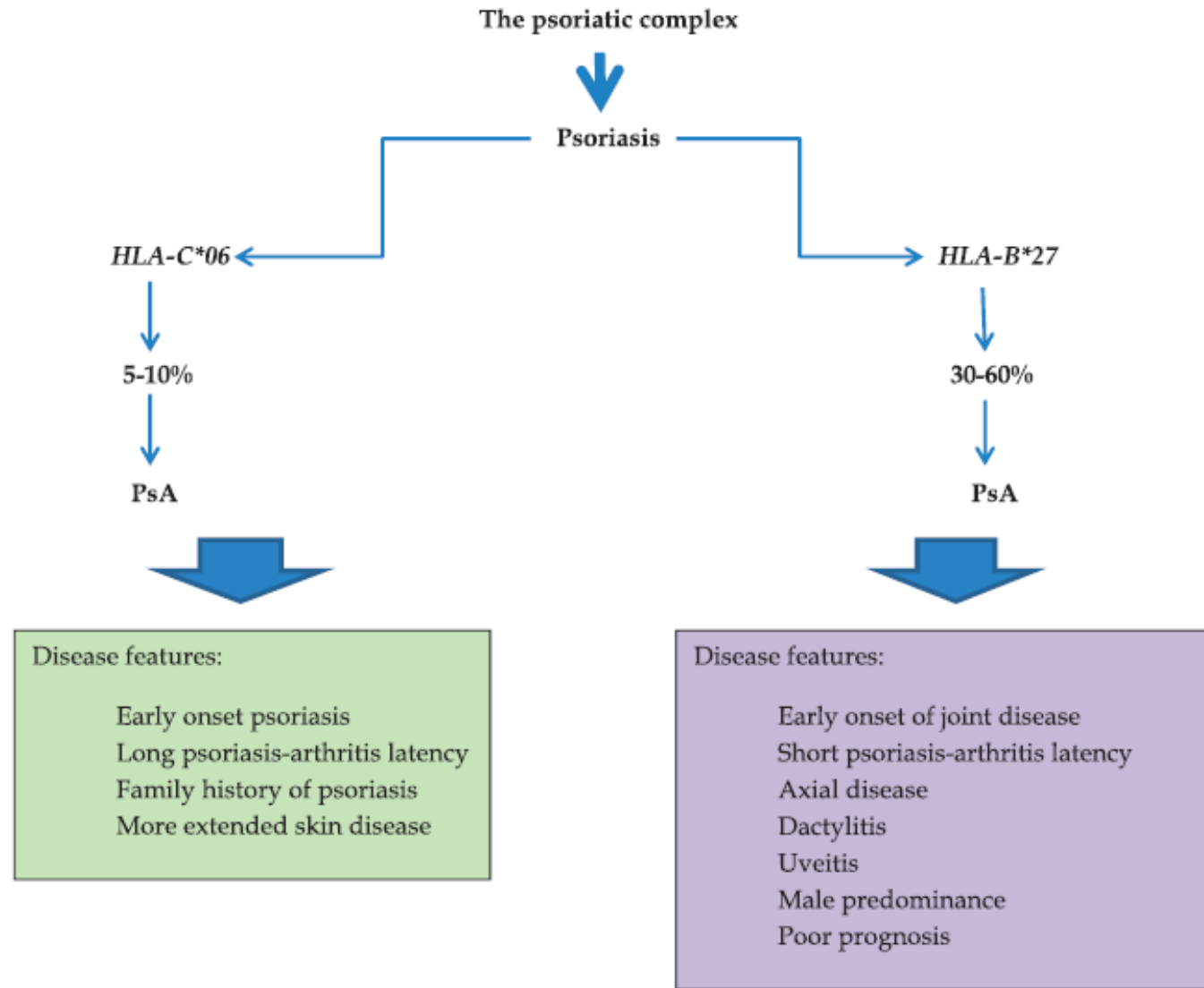
HLA-B27 nas AIJs

Doentes Realizaram Tipag. HLA-B27	AIJs	ERA	Oligo	PoliFR -	Poli FR+	Psoriática	Sistémica	Indiferen ciada
Índia (511) ¹	310 /511	274 /312	3/29	15/57	8/50	6/9	0/44	4/10
Prevalência	61%	88%	10%	26%	16%	67%	-	40%
Polónia (383) ²	104/383		31/202	11/75	1/7	4/8	0/14	13/15
	27%	71%	15%	15%	14%	50%	-	87%
Portugal (194) ³	58/194	46/55	0/75	0/26	0/4	0/14	0/0	12/19
Prevalência	30%	84%	-	-	-	-	-	63%

1. Srivastava R et al. HLA B27 typing in 511 children with juvenile idiopathic arthritis from India. *Rheumatol Int* 2016;36:1407-11.
2. Zuber Z et al. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia* 2015;53:125-30.
3. Salgado M, Estanqueiro P. Casuística do HPC-CHUC 1987-2018 (HLA-B27 em 192 das 585 AIJs – 1979 a 2018).

Artrite Psoriática

- É também um marcador genético de doença articular em doentes com psoríase
- É um marcador de doença na artrite psoriática (APs)
- HLA-B*27 mais comum em APs com envolvimento axial
- HLA-B*38 e B*39 está aumentado na poliartrite periférica.



Two main phenotypes might be recognized in psoriatic disease, according to the presence of HLA-C*06 and B*27. Approximately 10–20% of psoriasis patients develop PsA. HLA-C*06 is present in ~30% of PsA patients and 60% of psoriasis patients, whereas B*27 is present in ~20% of PsA and 5% of psoriasis patients. Among psoriasis patients, 5–10% of C*06-positive patients develop PsA, whereas 30–60% of B*27-positive subjects develop PsA.

Artrites Idiopáticas Juvenis

7 subtipos:

- 1. Sistémica
- 2. Oligoarticular
- 3. Poliarticular Fator Reumatóide Negativo
- 4. Poliarticular Fator Reumatóide Positivo
- 5. Artrite Associada a Entesite
- 6. Psoriática
- 7. Indiferenciada ($\geq 20\%$)

Critérios de exclusão B):

- Artrite em rapaz > 6 anos de idade
- HLA-B27 positivo



Artrite Psoriática

18000403

● AIJs: Critérios de Diagnósticos					
☐ Sistémica ☒ Artrite - ≥ 1 articulação ☒ Febre ≥ 14 dias ☒ ≥ 1 dos seguintes sinais: 3.1 ☒ Exantema macular 3.2 ☐ Adenomegalias generalizadas 3.3 ☒ Esplenomegália 3.4 ☐ Hepatomegália 3.5 ☐ Serosite ☐ Pericardite ☐ Peritonite ☐ Pleurite ☐ Exclusões (critérios exclusão AIJs): ☐ a) ☒ b) ☐ c) ☐ d)	☐ Oligoarticular ☐ Nos primeiros 6 meses doença: ☐ Artrite fixa ≥ 6 semanas ☐ 1 a 4 articulações Após os primeiros 6 meses: 1 ☐ Oligoarticular persistente Se sempre ≤ 4 articulações 2 ☐ Oligoestendida Se envolvimento ≥ 5 articulações ☐ Exclusões (critérios exclusão AIJo): ☐ a) ☒ b) ☐ c) ☐ d) ☐ e)	☐ Poliarticular factor reumatóide negativo ☐ Nos primeiros 6 meses doença: ☐ Artrite fixa ≥ 6 semanas ☐ ≥ 5 articulações ☐ Factor Reumatóide IgM negativo ☐ Exclusões (critérios exclusão AIJ poli FR neg): ☐ a) ☒ b) ☐ c) ☐ d) ☐ e)	☐ Poliarticular factor reumatóide positivo ☐ Nos primeiros 6 meses doença: ☐ Artrite ≥ 6 semanas ☐ ≥ 5 articulações ☐ Factor Reumatóide IgM positivo 2 X positivo ≥ 3 meses intervalo ☐ Exclusões (critérios exclusão AIJ poli FR pos): ☐ a) ☒ b) ☐ c) ☐ e)	☐ Artrite associada a Entesite (AAE) ☐ Artrite fixa ≥ 6 semanas ☐ Entesite + ☐ ou ☐ Artrite ≥ 6 semanas ☐ ou ☐ Entesite ☐ + ≥ 2 de: 1 ☐ Sensibilidade das sacro-ilíacas e/ou dor inflamatória na coluna: 2 ☒ HLA B27 positivo 3 ☐ Artrite, rapaz, início >6 anos Idade 4 ☐ Uveíte anterior aguda 5 ☐ Familiar 1º Grau com ≥ 1 das seguintes: 1 ☐ Espondilite anquilosante 2 ☐ Artrite associada a entesite 3 ☐ Sacroileíte + DI intest Crón. 4 ☐ Artrite reactiva 5 ☐ Uveíte aguda ☐ Exclusões (critérios exclusão AAE): ☐ a) ☐ d) ☐ e)	☐ Psoriática 1 ☐ Artrite fixa ≥ 6 semanas 2 ☐ Psoríase + ☐ ou ☐ Artrite ≥ 6 semanas + ☐ + ≥ 2 de: ☐ Dactilite ☐ Pitting ungueal e/ou ☐ Psoríase familiar 1º grau ☐ Exclusões (critérios exclusão AIJ Psoriática): ☒ b) ☐ c) ☐ d) ☐ e)
☐ a) Critério de exclusão ☐ Psoríase no doente, ou ☐ Psoríase em Familiar do 1º grau:	☐ b) Critério de exclusão ☐ Artrite, rapaz, início >6 anos Idade ☒ HLA B27 positivo	☐ c) Critério de exclusão ☐ Familiar do 1º grau com: ☐ Espondilite anquilosante ☐ Artrite associada entesite ☐ Sacroileíte + DI intest Cr ☐ Artrite Reactiva ☐ Uveíte aguda (actividade ou antecedente de)	☐ d) Critério de exclusão ☐ Factor Reumatóide IgM Positivo (2 X positivo em 2 avaliações realizadas ≥ 3 meses intervalo)	☐ e) Critério de exclusão ☐ Manif. sistémicas das AIJs ☒ Febre > 14 dias - total ☒ Exantema macular ☐ Adenomegalias generalizadas ☒ Esplenomegália ☐ Hepatomegália ☐ Serosite	☒ Indiferenciada ☐ Artrite fixa ≥ 6 semanas ☒ Nenhum outro tipo ☐ ≥ 2 tipos ☐ Entesite ☐ Oligoarticular ☐ PoliFR negativo ☐ Poli FR positivo ☐ Psoriática ☒ Manif. Sistémicas

Utilidade Clínica do HLA-B27

- Dor lombar inflamatória – suspeita de Espondilite Anquilosante
- Artrite axial inflamatória
- Oligoartrite periférica (assimétrica) dos membros inferiores
- Artrite reativa recorrente
- Uveíte anterior aguda – diagnóstico e prognóstico
- Critério de exclusão (HLA-B27 positivo) dos critérios de classificação de AIJs
- Utilidade no prognóstico:
 - Início mais precoce das EA
 - Maior atividade da doença
 - Risco de envolvimento articular periférico
 - Sacroileíte simétrica
 - Maior severidade dos achados de sacroileíte da RMN
 - Melhor resposta aos TNF-alfa

Limitações do HLA – B27 positivo

- É somente um marcador genético de histocompatibilidade
- **Por si só** não é indicador da existência de qualquer doença
- Não é um teste diagnóstico
- Não exclui nenhum diagnóstico
- Embora existam falsos negativos*, não se justifica repetir¹
- Indivíduos HLA-B27 positivo → **menos de 5% desenvolve espondiloartropatia²**

* - reacções cruzadas

1. Bodis G et al. Role of Human Leucocyte Antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheumat Ther* 2018;5:5-20.

2. Haroon N. Does a positive HLA-B27 test increase your risk of mortality? *J Rheumatol* 2015;42;4. doi:10.3899/jrheum.150017.

Limitações do HLA-B27 em 501 doentes

Salgado M, Estanqueiro P. Casuística URP HP CHUC, Outubro 2018

HLA-B27	Total	AIJs	Uveíte Não AIJ + U. Pré Art.	Are + Reum. Palindró.	Lombal gia	Entesite	Outros
Negativo	401	138	62	39	62 (51)	5	120
Positivo	104	58 (56)	12	11 (2 S. Reiter)	18 (7)	1	21*
Total	505 (501)	194 (192)	74	40	70 (58)	6	140
% Inútil		70%	84%	73%	74% (88%)	80%	85%

* Principal motivo de consulta **HLA B27+**: 8

Repetições 17:

- 13 igual resultado;
- 4 mudou

Real contribuição para o diagnóstico B*27 positivo:
AIJ entesite 49 + Uveíte aguda: $10 - 59/501 = \mathbf{1,2\%}$

Doença	HLA-B27	HLA-B27 2ª	HLA-B27 (3ª)	Utilidade
AIJ poliarticular FR neg	Negativo	Negativo		
AIJ Poliarticular + Uveíte	Negativo	Negativo		
AIJ oligo ANAs neg	Negativo	Negativo		
AIJ oligo ANAs pos	Negativo	Negativo		
AIJ oligo ANAs neg → pos	Negativo	Negativo		
AIJ poli Fact Reumat +	Negativo	Negativo		
AIJ com entesite	Negativo	Positivo		Sim
AIJ com entesite	Negativo	Positivo	Positivo	Sim
Uveíte intermédia	Negativo	Negativo		
Uveíte intermédia	Negativo	Negativo		
Uveíte crónica	Negativo	Negativo		
Uveíte crónica (abcessos dente)	Negativo	Positivo		Não
Artropatia DIIC	Negativo	Negativo		
CRMO / ONB	Negativo	Negativo		
Poliartralgias	Negativo	Negativo		
Linfedema precox	Positivo	Negativo		Não
Fibromialgia	Positivo	Positivo		

17 casos:

4 mudou

HLA- B27: Conclusões

Conclusões:

Utilidade Prática do HLA-B27 positivo

QUESTÕES PRÁTICAS	Sim / Não
Só por si, é indicador de qualquer doença?	Não
Isoladamente é um teste diagnóstico?	Não
É um teste de rastreio?	Não
A sua ausência exclui algum diagnóstico?	Não
Identifica uma maior suscetibilidade de artrite?	Sim
Potencia o sobrediagnóstico e má prática?	SIM
Deve ser realizado também no Serviço Urgência	NÃO
Deve ser reservado aos especialistas ?	SIM

1. Jacobs JC. HLA-B27 Associated Spondyloarthritis and Enthesopathy.

In: Jacobs JC. Pediatric Rheumatology for the Practitioner, 2nd ed. 1993:360-408.

