

Medicina Laboratorial

Diagnóstico laboratorial de hepatites auto-imunes

Em conjunto com outros fatores, a presença de determinados auto-anticorpos é altamente indicativa dessa inflamação.

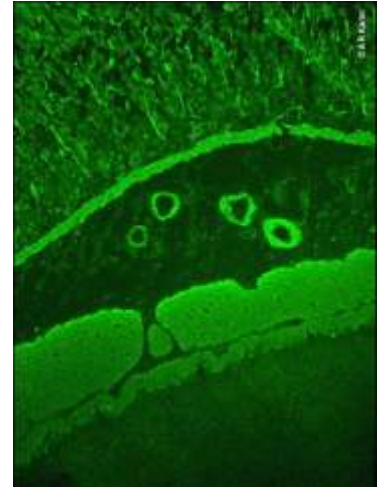
A hepatite auto-imune (HAI) é uma doença inflamatória do fígado, de etiologia desconhecida, que apresenta caráter progressivo. Acomete preferencialmente as mulheres e se caracteriza pela presença de hipergamaglobulinemia, auto-anticorpos circulantes e infiltrado inflamatório portal na biópsia hepática. Evidentemente, o diagnóstico da inflamação requer a presença de alguns aspectos característicos e a exclusão de determinadas condições, conforme segue.

Aspectos laboratoriais e histológicos característicos de HAI

- Aumento predominante de ALT
- Dosagem de gamaglobulina ou imunoglobulina G uma vez e meia maior que o limite superior da normalidade
- Títulos de qualquer um dos auto-anticorpos clássicos maiores que 1/80
- Hepatite de interface na biópsia hepática, ou seja, com necrose em saca-bocado ou atividade necroinflamatória periportal
- Ausência de lesões biliares, granulomas ou alterações sugestivas de outras doenças

Condições a excluir

- Doenças hepáticas genéticas: pesquisar alterações nas dosagens de alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina, ferro ou ferritina
- Hepatites virais: solicitar marcadores virais das hepatites A, B e C
- Consumo de álcool maior que 25 gramas por dia
- Uso de medicamentos hepatotóxicos (atual ou recente)



Auto-anticorpo antimúsculo liso

O ESCLARECIMENTO QUE VEM DOS AUTO-ANTICORPOS

A HAI está tradicionalmente associada à presença do fator antinúcleo (FAN), do antimúsculo liso (AML) e do anticorpo contra a fração microssomal de fígado e rim (anti-LKM). Esses marcadores são fundamentais para o diagnóstico da doença e também para sua classificação clínica, razão pela qual devem ser pesquisados em todos os pacientes com alterações clínicas, laboratoriais e/ou histológicas sugestivas desse tipo de hepatite. De qualquer modo, a identificação de outros auto-anticorpos circulantes em tais casos vem sendo importante para o entendimento da patogênese da inflamação e para o diagnóstico em pessoas que não apresentam os marcadores clássicos de HAI. Leia, a seguir, o papel de cada um desses auto-anticorpos e sua relação com a doença.

Auto-anticorpos clássicos

FAN Presente em 67% dos pacientes que apresentam HAI, pode se apresentar de forma isolada (13%) ou em combinação com o AML (54%). Reage contra diferentes antígenos nucleares, não apresentando um padrão específico. É geralmente encontrado em altos títulos, mas sua presença não tem correlação com a fase, com a atividade ou com o prognóstico da doença.

AML Encontrado em 87% dos pacientes com HAI, pode estar presente de modo isolado (33%) ou em conjunto com o FAN (54%). O AML reage diretamente contra estruturas do citoesqueleto, tais como a actina, a troponina, a vimetina e a tropomiosina.

LKM1 Direcionado contra o citocromo P4502D6 (CYP2D6), uma área de importante metabolização enzimática, o LKM1 é detectado de modo característico em pacientes que não apresentam FAN e AML. Também pode ser encontrado em cerca de 10% dos portadores de hepatite C crônica.

Outros auto-anticorpos circulantes nas HAI

Anti-SLA/LP Voltado contra um antígeno solúvel de fígado e pâncreas, apresenta grande especificidade para HAI. Entretanto, é detectado apenas em torno de 10% a 30% dos pacientes com a doença.

Anti-LC1 Dirigido contra o citosol hepático, ocorre mais frequentemente em jovens e é mais comum em pacientes LKM-positivos. Está presente em cerca de 30% dos casos de HAI tipo 2 e tem sido associado a doenças de maior gravidade.

