

NOVOS PADRÕES DO FAN - VI CONSENSO

Harmonização do Consenso brasileiro (CBA) e o Internacional (ICAP) para o exame Autoanticorpos anti-célula (ANA HEp-2) em Imunofluorescência Indireta (HEp-2 IFI)

Esse informativo busca atualizar os médicos e os laboratórios que realizam o exame sobre as novas nomenclaturas. A sexta edição do Consenso Brasileiro de Autoanticorpos (BCA/HEp-2) foi publicado em 7 de setembro de 2022 no periódico *Advances in Rheumatology*. As diretrizes para pesquisa de autoanticorpos em células HEp2 manteve o foco nos processos de harmonização com o Consenso Internacional sobre Padrões ANA (ICAP), para preencher lacunas entre as duas classificações e discutir sobre temas importantes, com relação à classificação de padrões, que possuam repercussão no dia a dia para os clínicos que interpretam o teste.

O que foi discutido

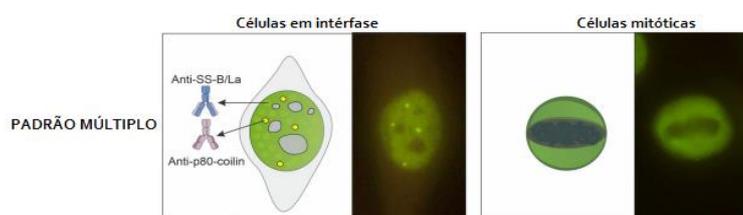
- A classificação de padrões complexos anteriormente designados como padrões mistos.
- A sugestão de dividir a classificação do padrão de pontos discretos nucleares.
- A classificação do padrão AC-4a com configuração de fluorescência peculiar sugestiva de autoanticorpos anti-SS-A/Ro60.
- Indicação de notificação obrigatória do *status* da coloração do envelope nuclear.

O que foi alterado

1. Foi adicionado a cada padrão o código alfanumérico correspondente, ao todo 30 padrões reconhecidos pelo ICAP, contribuindo para a consistência da informação científica a nível internacional.
2. Foram reconhecidos todos os padrões classificados pelo ICAP, exceto o AC-28.
3. Foram incluídos padrões adicionais não reconhecidos pelo ICAP. BCA/HEp-2 harmoniza este ponto criando códigos alfanuméricos preliminares para classificar os padrões ainda não reconhecidos pelo ICAP como o padrão nuclear pontilhado quase homogêneo (BAC-3) e o padrão nuclear grosseiro reticular (BAC-4).
4. O BCA manteve o arranjo original de grupos de padrões (nuclear, nucleolar, citoplasmático, padrões mitóticos e complexos) na árvore de classificação, visando direcionar a atenção do analista para classificar os diferentes padrões com foco na positividade dos quatro compartimentos celulares (núcleo, nucléolo, citoplasma e aparelho mitótico) e células em divisão.
5. Ao contrário da árvore de classificação ICAP, que inclui o grupo de padrões nucleolares dentro do nuclear, BCA prefere manter os padrões nucleolares em um grupo separado.
6. Na definição da terminologia, o V CBA optou por manter a expressão "FAN" no nome do ensaio por ser a mais consagrada e reconhecida em documentos regulatórios e de fontes pagadoras. Porém, considerando-se a recomendação do ICAP para denominar a metodologia do teste como ensaio de Imunofluorescência indireta em células HEp-2 (HEp-2 IFA), o CBA adota o termo **IFI HEp-2**. Esta decisão visou a harmonização com o Designação recomendada pelo ICAP HEp-2 IFA usada em as publicações mais recentes.
7. O relatório de teste deve expressar no topo o nome de cada padrão observado seguido do código ICAP/BAC e o respectivo título.
8. O VI BCA/HEp-2 discutiu a classificação de padrões complexos anteriormente designados como padrões mistos no III BCA/HEp-2. Foi sugerido dividir a classificação padrão "pontos nucleares discretos", a classificação para o padrão AC-4a com configuração peculiar de fluorescência sugestiva de anti-SS-A/Autoanticorpos Ro60.
9. Foi indicada a notificação obrigatória do estado da coloração do envelope nuclear.

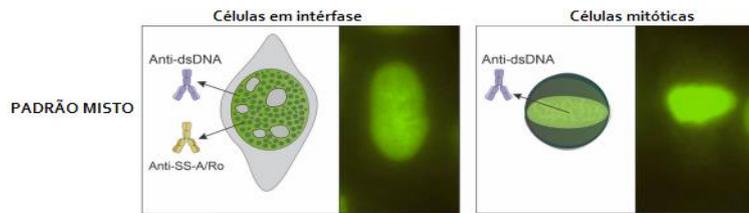
A reatividade dos autoanticorpos não se limita ao reconhecimento de autoantígenos em um único compartimento celular (núcleo, nucléolo, citoplasma ou aparelho mitótico).