2. Kingsley G, Calogeras A. Rheumatology. In: Stroobant Field D. Handbook of Paediatric Investigations. 2002:158-94

Factor Reumatóide

Fator Reumatóide

≈ 3,0%

***The most important** thing to know about rheumatoid factor (RF) is that children with arthritis **are often negative**.*

*The test is positive only one **small subgroup** of children and should not be used to make the diagnosis of JIA.*

Lehman TJA. Understanding laboratory diagnostic tests. In: A Clinician's Guide to Rheumatic Diseases in Children. New York, Oxford University Press. 2009:330-63

HPC-CHUC: **565 AIJs** – apenas 12 AIJ poli FR+ (2x positivo) + 5 AIJ em que foi critério de exclusão = 17 → AIJ indiferenciada) = 3,0%

1980- 2018

Fator Reumatóide

Rheumatoid factor and Anti-Citrullinated Peptide Antibodies (anti-CCP) do not have much importance in the diagnostic schema in pediatric rheumatology.

Saiki B, Rawat A, Vignesh P. Autoantibodies and their Judicious Use in Pediatric Rheumatology Practice. Indian J Pediatr 2016;83(1):53-62

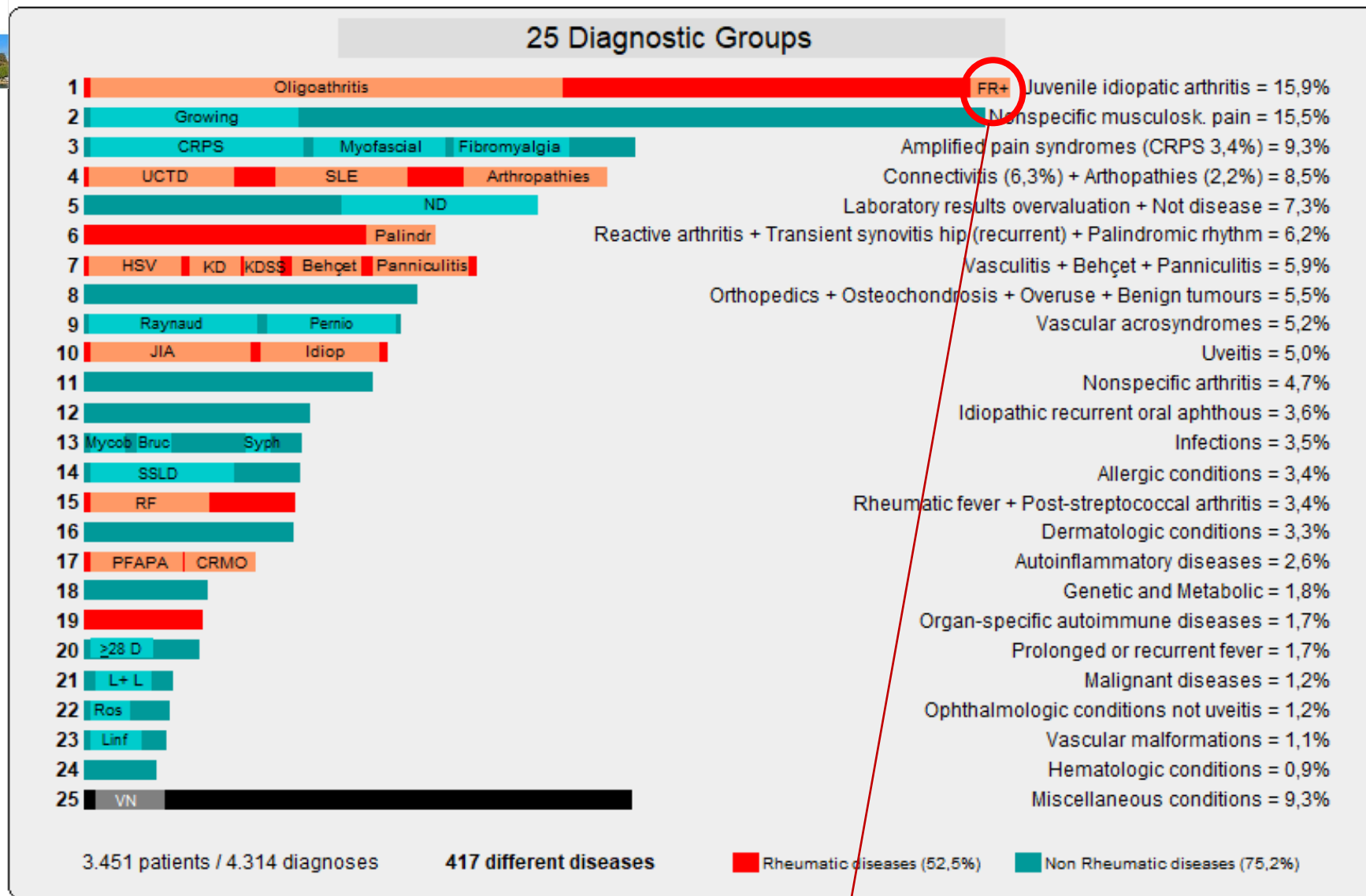
Longitudinal Analysis of a Pediatric Rheumatology Practice in a Portuguese Hospital

Coimbra, Portugal's Central Region

Manuel Salgado, João Nascimento, Paula Estanqueiro
Estoril, 25 de Outubro de 2018

Unidade de Reumatologia Pediátrica
Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

Utilidade do Fator Reumatóide



Apenas útil em apenas 12 de 3.451 doentes (0,35%) e 549 AIJs (2,2%)

♀, 15 A

Início: 10,5 anos

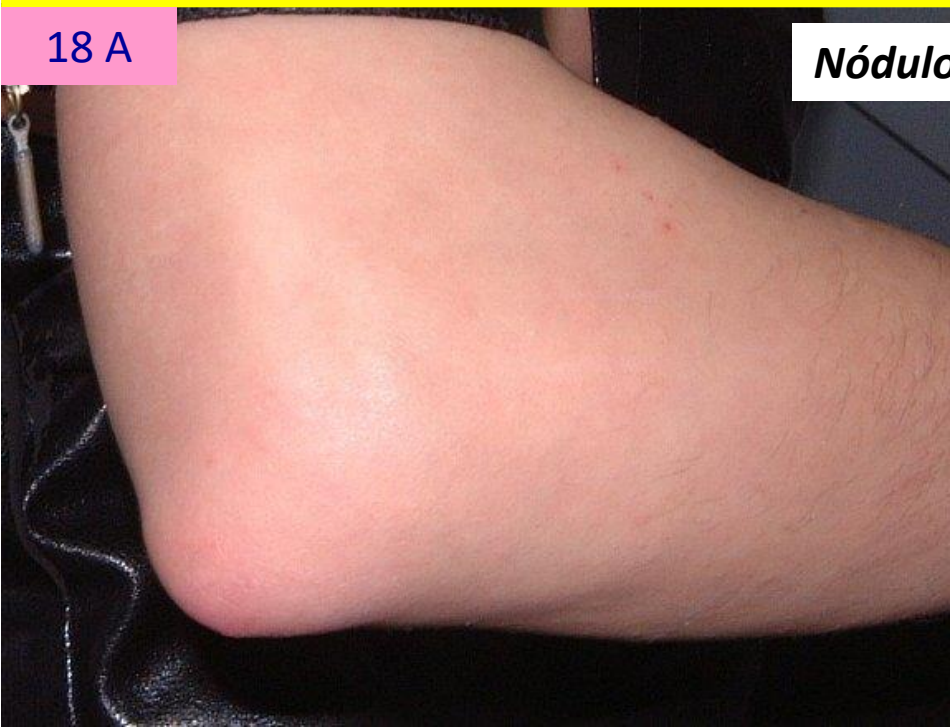


AIJ poliarticular FR +



18 A

Nódulos reumatóides



Factor Reumatóide

- Doseamento anticorpos* anti fragmento Fc de IgG:
 - **Tipo IgM** (reacção clássica de aglutinação)
 - ELISA - IgA, IgG, IgM – **maiores** sensibilidade e especificidade
- Métodos:
 - A) **Aglutinação** (método clássico)
 - **RA teste** (IgG humanas em látex) → **mais sensível**
 - **Waler-Rose** (glóbulos carneiro + IgG coelho) → **mais específico**
 - B) ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)
 - IgA, IgG, **IgM**
 - C) Nephelometry
 - D) Radiommunossay

}
Mais sensíveis

1. Shmerling R H et al. The Rheumatoid Factor: An Analysis of Clinical Utility. Am J Med 1991;91:528-34
2. Ward M M. Laboratory Testing for Systemic Rheumatic Diseases. Postgraduate Med 1988;103:93-100

Factor Reumatóide

Etiologias ^(1,2)

Adultos

- Artrite reumatóide
- LES
- Sind Sjögren
- Esclerodermia
- Dermatomiosite / polimiosite
- Crioglobulinémia
- Doença mista tecido conjuntivo

50-90%

10-30%

75-90%

25-45%

5-10%

40-100%

50-60%

Diagnóstico:

Utilidade

Utilidade ?

1. Shmerling R H et al. The Rheumatoid Factor: An Analysis of Clinical Utility. Am J Med 1991;91:528-34

2. Ward M M. Laboratory Testing for Systemic Rheumatic Diseases. Postgraduate Med 1988;103:93-100

Factor Reumatóide

Etiologias ^(1,2)

• Idade > 70 anos	10-25%	
• Indivíduos saudáveis	≈ 5%	
• Infecções:		
• Infecções virusais		
• Endocardite bacterina	15-65%	
• Hepatites	25-50%	
• Sifilis	15-40%	
• Outras: parasitoses, tuberculose	até 13%	
• Sarcoidose		
• Doenças malignas	3-33%	
• etc.	5-25%	

1. Shmerling RH et al. The Rheumatoid Factor: An Analysis of Clinical Utility. Am J Med 1991;91:528-34

2. Ward MM. Laboratory Testing for Systemic Rheumatic Diseases. Postgraduate Med 1988;103:93-100

Utilidade do Factor Reumatóide em idade Pediátrica

- Classificação das AIJ poliarticulares: FR+ / FR-
(exige 2 determinações intervalo ≥ 3 meses)
- Prognóstico

- AIJs com FR negativo, raramente se tornam depois AIJs FR positivo durante o curso da doença → desnecessário a repetição do teste.

Breda L et al. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. Sem Arthritis Rheum 2010;40:53-72

Idade	Waeler		RA Teste		ELISA									Peptídeos			
	Rose				IgA			IgG			IgM			Citruilina			
	Neg	Pos	Neg	Pos	Título	Neg	Pos	Título	Neg	Pos	Título	Neg	Pos	Título	Neg	Pos	Título
10,8		♦		♦	90,1		♦	381		♦	218		♦	210			
11,0			♦		13,7		♦	37		♦	70		♦	47			
11,2			♦		< 9,8		♦	39,3		♦	20,1		♦	35,7			
11,8																	
12,0															♦	>250	
13,5																	
13,0				♦	233												
13,6																	
14,3																	
14,5																	
14,6																	
15,0																	
15,2				♦	117										♦	2483	
15,5																	
15,8																	
16,1																	
16,3																	
16,5				♦	108										♦	1590	
16,9																	
17,1																	
17,3																	
17,6																	
17,7																	
17,8																	
17,9																	

Teste positivo $\geq 2 \times$
(≥ 3 meses intervalo)

Factor Reumatóide RA Teste - N° de Testes / doente

	Sexo	Idade	1	2	3	4	5	6	7
1	F	10	-	+	+	-	-	-	
2	M	7	-	+	+	+	+		
3	M	11	-	-	+	+			
4	F	14	+	+	-				
5	F	14	+	+					
6	F	9	+			+	+	+	
7	F	13			-				
8	F			+	+				
9			+	+	-	-			
10	F	10	+	+					
11			+	+					
12	F	6	+	+	+	+			
13	F	8	+	+		-			
14	F	8	+	+					
15	F	8	+	+	+				
16	F	11	+	+					
17	F	15	+	+	-				
18	F	10	+	+					
19	F	14	+	+					

Real Utilidade $12 / 631 = 1,9\%$

9 AIJ Poli FR+
3 AIJ Indif
2 DMTC
2 DITC
1 LES (2)
2 "Titulite"

Positivos	Negativos	
3	6	AIJ Poli FR +
1	5	AIJ Poli FR +
2	3	AIJ Indiferenciada (B27 pos)
2	2	DITC (LES aos 21 anos)
3	1	DITC
6	0	DMTC
2	1	"Titulite" FR
3	0	AIJ Poli FR +
2	2	AIJ Poli FR+ (B*27 ?)
2	-	DMTC
4	2	AIJ Poli FR+
4	0	AIJ Indiferenciada (oligoestendida)
2	1	AIJ Poli FR+
2	-	AIJ Poli FR+
3	0	AIJ Poli FR +
2	-	AIJ Indiferenciada (psoríase)
2	1	"Titulite" FR
2	-	AIJ Poli FR+
2	-	LES

Conclusões:

Utilidade Prática do RA Teste

QUESTÕES PRÁTICAS	Sim / Não
Só por si, é indicador de qualquer doença?	Não
Isoladamente é um teste diagnóstico?	Não
É um teste de rastreio?	Não
A sua ausência exclui algum diagnóstico?	Não
Identifica uma maior suscetibilidade de artrite?	Não
Potencia o sobrediagnóstico e má prática?	SIM
Deve ser realizado também no Serviço Urgência	NÃO
Deve ser reservado aos especialistas ?	SIM

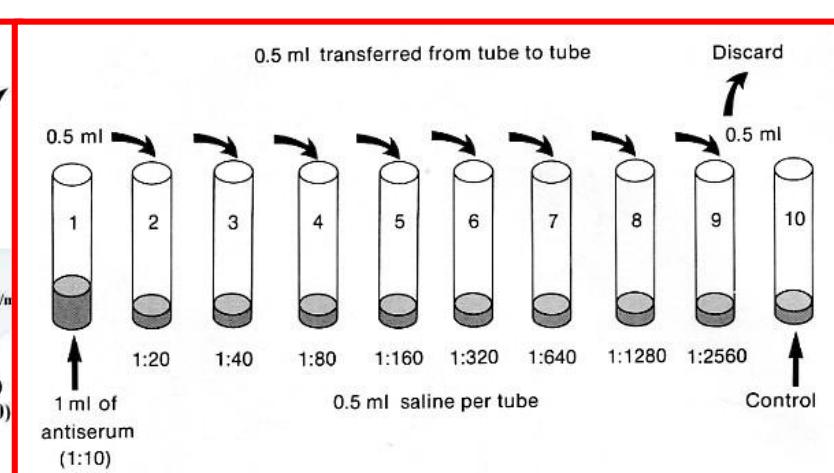
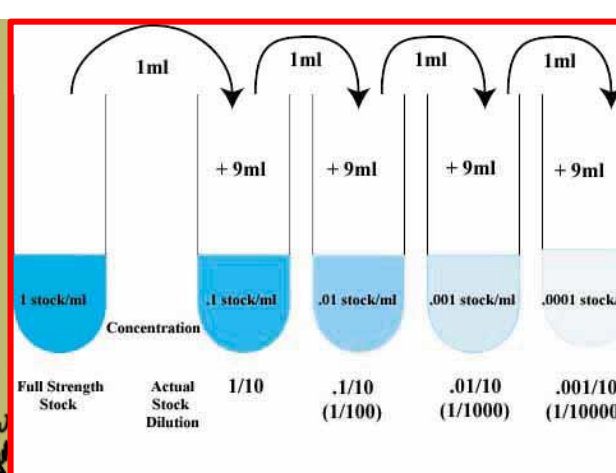
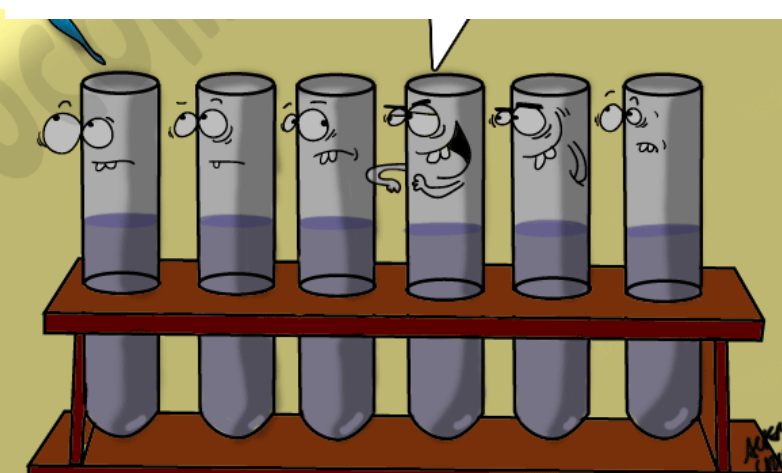