Classificação das HAI segundo o auto-anticorpo presente

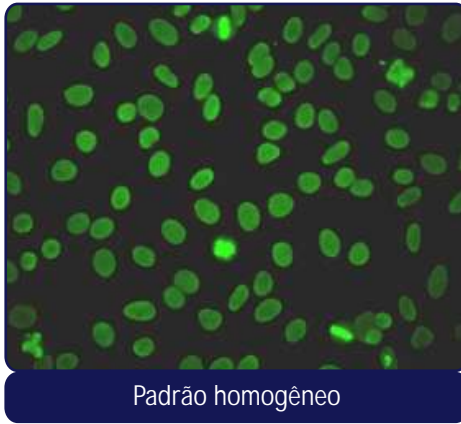
Anticorpo	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
FAN	+		
AML	+		
LKM		+	
LC1		+	
SLA/LP		+	+

Uso prático dos anticorpos antinucleares

A pesquisa de fator antinúcleo, que demonstra esses marcadores, tem utilidade na investigação de doenças reumáticas auto-imunes, sobretudo do lúpus.

Entenda o fator antinúcleo

O fator antinúcleo (FAN) é realizado por técnica de imunofluorescência indireta (IFI) para a demonstração de anticorpos antinucleares. Na prática, um substrato celular rico em núcleos é misturado seqüencialmente com o soro a ser testado e com um anticorpo anti-IgG humana marcado com fluoresceína. Caso esteja presente no paciente, o anticorpo antinúcleo se fixará no substrato e será "revelado" pela fluorescência. Atualmente, utilizam-se, como substrato, células derivadas de carcinoma do epitélio laríngeo humano (células HEp-2), que apresentam alta sensibilidade.



Padrão homogêneo

O FAN apresenta alto valor preditivo negativo – ou seja, probabilidade de não existir doença se o resultado for negativo – e baixo valor preditivo positivo – chance de haver doença em caso de resultados positivos – para afecções reumáticas, principalmente para o LES. Ou seja, um FAN negativo torna a suspeita de lúpus menos provável. Por outro lado, um exame positivo na ausência de um quadro clínico que o justifique reflete uma pequena possibilidade de doença auto-imune.

Saiba como interpretar o exame

O resultado do FAN é expresso em título e padrão, uma vez que ambos os parâmetros têm importância para a avaliação do significado clínico do exame. O título do FAN corresponde à maior diluição capaz de demonstrar fluorescência inequívoca e, didaticamente, pode ser dividido em:

- Baixo: 1/80
- Moderado: 1/160
- Moderadamente elevado: 1/320
- Alto: 1/640

O padrão do FAN, a seu turno, aponta uma probabilidade maior ou menor de doença auto-imune e até mesmo sugere o antígeno nuclear envolvido e, por consequência, a afecção com ele mais relacionada. Os padrões homogêneo, centromérico e pontilhado grosso são os mais indicativos de processos de auto-imunidade, uma vez que se associam a diversas condições reumáticas, especialmente ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) e à esclerose sistêmica, e também a