Na maioria das situações, os padrões HEp-2 IFA são elementares, ou seja, refletem a coloração de um único autoanticorpo em um único compartimento celular e conservaram características morfológicas básicas que permitem sua identificação de acordo com as diretrizes do ICAP. No entanto, no dia-a-dia existem situações que fogem a esta regra simples e são importantes do ponto de vista clínico:

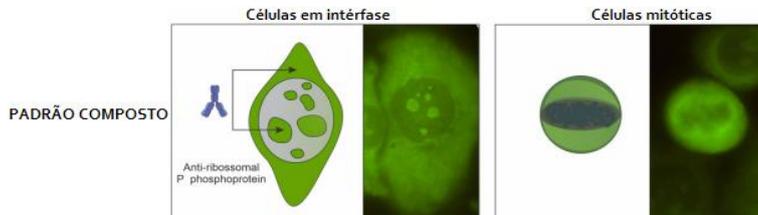


- **Padrões múltiplos:** mais de um autoanticorpo reagindo com diferentes compartimentos celulares. Por exemplo, uma amostra contendo anticorpos anti-SS-A/Ro (produzindo padrão AC-4) e anticentrômero (produzindo padrão AC-3), tendo no laudo a descrição AC-4/AC-3. Outro exemplo de padrões múltiplos é a presença simultânea de anticorpos anti-

Sp100 (resultante do padrão AC-6) com anticorpos anti-mitocôndrias (resultante do padrão AC-21), com laudo AC-6/AC-21.



compartmento celular, por exemplo, padrão nuclear misto.



▪ **Padroes mistos:** mais de um autoanticorpo reagindo com antígenos no mesmo compartimento celular, não sendo possível identificar o padrão de anticorpo correspondente. Para esses casos, o Consenso BCA/HEp-2 recomenda a indicação no laudo das áreas com reatividade e a descrição da fluorescência como um padrão misto no respectivo

▪ **Padrões compostos:** um único autoanticorpo reconhecendo um antígeno em diferentes compartimentos celulares.

Os padrões anteriormente únicos, passam a ser distintos. O VI BCA/HEp-2 recomenda a classificação dos padrões de pontos nucleares discretos em múltiplos pontos nucleares discretos (AC-6) e poucos pontos nucleares discretos (AC-7). Existem pelo menos três alvos antigênicos diferentes relacionados com o padrão de múltiplos pontos nucleares (AC-6).

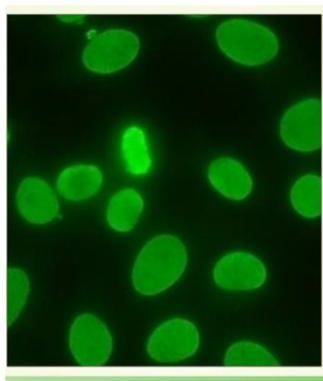
1. **Sp100:** Principal autoantígeno e consiste em uma proteína nuclear de 53 kDa relacionada com a ativação da transcrição celular.
2. **Proteína da leucemia promielocítica (PML):** uma proteína supressora de transformação e crescimento celular, expressa em células de leucemia promielocítica, que co-localiza com Sp-100 em domínios nucleares (pontos), coexistindo em muitos casos no mesmo soro.
3. **Proteína 2 da matriz nuclear de 140 kDa (NXP-2),** previamente identificada como autoantígeno MJ com diversas funções nucleares, incluindo metabolismo do RNA e manutenção da arquitetura nuclear. A NXP-2 recruta e ativa a proteína p53 regulando a senescência celular, e o autoanticorpo contra ela tem sido descrito como um importante marcador sorológico da dermatomiosite juvenil.

Critérios para laudo descritivo

A recomendação é que o relatório indique o nome do padrão seguido do código ICAP, bem como o título, como primeira informação. A partir daí, os padrões de fluorescência em cada compartimento celular devem ser declarados. O compartimento do envelope nuclear deve ser agregado ao relatório de ensaio, além dos demais compartimentos celulares: núcleo, nucléolo, citoplasma, aparelho mitótico e placa metafásica.

O VI BCA/HEp-2 também sugere que o laudo inclua os endereços eletrônicos BAC/HEp-2 e ICAP para consulta de relevância clínica e outras informações úteis (www.hep-2.com.br, www.anapatterns.org).

Como exemplo, segue modelo de laudo para o padrão NUCLEAR HOMOGÊNEO (AC-1).