Anas

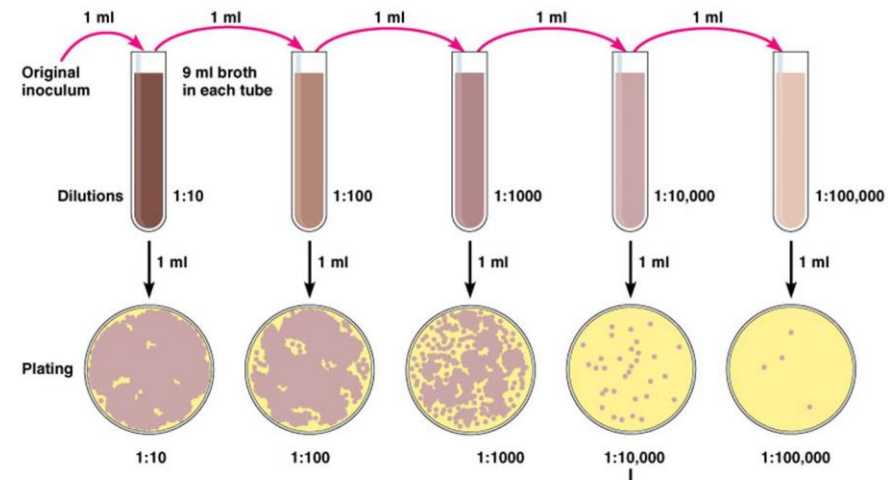
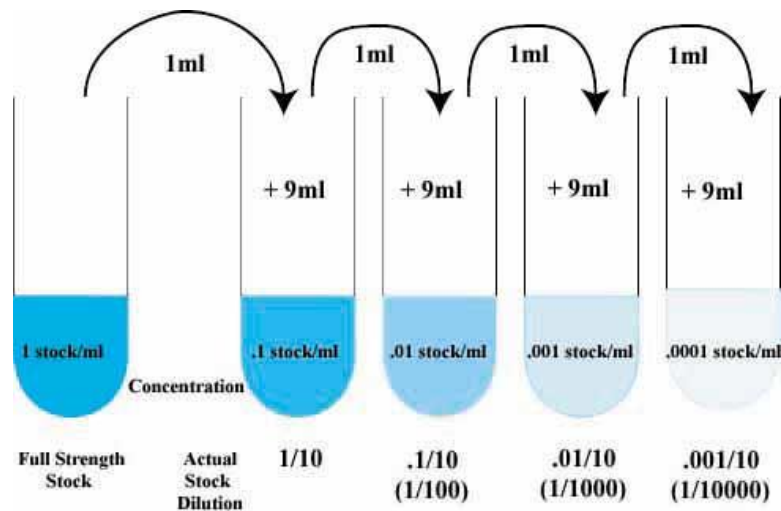


Ânus

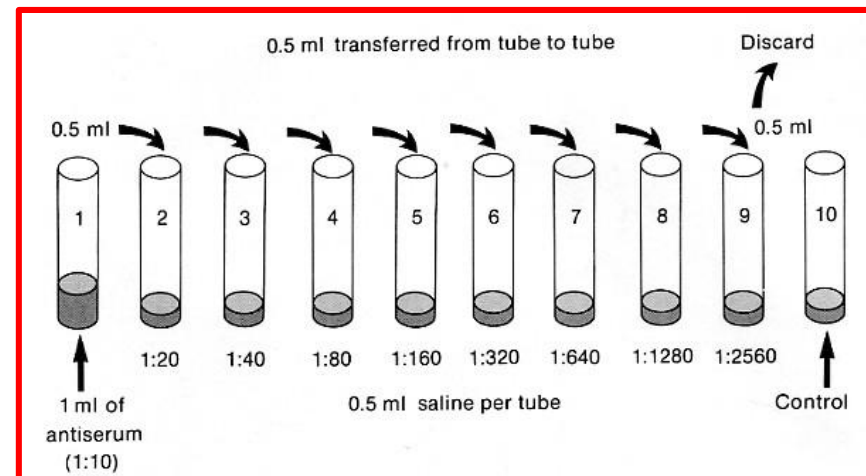
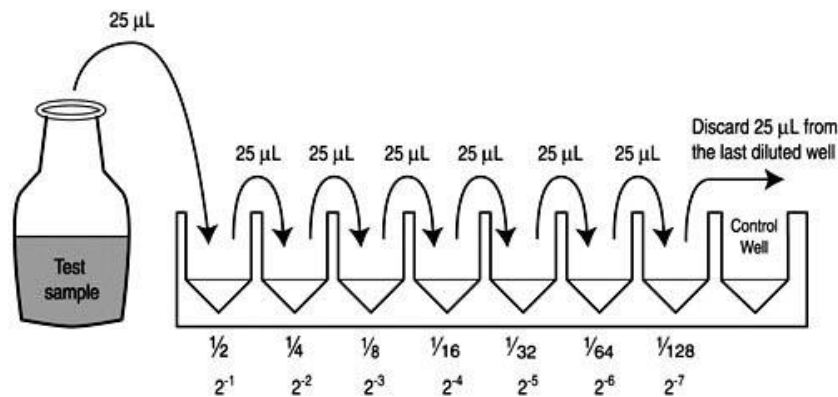
Anticorpos Antinucleares (ANAs)



Diluições

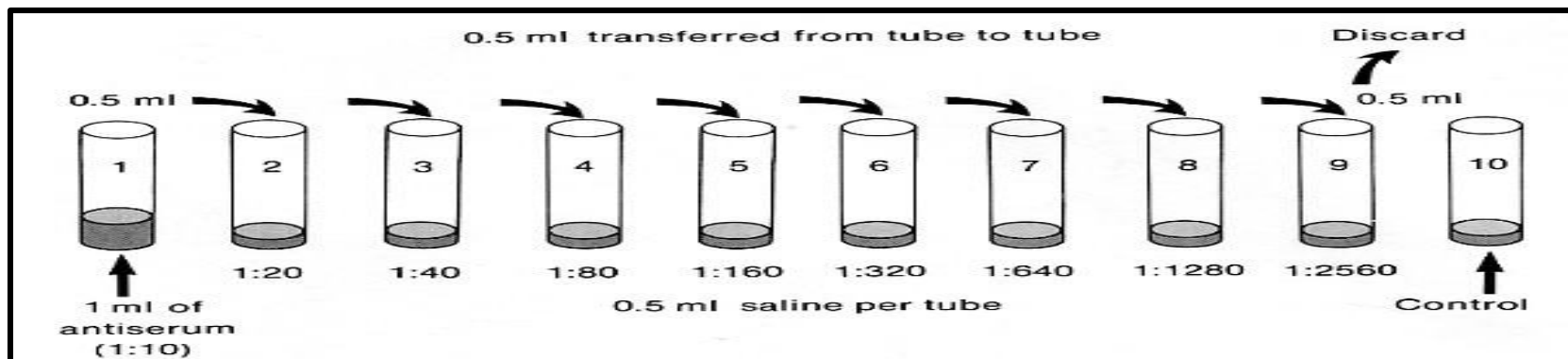


O inverso das diluições = Títulos



Títulos ANAs = Inverso Diluições

- A intensidade da **fluorescência** é calculada por comparação com os controles positivo e negativo
- As amostras positivas são **tituladas (diluídas)**
- Número de diluições até à obtenção de um resultado negativo
- **A última (maior) diluição positiva = Título**

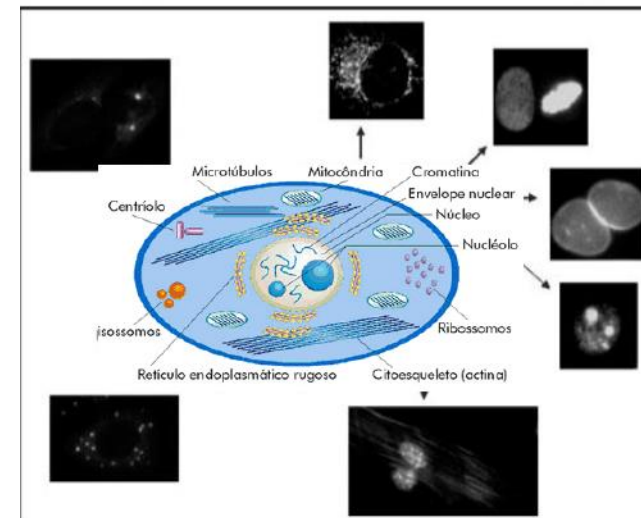
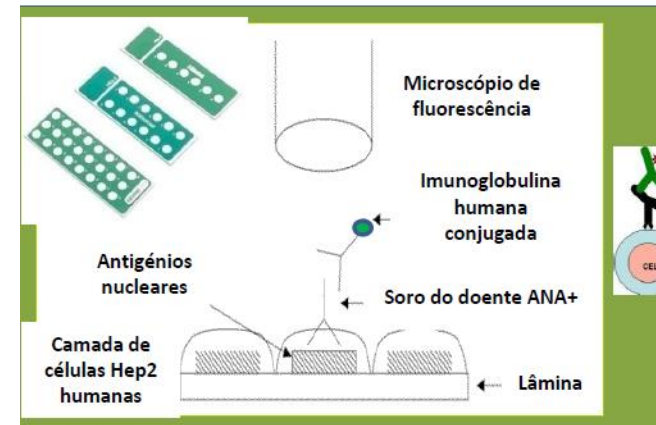


ANAs

- **Definição:** **Anticorpos** contra **Antígenos nucleares, nucleolares e perinucleares** frequentemente detectados no soro de doentes com doenças auto-imunes
- **Utilidade Clínica:**
 - 1) Na presença de clínica sugestiva de doença auto-imune, **ANAs positivos reforçam o diagnóstico;**
 - 2) Identificação do **padrão de ANAs** pode contribuir para o **diagnóstico diferencial e prognóstico.**

ANAs – Método de Detecção

- **Imunofluorescência indirecta** em células Hep2
- Método sensível para rastreio
- “*Gold standard*”
- **Tipo de antígenos:**
 - Ácidos nucleicos (DNA, RNA)
 - Proteínas constitutivas de estruturas ou organelos celulares
 - Fosfolípidos na membrana celular
 - Complexos macromoleculares
 - Etc.

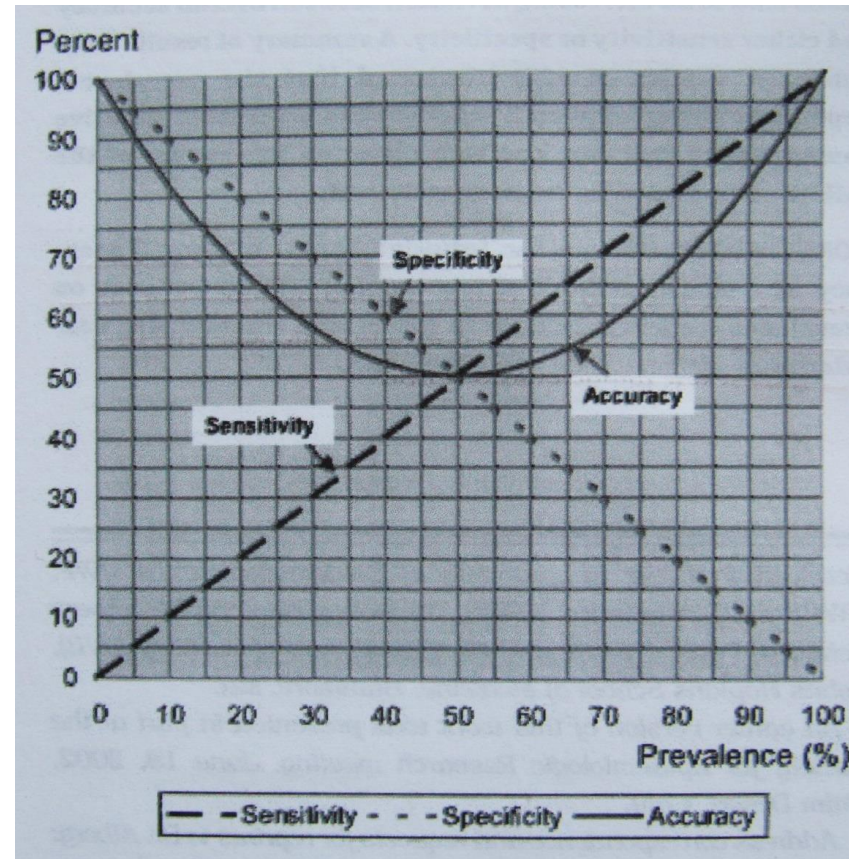


ANAs por Células HEp2

- Human **Ep**idermoide **cancer** cells (**HEp2**)
- Facilitam a identificação de padrões específicos
- Têm $\approx$ 100-150 possíveis auto-antígenos, que podem ser detectados por outros métodos
- **Maior taxa de falsos positivos**
- **Os laboratórios deveriam especificar sempre o método utilizado para a detecção de ANAs.**

Sensibilidade / Especificidade

- **Sensitivity** is the probability of a **positive result**, once the **individual is truly ill**.



- **Specificity** is the probability of a **negative result**, regarding a **healthy individual**.

Alberg AJ et al. The usefulness of "Overall Accuracy" to evaluate the validity of screening of diagnostic tests. J Gen Intern Med 2004;19:460-5.