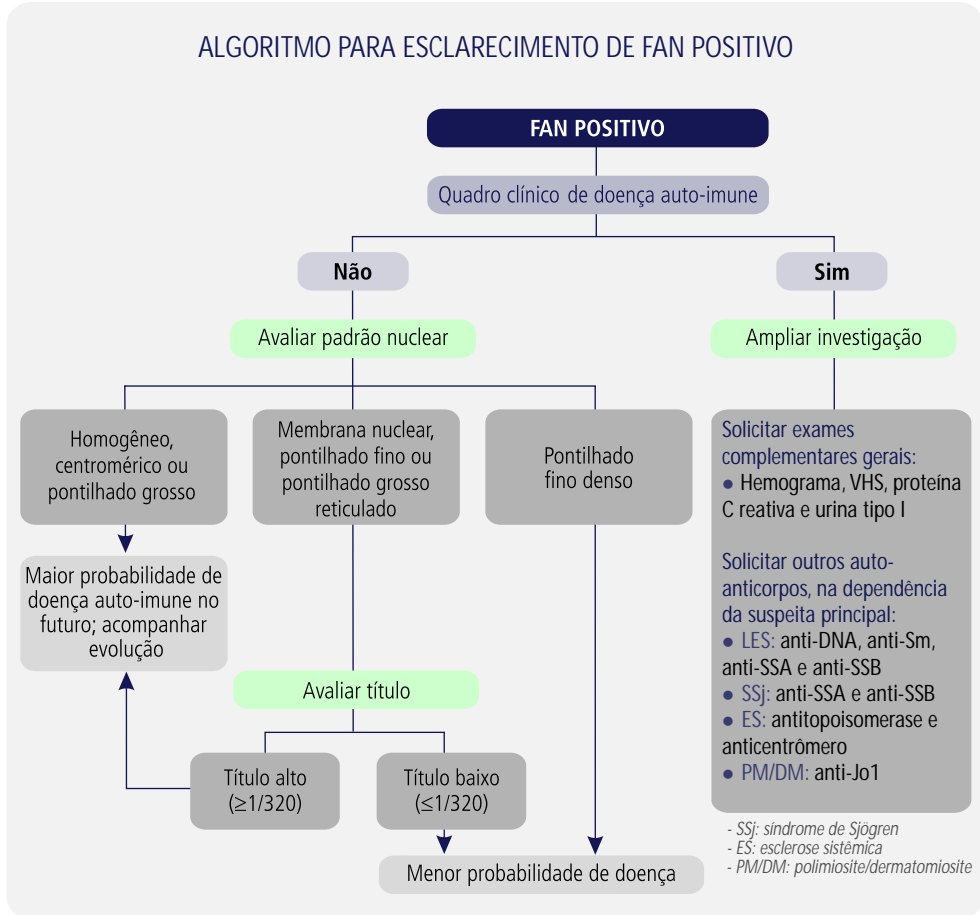
enfermidades hepáticas, tais como a cirrose biliar primária e a hepatite auto-imune. Já o pontilhado fino, o pontilhado grosso reticulado e a membrana nuclear têm maior significado quando encontrados em títulos altos, uma vez que podem estar presentes em títulos baixos em indivíduos hígidos. Por sua vez, o pontilhado fino denso, mesmo quando elevado em pessoas assintomáticas, só guarda relação com alguma doença em cerca de 20% dos casos.

Onde entram as células LE?

O primeiro exame capaz de demonstrar a presença de anticorpos antinucleares foi a pesquisa de células LE, que, durante muitos anos, serviu como um marcador diagnóstico de LES. Entretanto, por se constituir em uma técnica trabalhosa, com baixa sensibilidade e pobre reprodutibilidade, a detecção do FAN acabou substituindo esse método com vantagens. Assim sendo, não há mais justificativa para a solicitação da pesquisa de células LE na investigação do lúpus.

Como explicar um FAN positivo em indivíduos assintomáticos?

- A presença de FAN positivo em pessoas aparentemente saudáveis pode ser devida a algumas situações:
- Doença auto-imune precoce ainda não expressa clinicamente
 - Distúrbio imunológico transitório causado por doença não-imune, tais como infecções, principalmente virais, uso de medicamentos e neoplasias
 - Manifestação incompleta de uma síndrome, ou seja, o paciente sintetiza o anticorpo, porém esse quadro não evolui para doença
 - Fenômeno auto-imune fisiológico



Dr. Fernando G. Araújo (Assessoria Médica BA)

Investigação laboratorial tem papel relevante no diagnóstico precoce da artrite reumatóide

A pesquisa de anticorpo antipeptídeo citrulinado é particularmente útil quando o fator reumatóide apresenta-se negativo ou em títulos baixos.

Descrição do caso

Mulher, 43 anos, hígida até dois meses antes, com dor e edema em punho direito e, posteriormente, em punho esquerdo, joelhos, interfalangeanas proximais (IFP) e metacarpofalangeanas (MCF) de ambas as mãos. Apresentava ainda queixa de astenia e inapetência.

Principais resultados

A avaliação complementar inicial revelou:

- Hemograma normal
- Velocidade de sedimentação das hemácias de 54 mm (VR = até 25 mm na 1ª hora)
- Proteína C reativa no valor de 6 mg/dL (VR = inferior a 0,50 mg/dL)
- Pesquisa negativa de fator reumatóide por látex e por Waaler-Rose
- Fator antinúcleo (FAN) negativo
- Urina tipo I normal
- Radiografia de mãos e punhos com discreto aumento de partes moles em punhos

Caminho até o diagnóstico

A hipótese diagnóstica foi de artrite reumatóide, em vista do quadro clínico típico, de poliartrite crônica e simétrica de grandes e pequenas articulações, especialmente em punhos e mãos (IFD e MCF), embora o fator reumatóide fosse negativo, o que é comum em casos iniciais de AR. Assim, a investigação prosseguiu com uma pesquisa de anticorpo antipeptídeo citrulinado (anti-CCP), que se revelou positiva, confirmando a suspeita. A paciente iniciou terapia com drogas modificadoras do curso da doença (metotrexato) e evoluiu com melhora progressiva do quadro.