	<p>FAN HEp-2 - Pesquisa de Anticorpos Anticélula Métodologia: Imunofluorescência Indireta em células HEp-2 (IFI HEp-2)</p>
	<p>Padrão: NUCLEAR HOMOGÊNEO (AC-1) Título: 1:1280</p> <p>Núcleo: positivo Envelope nuclear: negativo Nucléolo: não visível Citoplasma: negativo Aparelho mitótico: negativo Placa metafásica: positiva</p> <p>Observação: Para informações sobre relevância clínica, consultar as páginas www.hep2.com.br ou www.anapatterns.org</p>

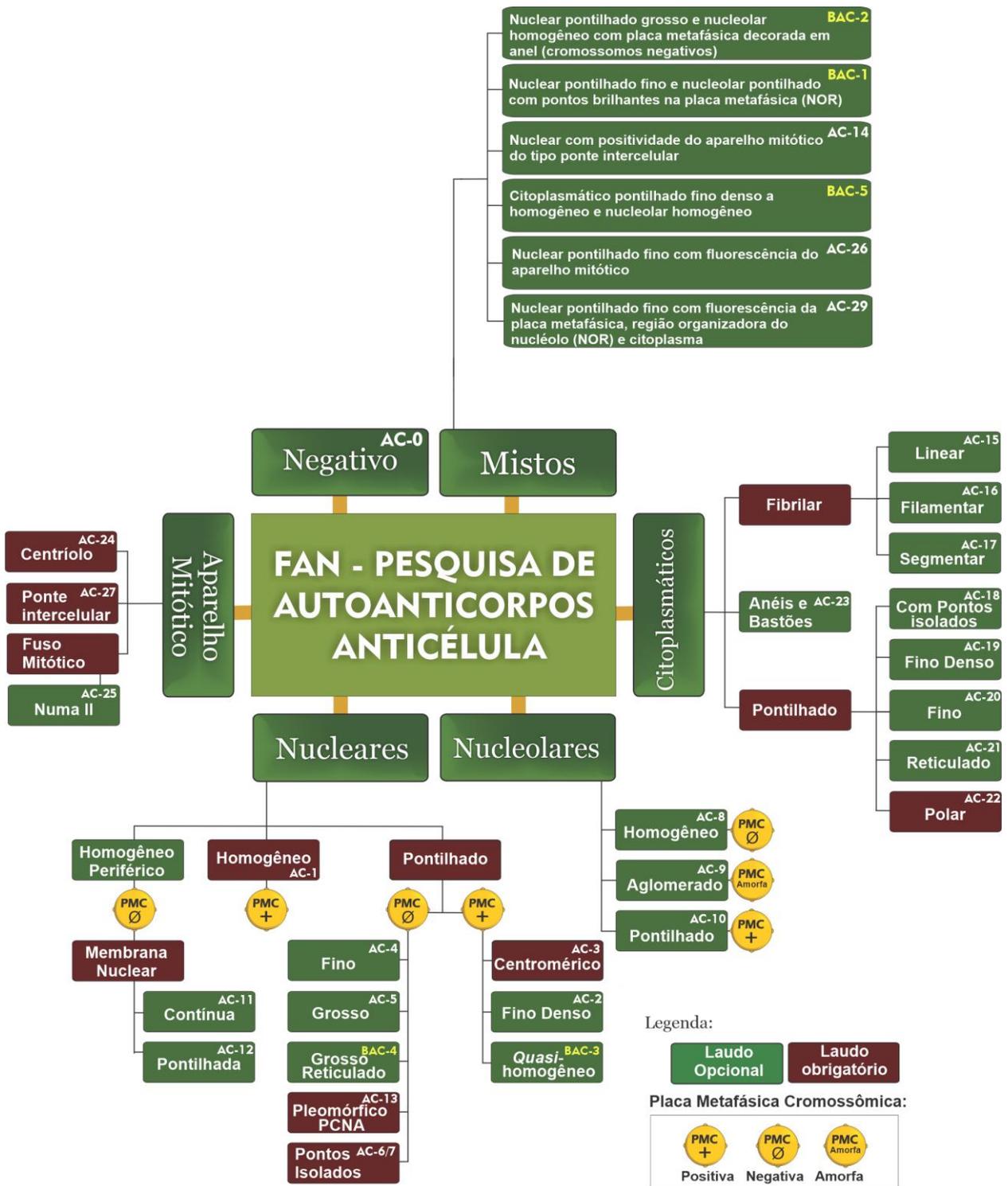
As informações científicas com respectivas referências, poderão ser consultadas pelo médico assistente a partir do link disponível no laudo, na aba Relevância Clínica (<https://www.hep-2.com.br/relevancia-clinica>).

Assessoria Científica – Lab Rede

Referências:

1. Cruvinel, W.M., Andrade, L.E.C., Dellavance, A. et al. VI Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on HEp-2 cells. *Adv Rheumatol* 62, 34 (2022). <https://doi.org/10.1186/s42358-022-00266-z>
2. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre J, et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):1. doi:10.1007/s13317-016-0075-0

ÁRVORES DE CLASSIFICAÇÃO



Fonte: Consenso Brasileiro de Autoanticorpos - Árvores de classificação, disponível em <https://www.hep-2.com.br/arvores-de-classificacao>