Anticorpos Anti-Nucleares (ANAs)

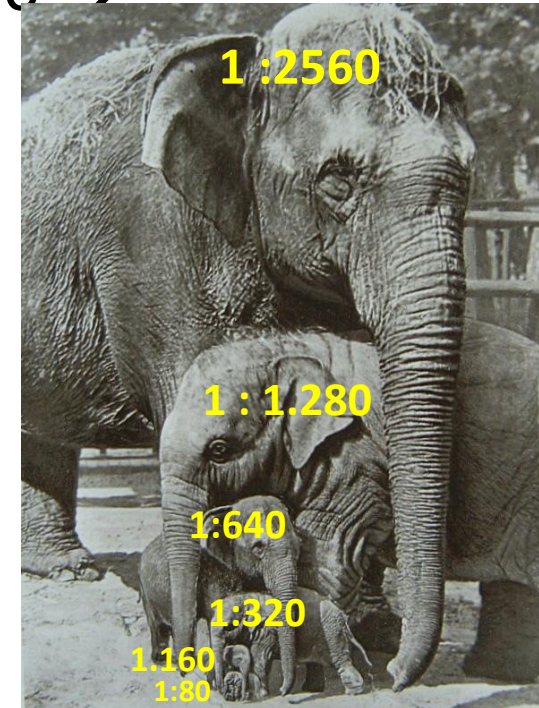
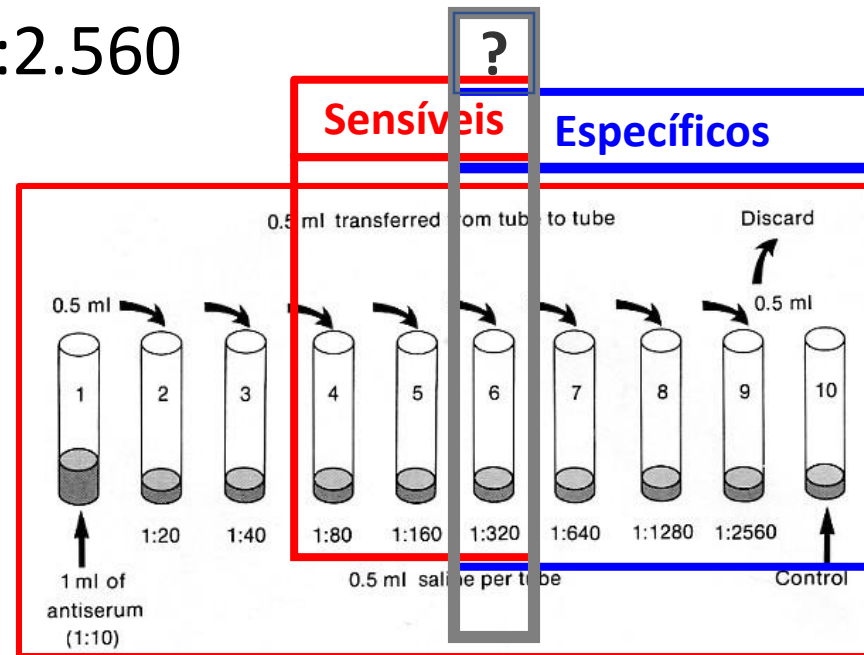
- “... **the higher the titer** at which the test remains positive, the **more likely** that a **true autoimmune abnormality is present**”.¹
- “**ANA are suggestive of autoimmunity** when they are **persistently present in high titers together** with the clinical features of the disease”.²

1. Thomas C, Robinson J A. The Antinuclear Antibody Test. *Postgraduate Med* 1993;94:55-66

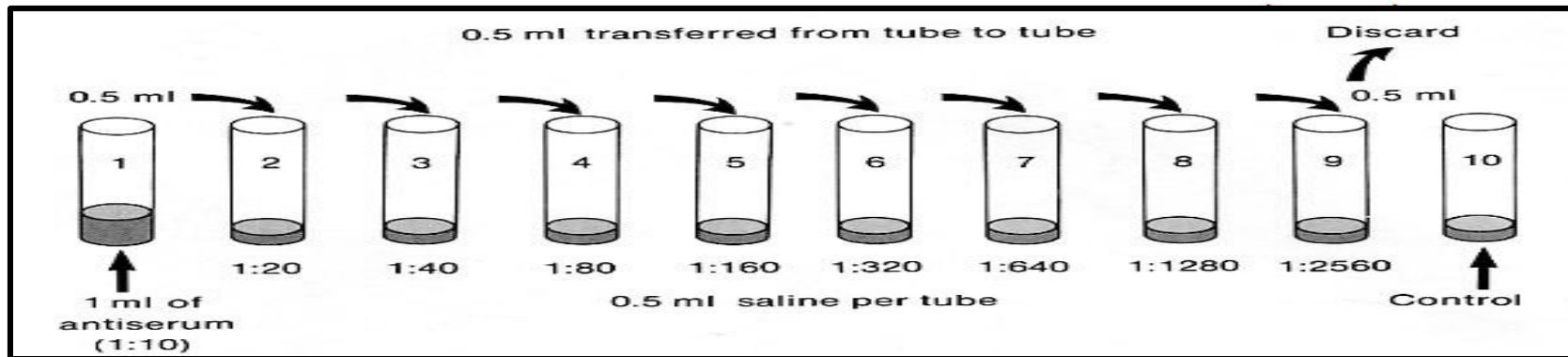
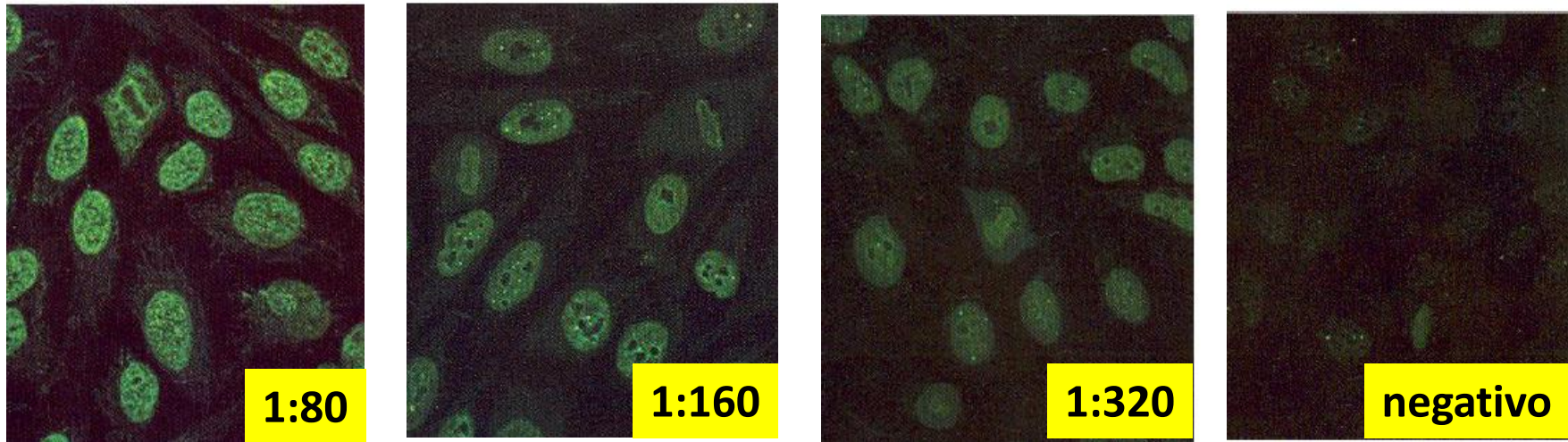
2. Breda L et al. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Sem Arthritis Rheum* 2010;40:53-72

ANAs

- **Título:** máxima diluição com teste positivo
- 1ª dil: 1:40 → 1:80 → 1:160 → 1:320 → 1:640 →
→ 1:1.280 → 1:2.560



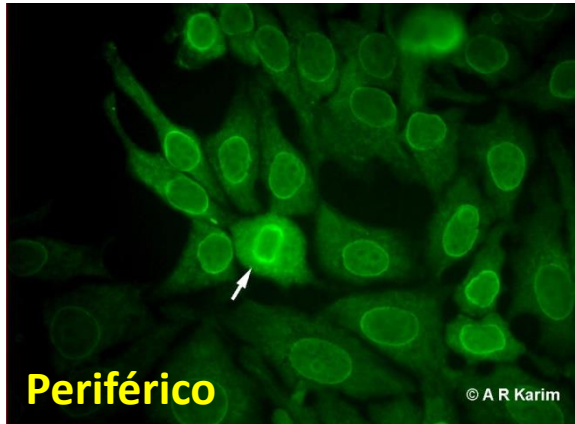
Título ANAs = Inverso da Maior Diluição



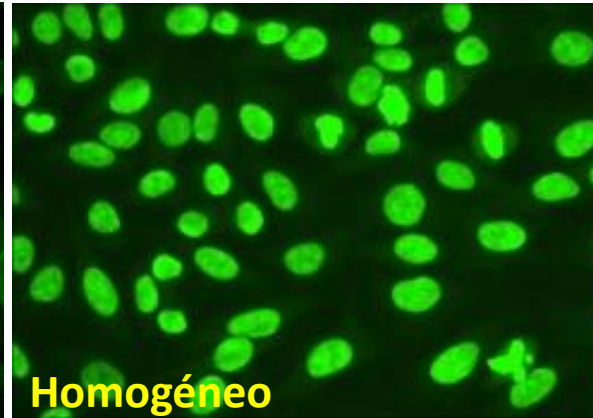
Título de ANA = 320

Padrões de fluorescência

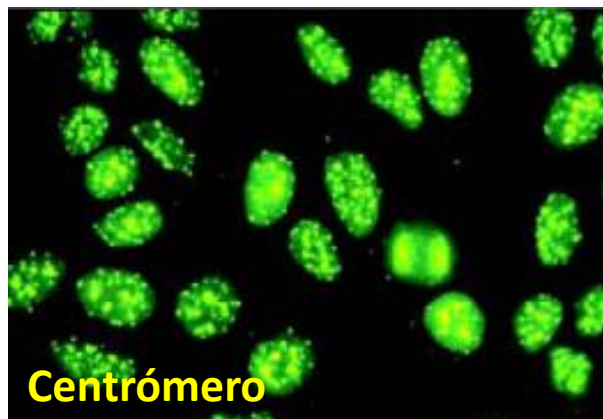
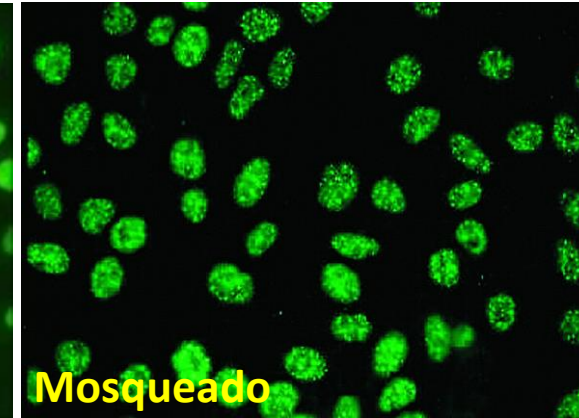
- LES



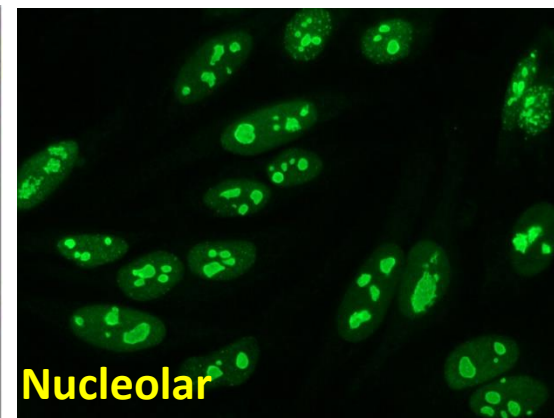
- LES → ... Anti Ds.DNA
- LES induzido por fármacos



- **Indivíduos normais ++++**
- **Várias doenças auto-imunes**



- CREST



- Esclerodermia
- Fenómeno Raynaud

Medscape www.medscape.com			
Peripheral (rim)		anti-DNA (not seen on HEp-2)	SLE
Homogeneous (diffuse)		anti-DNA anti-histone anti-DNP (nucleosomes)	RA & SLE Misc. Disorders (anti-ssDNA)
Speckled		anti-Sm & RNP anti-Ro & La anti-Jo-1 & Mi-2 anti-Scl-70	SLE & SS PM/DM PSS (Systemic)
Centromere		anti-centromere	PSS (CREST)
Nucleolar		anti-nucleolar	SLE & PSS

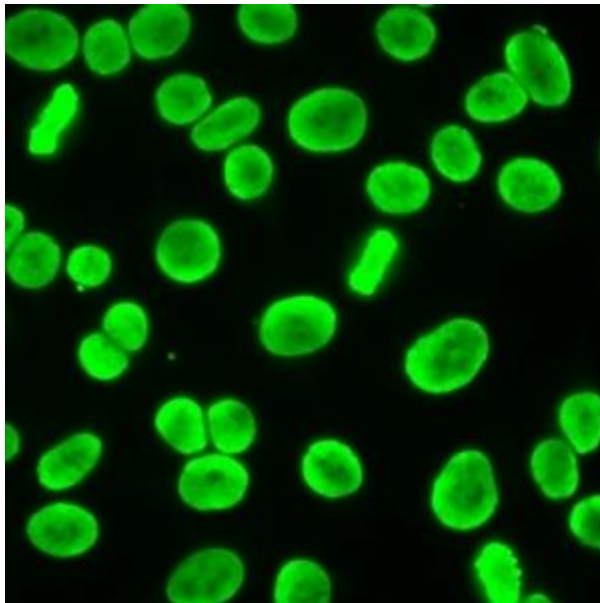
25 padrões diferentes:

- Nucleares – 14
- Citoplasmáticos – 8
- Mitóticos - 5

ANA Patterns - Nuclear Patterns			
Code	Pattern	Synonym	Description
AC-1	Nuclear homogeneous	Diffuse	Homogeneous and regular fluorescence across all nucleoplasm. The nucleoli maybe stained or not stained depending on cell substrate. Mitotic cells (metaphase, anaphase, and telophase) have the chromatin mass intensely stained in a homogeneous hyaline fashion.
AC-2	Nuclear dense fine speckled	none	Speckled pattern distributed throughout the interphase nucleus with characteristic heterogeneity in the size, brightness and distribution of the speckles. Throughout the interphase nucleus, there are some denser and looser areas of speckles (very characteristic feature). The metaphase plate depicts strong speckled pattern with some coarse speckles standing out.
AC-3	Centromere	kinetochore	Discrete coarse speckles (40-80/cell) scattered in interphase cells and aligned at the chromatin mass on mitotic cells. e.g. anti-CENP B
AC-4	Nuclear fine speckled	fine granular	Fine tiny speckles across all nucleoplasm. The nucleoli may be stained or not stained. Mitotic cells (metaphase, anaphase, and telophase) have the chromatin mass not stained. e.g. anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La

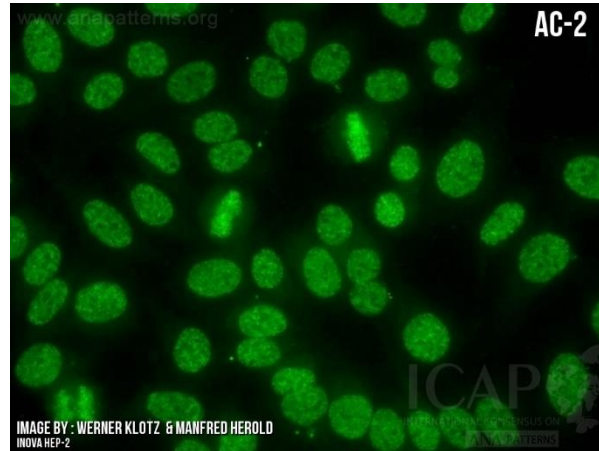
https://www.anapatterns.org/nuclear_patterns.php

Homogêneo



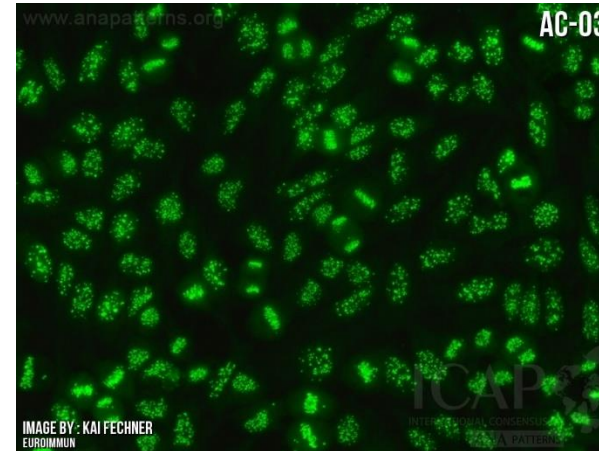
Fluorescência homogênea e regular por todo nucleoplasma. Os nucléolos podem ser corados ou não, dependendo do substrato celular. Células em mitose (metafase, anafase e télofase) com cromatina corada intensamente de modo hialino homogêneo.