Comentários

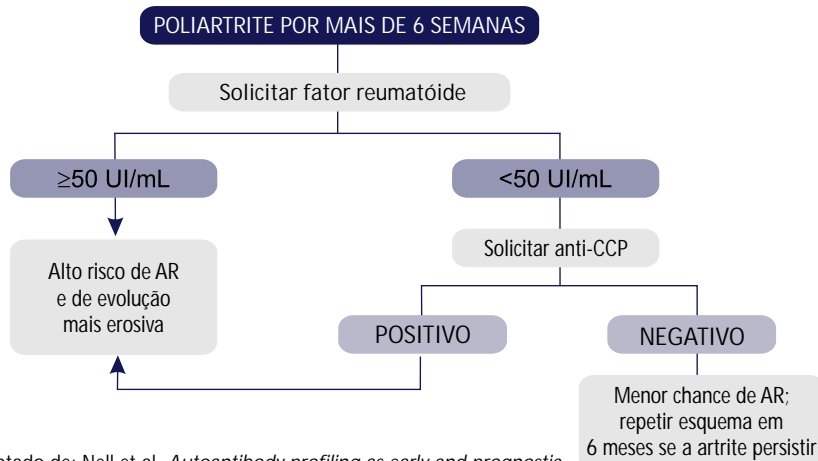
A AR é uma doença inflamatória de natureza auto-imune, caráter crônico e evolução variável, com prevalência de 1% na população geral. Muitos portadores da condição desenvolvem limitação funcional, deformidades e destruição articular, além de terem sua expectativa de vida diminuída. Contudo, as evidências demonstram que a identificação e o tratamento precoce da AR reduzem esses efeitos. As alterações características no exame radiológico, como osteopenia justarticular e lesões líticas nos ossos subcondrais, só aparecem mais tardiamente, quando já existe algum grau de irreversibilidade. Sendo assim, a investigação laboratorial tem um papel bastante importante na detecção da AR em sua fase inicial.

O fator reumatóide (FRé) é o exame mais utilizado para o diagnóstico da AR. Títulos mais altos de FRé associam-se a um menor

risco de falso-positivos, a pior prognóstico e à presença de doença extra-articular. Os métodos atuais, automatizados e quantitativos, como a nefelometria e a turbidimetria, substituem antigas metodologias semiquantitativas e manuais, a exemplo da prova do látex e do teste de Waaler-Rose. Contudo, independentemente da técnica utilizada, o FRé tem baixa especificidade e ainda costuma estar negativo no começo da artrite reumatóide.

Recentemente incorporado à prática clínica, o anti-CCP apresenta algumas vantagens em relação ao FRé e pode ser usado com finalidades distintas na abordagem da AR. Esse marcador é mais específico que o fator reumatóide (59-65% x 90-95%) e mais sensível nos quadros iniciais (57% x 79%), podendo preceder em anos o aparecimento do quadro clínico. Além disso, sua presença indica maior probabilidade de doença mais erosiva.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL EM PACIENTES COM AR INICIAL



Adaptado de: Nell et al. *Autoantibody profiling as early and prognostic tool for rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis 2005;64:1731-1736.

Dr. Fernando G. Araújo (Assessoria Médica BA)

Serviços

Conte com a assessoria médica NKB

A NKB Medicina Diagnóstica dispõe de um serviço de Assessoria Médica diferenciado para dar suporte ao dia-a-dia dos médicos. Oferecendo informações complementares sobre técnicas e exames realizados, a Assessoria Médica NKB conta com endocrinologistas, infectologistas, hematologistas, reumatologistas e patologistas clínicos, entre outros especialistas. Além de esclarecer dúvidas, o serviço busca ativamente as melhores oportunidades de estreitar o relacionamento com a comunidade médica em situações relevantes da prática clínica diária, colaborando, assim, para o raciocínio investigativo na Medicina Diagnóstica. Veja como entrar em contato com a Assessoria Médica NKB:

Rio de Janeiro
Assessoria Médica: (21) 3208-6227/6228
assessoriamedica.rj@nkb.com.br

Bahia
Assessoria Médica: (71) 3460-9555
assessoriamedica.ba@nkb.com.br

São Paulo
Assessoria Médica: (11) 5035-2023/2024
assessoriamedica.sp@nkb.com.br

Pernambuco
Assessoria Médica: (81) 3301-1482
assessoriamedica.pe@nkb.com.br

Paraná
Assessoria Médica: (41) 3025-7980
assessoriamedica.pr@nkb.com.br

Infecção hospitalar por *Enterococcus spp* resistentes à vancomicina

O controle dessas ocorrências depende da agilidade na detecção dos pacientes colonizados e na identificação do antimicrobiano mais adequado para combater as infecções.