Nuclear Fino granular



Padrão finogranular observado nos núcleos das células em interfase, com características heterogêneas em relação ao tamanho, brilho e distribuição dos grânulos. Os núcleos apresentam granulação irregular com áreas mais densas e entremeadas a áreas menos densas, gerando aspecto levemente rugoso característico do padrão. A placa metafásica apresenta padrão granular com destaque para grânulos grosseiros característicos

Centrómero

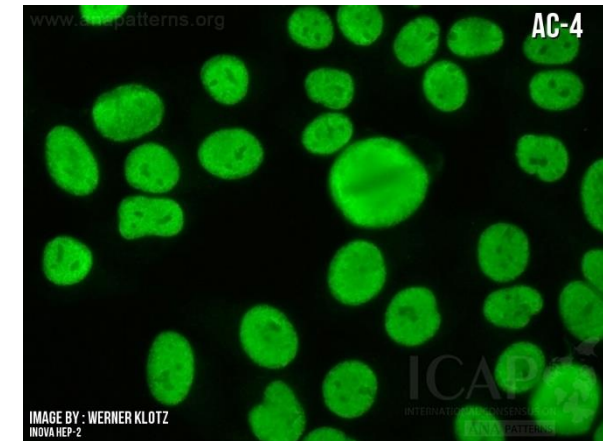


Pontos grosseiros distintos (40-80 grânulos/célula) nas células em interfase e alinhados na placa de cromatina nas células em mitose. Ex. anti-CENP B.

Doenças

Esclerose Sistêmica forma cutânea limitada, Cirrose Biliar Primária

Nuclear Fino



Fluorescência granular de aspecto fino em todo o nucleoplasma. Os nucléolos podem ser corados ou não. Células em mitose (metafase, anafase e télofase) apresentam placa não fluorescente. Ex. anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La.

Doenças

Síndrome Sjogren, LES, Dermatomiosite

Mosqueado



Nucleoplasma totalmente granular grosseiro pontilhado com pontos grosseiros. Os nucléolos podem ser corados ou não. Células em mitose (metáfase, anáfase e telófase) apresentam cromatina não fluorescente. Ex. Anti-Sm, anti-U1 RNP

Doenças:

Doença Mista do Tecido Conjuntivo, LES, Esclerose Sistêmica

Múltiplos Dots

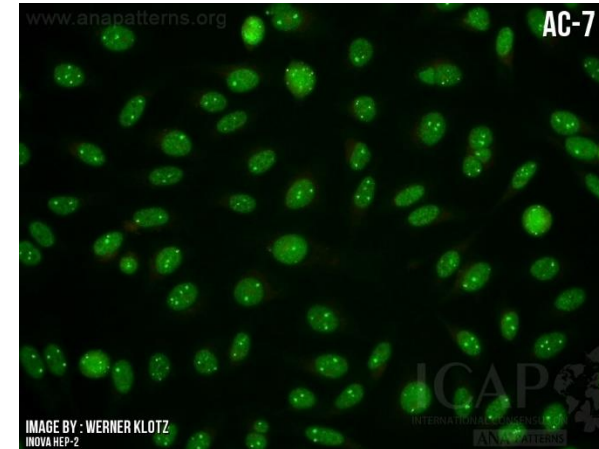


Dots nucleares contáveis (6 a 20 pontos por célula). Ex. SP-100

Doenças:

Cirrose Biliar Primária, Doenças Autoimunes Reumáticas Sistêmicas, Dermatomiosite

Raros Dots

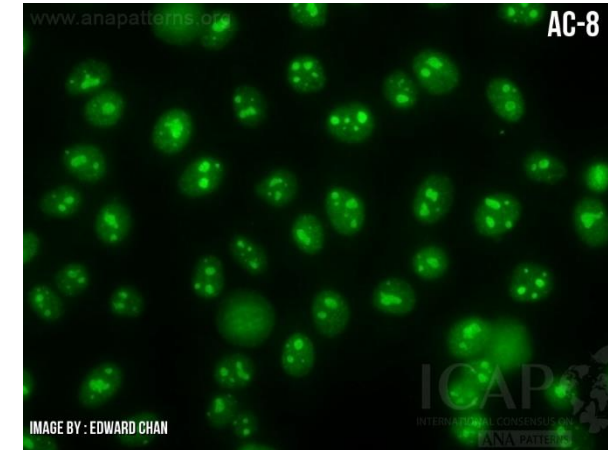


Dots nucleares isolados (1 a 6 pontos por célula na maioria das células). São conhecidos como corpos e Cajal ou ?Coiled bodies?. Ex. Anti-p80-coilin

Doenças:

Síndrome de Sjögren, LES, Esclerose Sistêmica, Polimiosite, indivíduos assintomáticos

Nucleolar homogêneo



Fluorescência difusa de todo o nucléolo sem fluorescência da placa metafásica cromossômica. Ex. anti-PM-Scl, anti-Th/To.

Doenças:

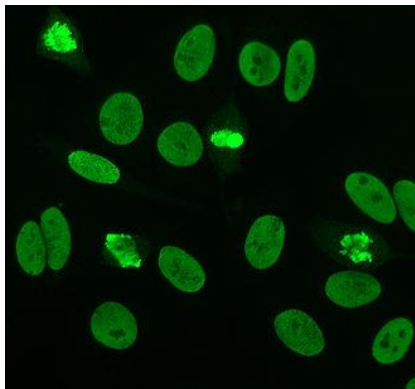
Esclerose Sistêmica, Síndrome de sobreposição Esclerose Sistêmica/Polimiosite

ENAs

- Nalguns doentes, com alguns produtos, **os ANAs passam de “positivos” a “negativos”** → *Extractable Nuclear Antigen = ENAs* → Antígenos Extraíveis do Núcleo:
 - Ro (Robert)
 - La (Lane)
 - Sm (Smith)
 - RNP (ribonucleoproteína)
- Acs anti-DNA (**positivos** na determinação dos ANAs)
 - Anti -DNA – muito inespecífico (até vírus) → cada vez menos usados
 - Anti-DsDNA – títulos elevados → elevada especificidade para LES (>> que ANAs) → exige interpretação / valorização cuidadosas!!!

Outros Auto-Anticorpos

- Existe uma **sobreposição** considerável dos padrões de fluorescência entre diferentes doenças reumáticas;
- Surgiram testes para identificação de auto-anticorpos mais específicos e quantitativos: IMUNOBLOTTING; **ELISA**; FEIA, ... → **maior % de falsos positivos**
- Anti-Ds.DNA:



Ac. DsDNA

LES e ant-DsDNA:

- Especificidade 95%
- Sensibilidade 70%
- Valores flutuam com a evolução da doença

Prevalência dos ANAs em doentes:

Conectivites	%	Outras doenças	%
• LES	95	Infeções	10-50
• D. Mista Tec. Conjunt.	≈ 100	Neoplasias	10-30
• Lúpus induzido drogas	≈ 100	Gravidez	5-10
• Esclerodermia sistémica	80-90	Tiroidite	
• Dermatomiosite / PM	70-80	Hepatite autoimune	
• Síndrome Sjögren	40-70		
• AIJ associado a uveíte	≈30	Familiares saudáveis de doentes com LES	25
• Lúpus neonatal	90-100	Idosos saudáveis	25-30
• Artrite reumatóide		População saudável	≈ 5%

Que títulos de ANAs?

Autoanticorpos e Doenças Virais:

F. Reumatóide	ANAs	n-DNA	Anti- Cardiolipina
VEBarr	VEBarr	Coxsackie	Adenovírus
VH-6	Coxsackie	Influenzae	Varicela
Hepatite A,B,C	Hepatite A,B,C	Sarampo	VEBarr
Influenzae	HIV-1	Parvovírus B19	Hepatite A
Sarampo	Influenzae	Varicela	HIV-1
Parotidite	Sarampo		Parotidite
Parvovírus B19	Parvovírus B19		Parvovírus B19
Varicela	Varicela		Rubéola

“Transient autoantibodies resulting from **viral infections** are not uncommon. Clinical and laboratory follow-up over time will help distinguish between connective tissue diseases and self-limited illness” ⁽¹⁾

- “...often associated with low-titer... “
- “However high-titer ... may be found” ⁽¹⁾

ANAs: Participação no Diagnóstico

	Critérios de Diagnóstico	Suporte do Diagnóstico
• LES	ANA (95%), anti-DsDNA, anti-Sm (25-30%)	
• DMTC	Anti-U1RNP (título elevado)	
• Sind. Sjögren	Anti-SSA (Ro) (70%) / Anti-SSB (La) (50%)	
• Esclerodermia sist.		Anti-topo (Scl 70) (75%)
• Esclerodermia (CREST)		Anti-Centrómero (70-80%)
• Dermatomiosite / PM		Anti-tRNA synthetase (Jo1) (30%)
• Artrite idiopática Juv.		Uveíte: ANAs+ 30%

Títulos ANAs (adultos):

	Saudáveis 118 (13%) / 918)	D. Auto-Imunes 138 (90%) / 153)
1 : 80	5,9%	6,5%
1 : 160	1,0%	3,3%
1 : 320	1,6%	15,0%
1 : 640	2,3%	0%
1: 1.280	1,0%	20,3%
1: 2.560	0,3%	0,7%
1: 5.120	0,8%	44,4%

Mariz HA et al. Pattern on the Antinuclear Antibody-Hep-2 Test is a Critical Parameter for Discriminating Antinuclear Antibody-Positive Healthy Individuals and Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. Arthr Rheum 2011; 63(1):191-200

Adultos Saudáveis: Títulos ANAs

Títulos	Mariz	Tan	Marin
1 : 40	-	32%	35,4%
1 : 80	5,9%	13%	13,4%
1 : 160	1,0%	5%	3,2%
1 : 320	1,6%	3%	1,3%
1 : 640	2,3%	-	0,3%
≥ 1 : 1280	2,1%	-	-

7% 8% ≈5%

1. Mariz HA et al. *Arthr Rheum* 2011; 63(1):191-200

2. Tan EM et al. *Arthr Rheum* 1997;40(9):1601-11

3. Marin GG et al. *J Clin Rheumatol* 2009;15(7):325-9

Crianças Saudáveis: Títulos ANAs

Títulos	Hilário	<i>Wananuku</i>
1 : 40	-	9%
1 : 80	5%	3%
1 : 160	3%	3%
1 : 320	3%	
1 : 640	1,4%	
1 : 1.280	0,5%	
Total “positivos”	13%	15%

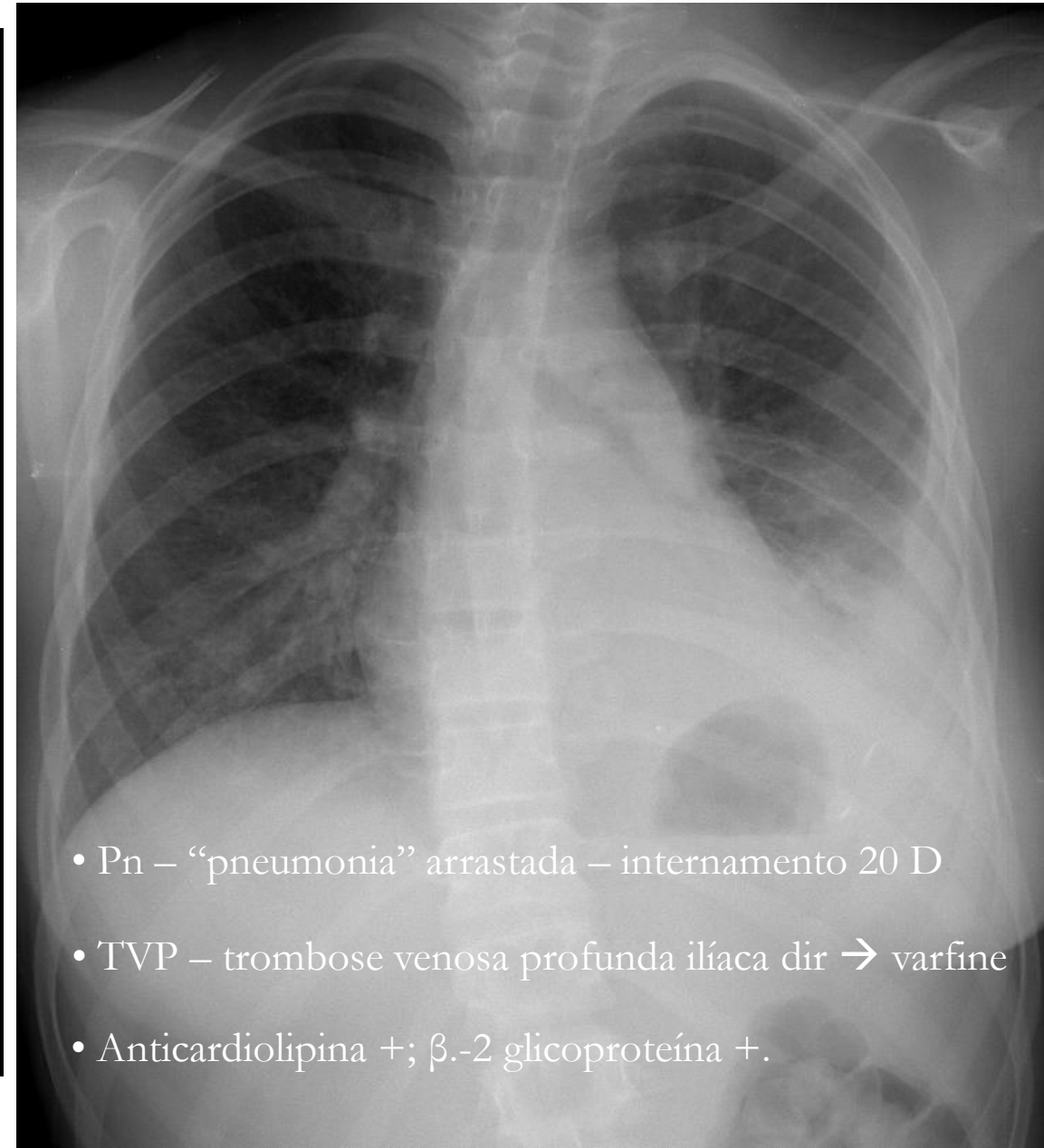
1. Hilario MOE et al. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:637-42.
2. Wananuku S et al. *Asian J Allerg Immunol* 2005;23:153-7

Falsos negativos dos **ANAs**

Caso Clínico, ♀, 13 anos

	Maior.2005
Clínica	Pn TVP
VS	88
PCR mg/%	5,1
ANA	Neg
SSA	+?
C3 / C4	N / N
Hb	11,4
Leuc	8.538
Linf	1.475
Plaq.	201
SU	Prot 1+

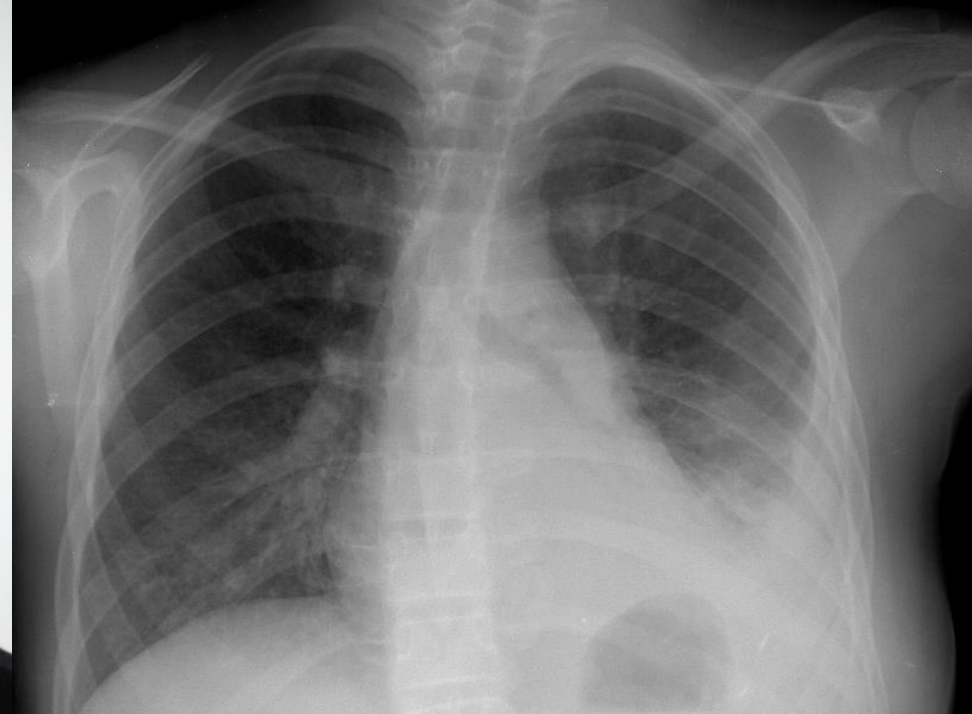
05011154



- Pn – “pneumonia” arrastada – internamento 20 D
- TVP – trombose venosa profunda ilíaca dir → varfine
- Anticardiolipina +; β -2 glicoproteína +.

Caso Clínico, ♀, 13 anos

Vespertílio = rash malar



- Pn – “pneumonia” arrastada – internamento 20 D
- TVP – trombose venosa profunda ilíaca dir → varfine
- Anticardiolipina POS.; β -2 glicoproteína POS.

♀, 13 anos; Pneumonia arrastada com derrame pleural complicada de trombose venosa profunda
VS 6: hemograma normal (sem leucocitose) e linopenia

Falsos negativos dos ANAs

12,3	6370	3554	2128	136	6						
Data Análises Find conversão mg/dl para g/L - dividir por 100 ANA ANA padrão ENAs n DNA DsDNA - N < 15 ANCA Mielo MPO - neg Peptídeos Citi (anti CC div > 20 < 24- C3 0,9 - 1,8 g/dL C4 0,1 - 0,4 g/dL CH50 23 - 46 U											
18-05-2005	0		pos fraco -								
21-11-2005	0		pos fraco 1	0	0	0	0		1,55	< 0,26	
19-12-2005	0		pos fraco 2	0	0				0,962	0,123	
09-01-2006											
13-02-2006											
11-05-2006											
01-06-2006											
23-06-2006											
13-07-2006	1280	mosqueado	SSA / RNP		11				0,973	0,131	39
17-10-2006											
14-11-2006	>1280	mosqueado							0,875	0,145	
04-04-2007	> 1280	mosqueado	SSA/RNP						0,99	0,159	49,9
25-09-2007	> 1280	mosqueado	RNP pos forte						0,881	0,148	25,6

ANAs (AntiNuclear Antibodies)

ANAs - Anticorpos Antinucleares positivos

Reconhecem os Antígenos do Núcleo

Deteção: Imunofluorescência indireta (padrão); modernamente com células HEp2

"Positivo":
- AIJ ≥ 1:80
- Restantes ≥ 1:160

Doenças Reumáticas Juvenis

No adulto
○ Artrite Reumatóide

Prognóstico / Nova Classificação

Artrites Idiopáticas Juvenis (AIJs)

"Positivo" ≥ 1:80

AIJs global 39%
AIJo 70-80%*

Prognóstico

Classificação

Risco +++
Uveíte Crônica Anterior (> 30%)

Factores maior risco:

- Idade < 4 anos
- Oligoartrite
- Sexo feminino

AJ Oligo ANAs positivos

(subtipo AJJ nos Novos Critérios de diagnóstico de 2018, Lisboa)

Rastreio de uveíte crônica de 3-3 meses

São anticorpos heterogênicos; Maioritariamente não direccionados contra nenhum antígeno bem definido:

Só interessa se Positivos ou Negativos ≥ 1:80 ≥ 1:160

Título elevado não aumentam risco de Uveíte

Não interessa prosseguir investigação na procura de Acs anti-Antígenos específicos

Razão das AIJs com ANAs+ terem maior risco uveíte? Não se sabe!*

Diagnóstico

Doença do Tecido Conjuntivo? (Conectivite)*

- Dermatomiosite (adultos) (70-80%)
- Esclerodermia Sistémica (81-97%)
- Dermatomiosite Juvenil (40-63%)
- Lúpus Eritematoso Sistémico (97% -100%)
- Doença Indiferenciada Tecido Conjuntivo (>90%)
- Lúpus Neonatal (90 - 100%)
- Doença Mista Tecido Conjuntivo (>97%)
- Síndrome de Sjogren (40 -70%)

ANAs frequentemente dirigidos contra Antígenos Específicos (> 100 diferentes)

Baseado na localização do antígeno-alvo e respetiva aparência em imunofluorescência

- Homogêneo
- Anti Ds-DNA*
- Anti n-DNA
- Anti Histonas
- Muitas doenças
- LES Em desuso
- LIF Não específico

- Mosqueteado
- Anti Sm
- Anti SSA / Ro
- Anti SSB / La
- LES SJS
- DMTC
- EDS Não específico
- Saudáveis

- Nucleolar
- Anti Scl 70

- Centrômero
- Anti Centrômero

- Periférico (Rim)
- Anti Sm
- LES (específico +++)
- Muito Específico (LES)

○ Anti DNA

○ Especificidade LES (97%)

(deteção por ELISA, com Acs purificados)

○ ENAs

Agrupar vários autoanticorpos: (> 100 antígenos)

- Anti Ds-DNA* "nativo"
- LES (72-93%)
- Severo ++
- NFL +++
- SJS
- ARA
- HAI
- Saudáveis (raro)

- Ribonucleoproteínas
- Anti RNP
- DMTC
- ARA
- Overlap/LES
- PoM
- EDS
- LES
- Título Alto
- DMTC
- LNN (5%)

- Smith
- Anti Sm
- LES (5-40%)
- LES severo
- Lupus SNC
- Serosite LES
- NFL (menos grave)
- Muito Específico
- RNP+ geral/ associado

- Robert
- Anti SSA / Ro
- SJS
- LCSA
- LNN (>80%)
- Risco bloq AV III
- Por vezes:
- LES
- DMJ
- DMTC
- Rash
- Artrite
- Renal
- Raros LES SSA-Ro pos ANAs neg
- SSA Ro 60
- SSA Ro 52

- Lane
- Anti SSB / La
- SJS
- LCS
- LNN (30%)
- Menor % que SSA
- Geral/ associado SSA
- LNN = SSA ou SSB em 95%

Autoantibodies may be present decades before development of clinical manifestations of an autoimmune disease

- Anti Histonas
- LIF (95%)
- LES (50-80%)
- ARA (15-50%)

- AntiNucleosoma, Anti
- LES
- AnuAs
- Unid. macromolecul.
- Específico = DsDNA
- Sensibilid. > DsDNA

- Anti Centrômero
- CREST (< 50%)
- CBP
- Saudáveis - raro
- Muito Específico

- Anti Scl 70
- EDS - muito específico
- 20-40% dos casos
- ++ dq pulmonar interst. (fibrose pulm)
- FRay
- Risco EDS
- CREST
- Centrômero +++
- Saudáveis - raro

- Anti Jo-1 Acs anti sintetase
- Miosite início agudo
- ++ dq pulm. interst.
- Resistência PDN
- Pior prognóstico
- Crianças: muito raro
- Muito Específico

- PM-Scl
- PoM-EDS overlap

Padrões

"Positivo" ≥ 1:160

Doenças Não Reumáticas

- Lúpus induzido fármacos (100%)
- Hepatite Autoimune 44-62%)
- Leucemia
- Neoplasias várias
- Linfoma Nao Hodgkin (26%)
- Tireoide autoimune (35-45%)
- Infecções virais:
- Coxsackie, vírus
- Epstein Barr (44-66%)
- Hepatite A
- Hepatite B
- Hepatite C
- HIV (21-23%)
- Influenza / Gripe
- Parvovirus B 19
- Sarampo, vírus
- Varicela, vírus

Vírus = invasão intra-celular

Infecções (10-50%)

Indivíduos saudáveis

Títulos	Crianças2	Adultos3
1:80	5,0%	5,9%
1:160	3,0%	1,0%
1:320	3,0%	1,6%
1:640	1,4%	2,3%
1:1.280	0,5%	1,0%
>1:2.560	-	1,1%

TOTAL 12,9% 12,9%

1. Clin Pediatr (Phila) 2004;43:637-42

2. Arthrit Rheuma 2011;63(1)191-200

7-8% da população saudável ANAs ≥ 1:160

% Mulheres > % Homens

Aumenta com idade → Idosos: 25-30%

○ Familiar 1º grau de LES (25%)

"Transient autoantibodies resulting from viral infections are not uncommon. Clinical and laboratory follow-up over time will help distinguish between connective tissue diseases and self-limited illness" 3
"...often associated with low-titers..."
"However high-titers ... may be found" 3
1. Hansen K E et al. Autoantibodies and common viral illnesses. Sem Arthr Rheum 1998;27(5): 263-71

Nas crianças tendem a diminuir ou desaparecer

Podem permanecer → Falsos diagnósticos e consequente síndrome de Ulisses

"Em adultos, podem preceder de vários anos LES"

Mas ... se é tão frequente existirem, alguns LES necessariamente comportaram-se como as pessoas normais → tinham ANAs previamente.

Follow-up → Não desenvolvem Dq Autoimune

- AIJ - Artrite Idiopática Juvenil
- ARA - Artrite reumatóide (adulto)
- CREST -
- CBP - Cirrose biliar primária
- DMA - Dermatomiosite (adulto)
- DMJ - Dermatomiosite juvenil
- EDS - Esclerodermia sistémica
- DITC - Dq Indiferenc. Tec Conj
- DMTC - Dq Mista Tec Conjuntivo
- FRay - Fenómeno Raynaud
- HAI - Hepatite Autoimune
- LCSA - Lúpus outâneo subagudo
- LES - Lúpus eritematoso sistémico
- LIF - Lúpus induzido por fármacos
- LNN - Lúpus neonatal
- NFL - Nefrite lúpica
- PoM - Oliniosite sistémica
- SJS - Sjogren síndrome

"Positivo"
≥ 1:160

ANAs (AntiN

○ **Indivíduos saudáveis**

Doenças Não Reumáticas

Títulos	Crianças ²	Adultos ³
1:80	5,0%	5,9%
1:160	3,0%	1,0%
1:320	3,0%	1,6%
1:640	1,4%	2,3%
1:1.280	0,5%	1,0%
>1:2.560	-	1,1%
TOTAL	12,9%	12,9%

1. Clin Pediatr (Phila) 2004;43:637-42
2. Arthritis Rheuma 2011;63(1):191-200

7-8% da população saudável
ANAs ≥ 1:160

% Mulheres > % Homens

Aumenta com idade → Idosos: 25-30%

○ Familiar 1º grau de LES (25%)

"Transient autoantibodies resulting from viral infections are not uncommon."

Clinical and laboratory follow-up over time will help distinguish between connective tissue diseases and self-limited illness"³

"...often associated with low-titers..."

"However high-titers ... may be found".³

1. Hansen K E et al. Autoantibodies and common viral illnesses.

Sem Arthr Rheum 1998;27(5): 263-71

- Lúpus induzido fármacos (100%)
- Hepatite Autoimune 44-62%)
- Leucemia
- Neoplasias várias
 - Linfoma Nao Hodgkin (26%)
- Tiroidite autoimune (35-45%)
- **Infecções virais:**
 - Coxsackie, vírus
 - Epstein Barr (44-66%)
 - Hepatite A
 - Hepatite B
 - Hepatite C
 - HIV (21-23%)
 - Influenza / Gripe
 - Parvovirus B 19
 - Sarampo, vírus
 - Varicela, vírus

Vírus = invasão intra-celular

Infecções (10-50%)

No adulto
Artrite Reumatóide

**Prognóstico /
Nova Classificação**

"Positivo"
≥ 1:80

Artrites Idiopáticas Juvenis (AIJs)

AIJs global 39%
AIJo 70-80%¹

Prognóstico

Classificação

Risco +++
Uveíte Crónica
Anterior (> 30%)

Factores maior risco:

- Idade < 4 anos
- Oligoartrite
- Sexo feminino

AIJ Oligo
ANAs positivos

(subtipo AIJ nos
Novos Critérios
de diagnóstico
de 2018, Lisboa)

Rastreio de **uveíte crónica** de 3-3 meses

São anticorpos heterogénios;
Maioritariamente **não direcionados contra**
nenhum antígeno bem definido:

Só interessa se
Positivos ou Negativos ≥ 1:80
≥ 1:160

Título elevados
não aumentam
risco de Uveíte

Não interessa
prosseguir investigação
na procura de Acs
anti-Antígenos específicos.