Os enterococos resistentes à vancomicina (ERV) são reconhecidos como patógenos hospitalares e as taxas de infecção por esses agentes têm aumentado em diversas localidades nos últimos anos. Nos Estados Unidos e na Europa, essa tendência de crescimento vem sendo observada desde o fim da década de 80. No Brasil, apesar de o problema não apresentar a mesma amplitude, há relatos dessas ocorrências desde 1997. O uso prolongado de antimicrobianos, em especial a vancomicina, e a internação em unidade de terapia intensiva constituem os principais fatores de risco para a aquisição de tais infecções.

Um dos aspectos fundamentais para o controle dessas infecções é a agilidade na identificação dos pacientes colonizados, de modo a possibilitar a implementação de medidas de precaução de contato. A avaliação da colonização deve ser feita idealmente em fezes, mas o swab retal pode funcionar como alternativa. As amostras são semeadas em meio seletivo com vancomicina e as colônias eventualmente presentes, identificadas por espécie. O reconhecimento preciso da espécie e a definição da concentração inibitória mínima para vancomicina permitem inferir a presença dos determinantes genéticos, usualmente *vanA* ou *vanB*. A importância epidemiológica dessa etapa se justifica pela possibilidade de transmissão dos genes que conferem resistência à vancomicina para bactérias do mesmo gênero ou para *Staphylococcus aureus*.

De uma maneira geral, de 12% a 15% das infecções hospitalares têm, como causa, o *Enterococcus spp*. Nesse grupo, as mais

freqüentes envolvem o trato urinário, a ferida operatória, o peritônio e o endocárdio, assim como os casos de sepse. Quando causadas por espécies resistentes, essas infecções podem ser fatais para 37% dos pacientes. Assim sendo, o médico deve estar atento ao perfil de sensibilidade de tais patógenos para administrar ao doente a droga adequada em tempo hábil para uma boa evolução clínica.

QUEM SÃO E COMO AGEM OS ENTEROCOCOS?

Os enterococos são cocos gram-positivos que compreendem mais de 20 espécies, das quais duas, o *Enterococcus faecalis* e o *Enterococcus faecium*, estão mais associadas a infecções em humanos. Encontram-se no solo, na água, em alimentos e no trato digestório de vários animais, inclusive do homem, e crescem sob condições adversas, como em altas concentrações de cloreto de sódio, em elevadas temperaturas e em baixas concentrações de detergentes. Além disso, conseguem permanecer por longo tempo no ambiente hospitalar, na superfície de mobiliários, em materiais de procedimento e nas mãos dos profissionais de saúde. Dessa forma, podem se disseminar nos hospitais e colonizar pacientes, notadamente os indivíduos cronicamente internados e os que têm permanência prolongada em UTI. O controle dos surtos, portanto, depende muito de medidas para a detecção rápida dos pacientes colonizados, para o estabelecimento do isolamento precoce e para o reforço da importância da lavagem de mãos.

Dr. Francisco Montenegro (Assessoria Médica PE)
Dra. Patrícia Rady Muller (Assessoria Médica SP)

Eventos

Helion Póvoa recebe homenagem em evento da SBEM

Por meio do Laboratório Helion Póvoa, a NKB marcou presença no III EndoRio, evento promovido pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) em setembro de 2007, na capital fluminense. Na ocasião, o patologista clínico doutor Helion Póvoa foi homenageado como um dos médicos que mais contribuíram para os avanços na área de Endocrinologia no Rio de Janeiro.



Publicação da NKB Medicina Diagnóstica
Editora científica: Dra. Kaline Medeiros Costa Pereira
Editora executiva: Solange Arruda
Gerente médica: Dra. Cláudia Helena M. Costa de Oliveira
Gerente de comunicação: Sandra Bichuette
Produção gráfica: Solange Mattenhauer Candido
Impressão: Priscaf

Endereço para correspondência:
Sede técnico-administrativa de São Paulo
R. Dr. Lino de Moraes Leme, 1.090 - Vila Santa Catarina
CEP: 04360-000 - São Paulo - SP
Central de Atendimento ao Cliente: (11) 6853-9797
E-mail: claudia.oliveira@nkb.com.br

Rio de Janeiro



Bahia



São Paulo



Pernambuco



Paraná