3%)
(%)

de Laboratórios diferentes.
Ideal; usaram a mesmas
técnicas e metodologias
(células Hep2 = maior sensibilidade)

"Positivo"
≥ 1:160

Doença do Tecido Conjuntivo? (Conectivite)*

- Dermatomiosite (adultos) (70-80%)
- Esclerodermia Sistêmica (81-97%)
- Dermatomiosite Juvenil (40-63%)
- Lúpus Eritematosos Sistêmico (97% -100%)
- Doença Indiferenciada Tecido Conjuntivo (>90%)
- Lúpus Neonatal (90 - 100%)
- Doença Mista Tecido Conjuntivo (>97%)
- Síndrome de Sjogren (40 -70%)

"Positivo"
≥ 1:80

AIJs global 39%
AIJo 70-80%¹

"nativo" / "crú"

PADRÕES

ANAs frequentemente dirigidos contra
Antígenos Específicos (> 100 diferentes)

Baseado na localização do **antígeno-alvo** e respetiva **aparência em imunofluorescência**

○ Homogêneo

- Anti Ds-DNA¹
- Anti Histonas

○ Muitas doenças

- LES Em desuso
- LIF Não específico

○ Mosqueado

- Anti Sm
- Anti SSA / Ro
- Anti SSB / La
 - LES
 - SJS
 - DMTC
 - EDS Não específico
 - Saudáveis

○ Nucleolar

- Anti Scl 70

○ Centrômero

- Anti Centrômero

○ Periférico (*Rim*)

- Anti Sm
- LES (específico ++++)

Muito Específico (LES)

○ Anti DNA

○ Especificidade LES (97%)

(detecção por ELISA, com Ags purificados)

○ ENAs

Agrupa vários autoanticorpos:
(> 100 antígenos)

ENAs

Ribonucleoproteínas

- Anti RNP
 - DMTC
 - ARA
 - Overlap/LES
 - PoM
 - EDS
 - LES
 - **Título Alto**
 - DMTC
 - LNN (5%)

Smith

- Anti Sm
 - LES (5-40%)
 - LES severo
 - Lupus SNC
 - Serosite LES
 - NFL (menos grave)
 - **Muito Específico**
 - RNP+ geral/. associado

Robert

- Anti SSA / Ro
 - SJS
 - LCSA
 - LNN (>80%)
 - Risco bloq AV III
 - Por vezes:
 - LES
 - EDS
 - DMJ
 - PoM
 - DMTC
 - **Raros LES SSA-Ro pos**
 - **ANAs neg**
 - SSA Ro 60
 - SSA Ro 52

Lane

- Anti SSB / La
 - SJS
 - LCS
 - LNN (30%)
 - Menor % que SSA
 - Geral/. associado SSA

LNN = SSA ou SSB em 95%

- Anti Histonas
 - LIF (95%)
 - LES (50-80%)
 - ARA (15-50%)

- AntiNucleosoma, Anti
 - LES
 - ANuAs
 - Unid. macromolecul.
 - Específico = DsDNA
 - Sensibilid. > DsDNA

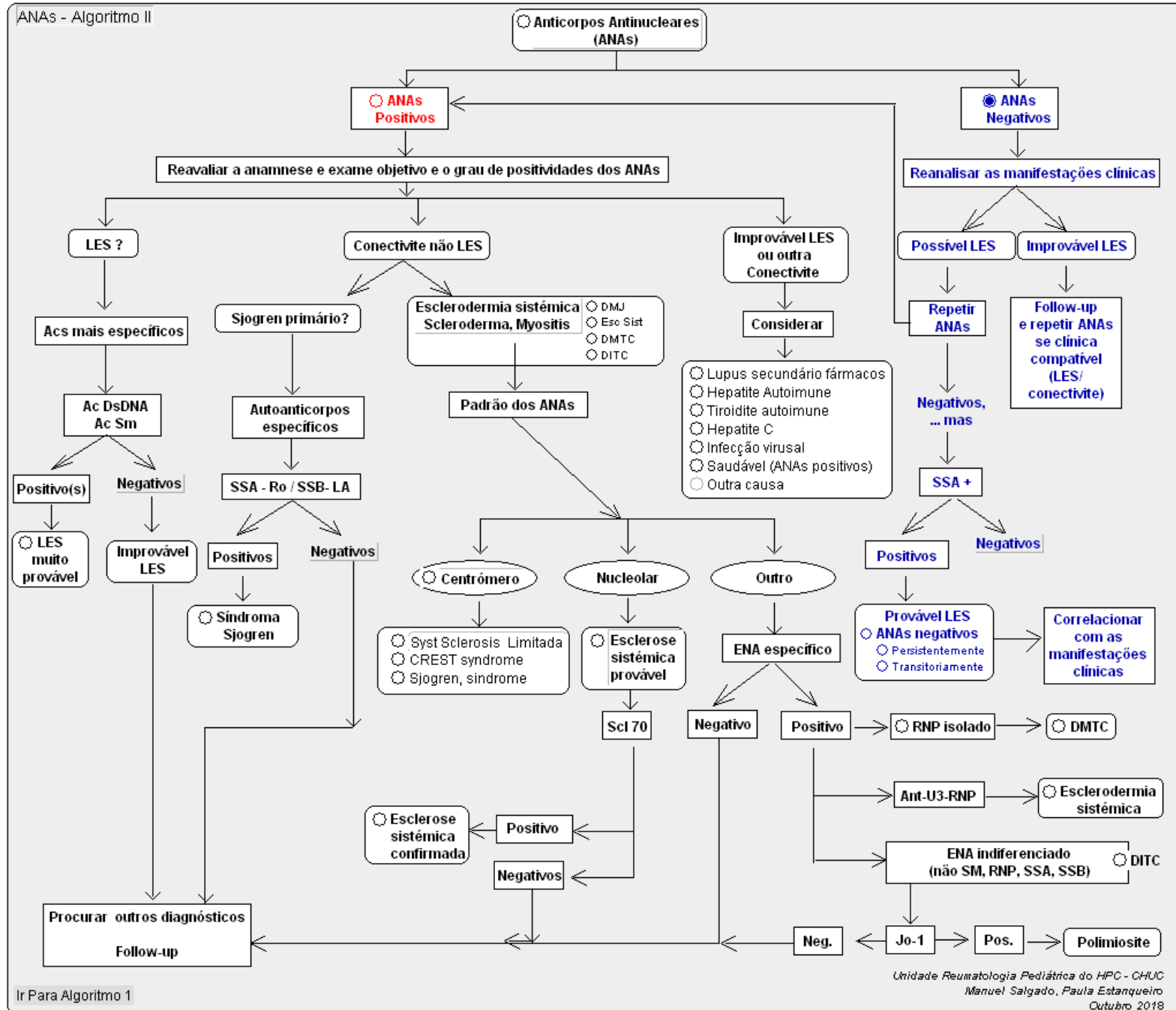
- Anti Centrômero
 - CREST (< 50%)
 - CBP
 - Saudáveis - raro
 - **Muito Específico**

- Anti Scl 70
 - EDS - muito específico
 - 20-40% dos casos
 - ++ de pulm. interst. (fibrose pulm.)
 - FRay
 - Risco EDS
 - **Muito Específico**
 - CREST
 - Centrômero +++
 - Saudáveis - raro

- Anti Jo-1 Acs anti sintetase
 - Miosite início agudo
 - ++ de pulm. interst.
 - Resistência PDN
 - Pior prognóstico
 - Crianças: muito raro
 - **Muito Específico**

- PM-Scl
 - PoM-EDS overlap

Padrões



Utilidade dos ANAs?



- Na ausência de clínica **SÓ SERVEM** para complicar → **Não servem para nada!!!**
- **Títulos elevados** → vigiar e repetir ANAs se clínica suspeita de **doença autoimune**
- Se clínica compatível com doença autoimune, títulos elevados reforçam diagnóstico de **doença autoimune**.
- A positividade **ANAs** na **Artrite Idiopática Juvenil** aumenta o risco de **uveíte crônica**.

	FN	% FN	Sensibil .%
Hemograma (H)	8	21%	79%
Hemograma nº 2	6	16%	84%
H + VS + SU	7	18%	82%
H + VS + SU + C3 + C4	6	16%	84%
H + VS + SU + C3 + C4 + 2º hemogr	4	10%	90%
ANAs	4	10	90%
H + VS + SU + C3, C4, ANAS	0	0	100%

ANAS 4/38 falsos negativos = 10,5% - sensibilidade 89,5%															Sensibilidade							
															Hemograma normal 8 / 38 = 21% Tudo normal = 6 / 38 = 15,8% hemogramas + ... = 4 / 38 = 10,5%				79% 84% 89,5%			
Nº	Idade (A)	Sexo	Articular	Cutânea	Hematológica	Renal	Sistêmica	Outra	Hemog Normal	Hemoglob	Leucócitos	Neutrófilos	Linfócitos	Plaquetas	VS	Urina	C3	C4	ANAs	DsDNA	Outros AA	Idade CC
1	9	M	+	-	-	+	-	-	+	12,0	5600	2808	3528	237	15	-	-	-	160	-	Sm	11
2	9	F	-	-	+	-	-	-	-	11,7	9700	6014	3700	5	-	-	-	-	25	-	-	25
3	9	F	-	++	-	-	-	-	-	11,6	4200	2016	1950	207	65	-	N	N	80	-	SSB+	10
4	11	M	+	+	-	-	+	-	-	12,1	4890	3179	1418	183	26	-	-	-	320	1906	-	11
5	14	F	+	-	-	-	-	+	-	11,2	4560	2280	1687	241	39	-	N	N	160	0	-	23
6	11	F	-	-	+	-	+	-	-	7,3	9900	7500	1287	227	105	-	-	-	320	-	-	13
7	13	F	-	+	-	-	+	-	-	11,4	8538	6020	1475	201	88	-	-	-	0	0	SSA+	14
8	13	F	+	-	-	-	-	-	-	12,6	4040	1826	2001	159	14	-	N	bx	1280	97,8	-	13
9	10	F	+	-	+	-	+	-	-	12,1	5070	2520	1950	95	71	-	bx	N	2560	453	-	10
10	10	F	-	-	-	-	-	+aft	+	14,3	6900	3174	3036	276	23	-	bx	bx	640	-	-	13
11	14	M	+	+	-	-	+	-	-	12,3	4800	2491	1675	182	66	-	bx	bx	640	400	-	14
12	6	F	-	+	-	-	+	-	-	10,0	5130	2986	1308	337	78	-	bx	bx	1280	205	-	6
13	13	F	-	+	-	-	+	-	+	11,7	5500	3064	1766	212	14	-	N	N	320	0	-	13
14	4	F	+	-	+	+	+	+	-	11,8	6170	2715	2838	20	14	-	N	N	640	-	-	5
15	11	F	+	+	-	+	+	+	-	12,5	8200	4510	3034	128	8	-	bx	bx	>320	400	ACL+	11
16	12	F	+	-	+	-	-	-	-	11,9	3870	1974	1625	205	66	-	N	N	640	118	-	12
17	14	F	+	++	-	+	b	b	+	14,1	5070	2738	1977	185	10	+	bx	bx	1280	134	-	14
18	15	F	+	+	-	+	+	NP	-	10,0	3120	2253	665	191	102	++	bx	bx	1280	400	-	15
19	11	M	-	+	+	-	+	-	-	11,4	8040	6110	1351	139	78	-	bx	bx	1280	118	-	11
20	14	F	+	-	-	-	-	aft	-	11,9	6420	4490	1412	320	53	-	N	N	640	180	-	14
21	12	M	+	-	+	-	-	-	-	10,5	3490	1860	1256	130	2	-	bx	bx	320	178	Sm	16
22	16	F	+	+	+	+	-	NP	-	11,0	5100	3621	1046	250	50	-	-	-	640	217	-	17
23	15	F	+	-	-	-	-	-	-	11,9	3610	1372	2020	291	30	-	N	N	0 / 640	453	-	15
24	13	F	-	+	-	-	-	-	+	13,1	5800	2842	2436	299	12	-	N	N	160	19	-	14
25	13	F	-	-	+	-	+	-	-	13,3	8600	4850	2537	2	16	-	bx	bx	1280	175	-	13
26	13	F	+	-	+	-	-	aft	-	13,1	4520	2938	949	185	64	-	N	N	160	N	-	13
27	13	F	-	++	-	+	-	-	+	13,1	11000	6930	3520	337	14	-	N	N	0 / 640	-	-	14
28	15	F	-	++	-	-	-	-	+	12,5	5700	1881	3306	290	2	-	N	N	320	-	SSA	NM
29	15	F	-	-	+	-	+	HA1	-	9,2	3600	1908	1188	87	-	-	-	-	1280	-	-	15
30	11	F	b	b	+	+	b	aft	-	8,2	7200	4680	1858	245	132	-	bx	bx	1280	-	-	11
31	14	M	+	++	-	-	-	aft	-	14,6	4710	4490	2335	144	10	-	bx	bx	1280	1000	-	14
32	15	M	+	-	+	-	-	-	-	12,5	3600	1944	1152	218	96	-	N	N	1280	N	-	15
33	15	M	-	-	+	-	-	-	-	15,7	4360	2442	1439	57	10	-	bx	bx	1280	-	-	15
34	11	F	+	+	+	+	-	-	-	12,9	10410	7600	1874	135	68	+	bx	bx	320	667	-	11
35	13	F	+	+	+	-	-	Parot	-	11,5	4630	2454	1852	246	50	-	bx	bx	1280	292	-	13
36	14	F	+	-	+	-	+	-	-	9,2	3600	2952	504	213	75	-	N	N	1280	300	-	14
37	12	F	+	-	+	-	-	-	-	12,9	3900	2496	1014	201	52	+	N	N	1280	N	-	12
38	15	F	-	++	~	+	-	-	+	13,6	7800	3666	3354	289	14	-	N	N	320	-	-	15

Reacção de Fase Aguda

REACÇÃO DE FASE AGUDA (RFA)

Conjunto de alterações adaptativas:

- Neuroendócrinas
- Hematológicas
- Metabólicas
- Fisiológicas
- Laboratoriais:
 - Proteínas inflamatórias fase aguda
 - Imunidade inata e adaptativa
 - Comportamentais
 - Nutricionais

Infeção por Vírus, Bactérias, Parasitas, Fungos
Toxinas (bactérias, outras toxinas),
Imunocomplexos circulantes, Processos Autoinflamatórios,
Inflamações várias, Traumatismos, Cirurgias, Queimaduras
Doenças infiltrativas (malignas)
(tudo o que desencadeia destruição celular)

Activação da Imunidade Inata (Leucócitos, Fagócitos,...)

Pirógenos Endógenos (mediadores celulares)
(IL-1, IL-1-β, IL-6, TNF-α, IFN-γ,...)

Conhecem-se
> 100 biomarcadores
de inflamação

↑↑ Síntese
Imunoglobulinas

Activação
Linfócitos B
(Imunidade
Humoral)

Produção
anticorpos

Activação
Linfócitos
(Imunidade
Celular)

Activação de Linfocinas
(IL-2,...)

Hepatócito

Estimulação
Hormonas
de stress
Adrenalina /
noradrenalina

Músculos

Tubo
digestivo

Osso

Medula
óssea

Neutrofilia
+
ativação da
migração

Hipotálamo

Ativação do
Centro
Termorregulador

FEBRE

Leucocitose
Neutrofilia /
"desvio
esquerdo"

A vermelho, a clínica
que acompanha a febre;
A azul, as alterações
laboratoriais.

Ativação e
migração
plaquetas

Trombocitose

↓
Mineralização

Leucócitos, mononucleares circulantes
monócitos pulmão, fígado, intestino,...

Anorexia

- Libertação / consumo
de aminoácidos
- Consumo muscular

- Astenia
- Mialgias

- Calafrios
- Ereção dos pêlos

↓
Mineralização

- Taquicardia
- Livedo reticularis
- Palidez

- Taquicardia
- Livedo reticularis
- Palidez

- Taquicardia
- Livedo reticularis
- Palidez

↓
Eritropoiese:
- Produção eritrócitos
- Sequestro do ferro

- Taquicardia
- Livedo reticularis
- Palidez

- Taquicardia
- Livedo reticularis
- Palidez

**Anemia da RFA
(ou "dç crónicas")**

+ Ferro sérico baixo

+ ↑↑ Procalcitonina

Proteínas Inflamatórias de Fase Aguda (PIFA):

PIFA Positivas (aumentam):

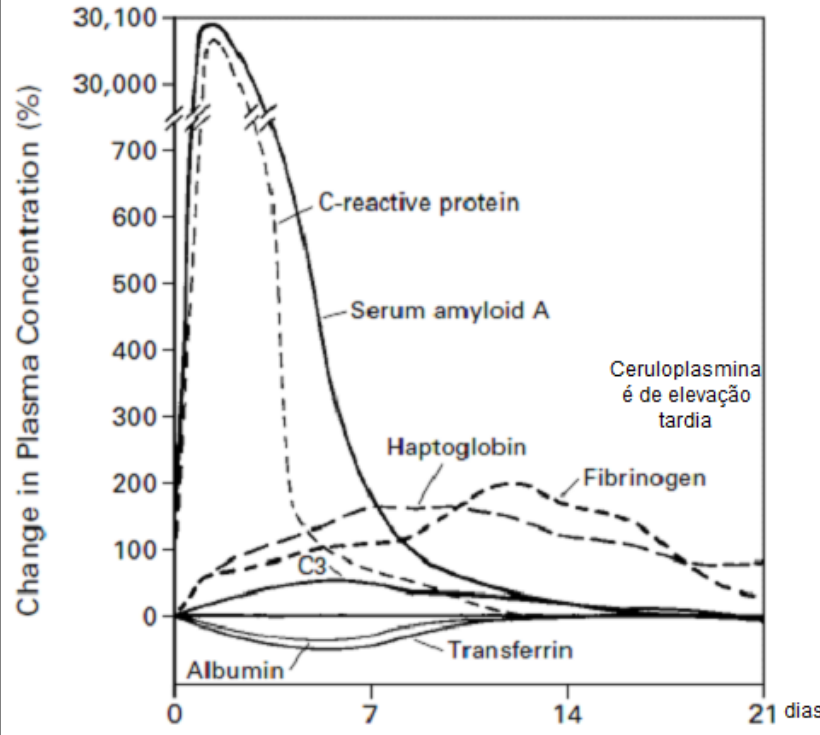
- Proteína C Reactiva
- Substância amiloide
- Fibrinogénio
- Frações Complemento
- Ferritina
- Angiotensina
- Alfa-1 antitripsina
- Interleucina-1
- Haptoglobina
- Ceruloplasmina
- Orosomucoide + ...

↑↑ Velocidade Sedimentação
dos eritrócitos

PIFA Negativas (diminuem):

- Albumina
- Pré-albumina
- Transferrina
- Alfa-fetoproteína
- Insuline like growth factor 1
- Thyroxin binding protein
- Fator XII

São comuns discordâncias
entre as diferentes PIFA,
em função da inflamação
subjacente

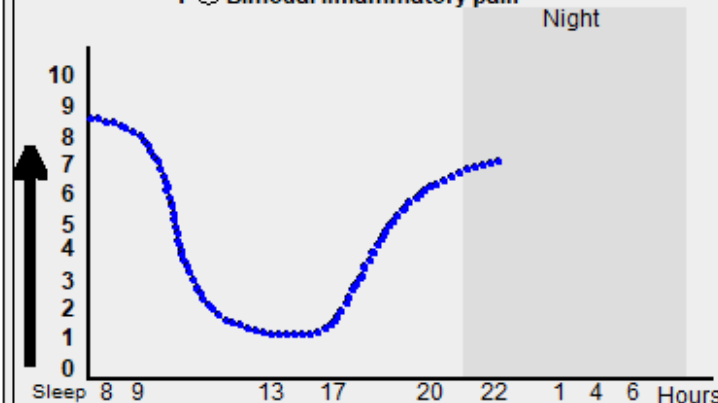


M. Salgado

Especialidade	n	Artrite			Atralgia			Mialgia			Alodinia			Hiperestesia		
		Correto	Errado	% errado	Correto	Errado	% errado	Correto	Errado	% errado	Correto	Errado	% errado	Correto	Errado	% errado
Pediatria Geral	64	11	53	83%	32	32	50%	31	33	52%	32	32	50%	41	23	36%
Reumatologia Pediátrica	6	3	3	50%	5	1	17%	1	5	83%	4	2	33%	4	2	33%
Reumatologia Adultos	16	5	11	69%	6	10	63%	9	7	44%	12	4	25%	12	4	25%
MGF	6	1	5	83%	2	4	67%	6	0	0%	1	5	83%	5	1	17%
Total	104	22	82	79%	47	57	55%	56	48	46%	57	47	45%	70	34	33%

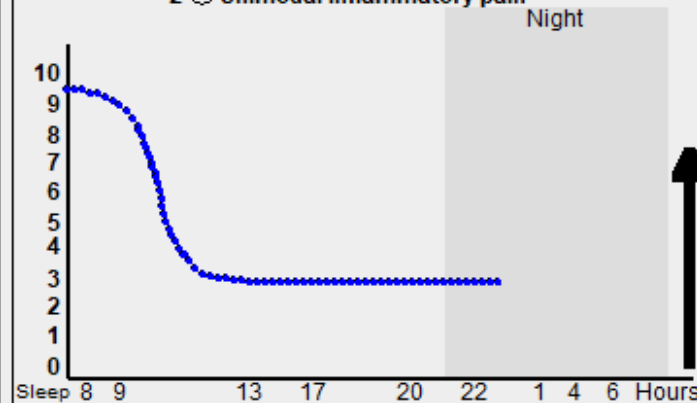
Evolution of pain throughout the 24 hours of the day

1 ○ Bimodal inflammatory pain



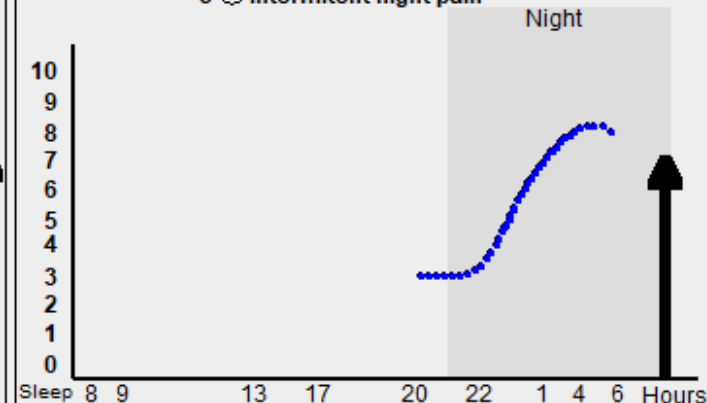
- ☐ Juvenile idiopathic arthritis
- ☐ Reactive arthritis
- ☐ Post-streptococcal reactive arthritis
- ☐ Connectivitis
- ☐ Rheumatic fever

2 ○ Unimodal inflammatory pain



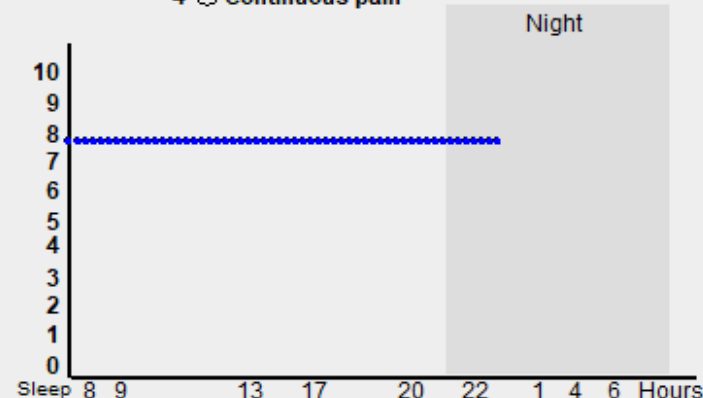
- ☐ Juvenile idiopathic arthritis
- ☐ Reactive arthritis
- ☐ Post-streptococcal reactive arthritis
- ☐ Connectivitis
- ☐ Rheumatic fever

3 ○ Intermittent night pain



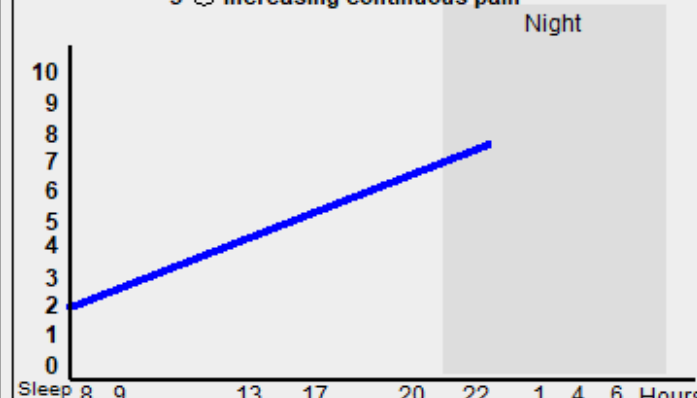
- ☐ Growing pains

4 ○ Continuous pain



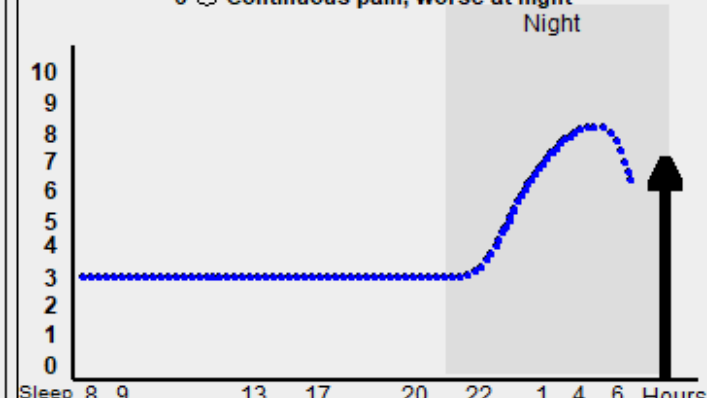
- ☐ Complex regional pain syndrome
- ☐ Amplification pain syndromes
- ☐ Septic arthritis
- ☐ Fibromyalgia
- ☐ Malignant disease
- ☐ Osteomyelitis
- ☐ Miofascial pain syndrome

5 ○ Increasing continuous pain



- ☐ Amplification pain syndromes
- ☐ Fibromyalgia
- ☐ Chronic recurrent multifocal osteomyelitis
- ☐ Systemic erythematosus lupus (only sometimes)
- ☐ Malignant disease
- ☐ Miofascial pain syndrome
- ☐ Tarsal coalition

6 ○ Continuous pain, worse at night



- ☐ Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)
- ☐ Osteoid osteoma
- ☐ Subacute Osteomyelitis (Brodie Abscess)
- ☐ Malignant disease

Conclusões:

Obrigado pela vossa atenção



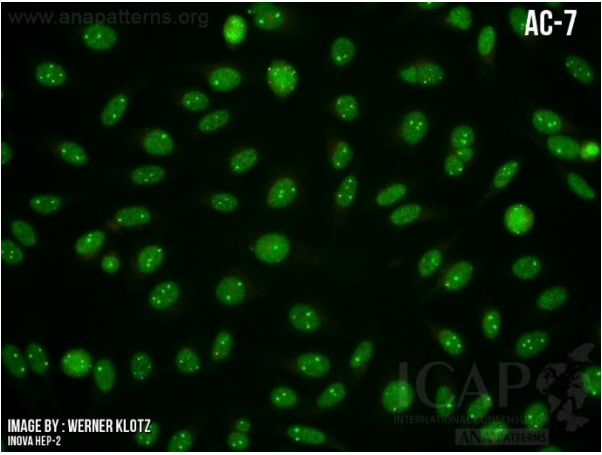
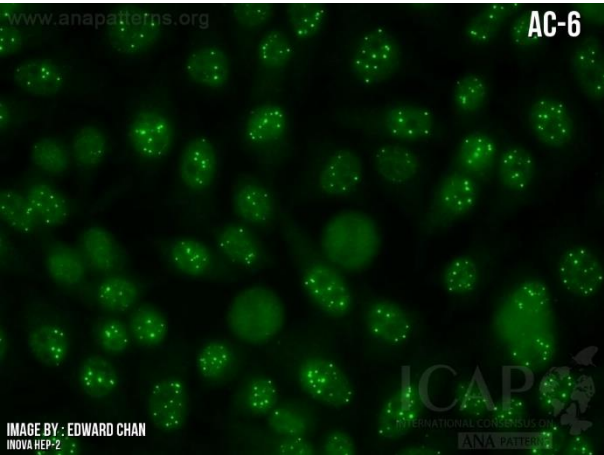
O convencional pode ser
melhor que a tecnologia

Nucleolar Grumoso

..

..

..



Fluorescência dos nucléolos com contornos irregulares e dos corpos de Cajal com coloração peri-cromossômica da placa metafásica. Ex. antifibrilarina

Doenças:

Esclerose Sistêmica

...

Doenças:

..

..

Doenças:

..

.

Doenças:

..

Padrões de fluorescência:

