



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**WILSON DA COSTA VELOSO NETO**

**LIMITES E DESAFIOS NA CARACTERIZAÇÃO E  
INTERPRETAÇÃO DOS PADRÕES NUCLEARES AC-4 (A e B), AC-5 e  
BAC-4.**

**Goiânia – Goiás**

**2024**

**WILSON DA COSTA VELOSO NETO**

**LIMITES E DESAFIOS NA CARACTERIZAÇÃO E  
INTERPRETAÇÃO DOS PADRÕES NUCLEARES AC-4 (A e B), AC-5 e  
BAC-4.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado o para curso de Medicina da Escola de Ciências Médicas e da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Orientador: Prof. Dr. Wilson de Melo Cruvinel

**Goiânia**

**2024**

## SUMÁRIO

### 1. RESUMO / ABSTRACT

### 2. REFERENCIAL TEÓRICO

- A célula HEp-2 e a avaliação de autoanticorpos, características morfológicas e relevância do ensaio
- Os Consensos Brasileiros e Internacional
- Limites e desafios na caracterização dos padrões de FAN HEp-2
- Padrão nuclear pontilhado fino (AC-4)
- Subclassificação do padrão nuclear pontilhado fino (AC-4a e AC4b)
- Padrão nuclear pontilhado grosso (AC-5)
- Padrão nuclear pontilhado grosso reticulado (BAC-4)
- Dificuldades, limites e desafios caracterização dos padrões nucleares pontilhados com placa negativa

### 3. METODOLOGIA DA PESQUISA

### 4. CONTEXTUALIZAÇÃO E CONSIDERAÇÕES

- 4.1 Padrão nuclear pontilhado fino (AC-4)
- 4.2 Padrão nuclear pontilhado fino de pontos distintos (AC-4a)
- 4.3 Padrão nuclear pontilhado fino simples (AC-4b)
- 4.4 Padrão nuclear pontilhado grosso (AC-5)
- 4.5 Padrão nuclear pontilhado grosso reticulado (BAC-4)

### 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 1. RESUMO

A técnica de imunofluorescência indireta (IFI) é amplamente utilizada para a detecção de autoanticorpos no soro humano. Caracteriza-se por sua alta sensibilidade, permitindo tanto a estimativa da concentração de autoanticorpos, por meio da intensidade de fluorescência, quanto a identificação de padrões com relevância clínica. Sob recomendação do Colégio Americano de Reumatologia, os testes de IFI são empregados na investigação de doenças autoimunes, com diretrizes específicas para sua execução e interpretação estabelecidas pelo Consenso Brasileiro de Autoanticorpos (CBA) e pelo International Consensus on ANA Patterns (ICAP).

Apesar de sua positividade poder ser observada em indivíduos sem manifestações clínicas, a solicitação do teste deve estar fundamentada em um raciocínio clínico adequado. Além disso, outros aspectos técnicos e clínicos devem ser considerados para evitar interpretações equivocadas. Em 2021, o ICAP avançou na subclassificação do padrão nuclear pontilhado fino (AC-4), dividindo-o nos subgrupos AC-4a e AC-4b, posteriormente incorporados ao consenso brasileiro em 2022. No contexto laboratorial, a distinção entre os padrões AC-4, AC-5 e BAC-4 sempre foi desafiadora, considerando sua relativa prevalência e possível associação com condições clínicas significativas.

Neste cenário, o presente trabalho, por meio de uma revisão narrativa focada em publicações que discutem os padrões celulares mencionados e suas variações, objetivou revisar as características morfológicas dos padrões pontilhados com placa negativa, sua relevância clínica e suas identidades imunológicas. O intuito é fornecer subsídios para análises mais precisas pelos laboratórios clínicos e para uma interpretação mais fundamentada desses achados pelo médico assistente.

**Palavras-chave:** Autoanticorpos, Doenças autoimunes, Imunofluorescência indireta.

## ABSTRACT

The indirect immunofluorescence (IIF) technique is widely used for detecting autoantibodies in human serum. It is characterized by its high sensitivity, enabling the estimation of autoantibody concentration through fluorescence intensity and the identification of patterns with clinical relevance. Recommended by the American College of Rheumatology, IIF tests are employed in the investigation of autoimmune diseases, with specific guidelines for their performance and interpretation provided by the Brazilian Consensus on Autoantibodies (CBA) and the International Consensus on ANA Patterns (ICAP).

Although test positivity can occur in individuals without clinical manifestations, its request must be based on appropriate clinical reasoning. Furthermore, other technical and clinical aspects must be considered to avoid misinterpretation. In 2021, the ICAP advanced the subclassification of the fine speckled nuclear pattern (AC-4), dividing it into subgroups AC-4a and AC-4b, which were subsequently incorporated into the Brazilian consensus in 2022. In the laboratory setting, distinguishing AC-4 from AC-5 and BAC-4 patterns has long been challenging, given their relative prevalence and potential association with significant clinical conditions.

In this context, the present study, through a narrative review focusing on publications addressing the above-mentioned cellular patterns and their variations, aimed to review the morphological characteristics of speckled patterns with negative staining, their clinical relevance, and their immunological identities. The goal is to provide support for more accurate analyses by clinical laboratories and more informed interpretation of these findings by attending physicians.

**Palavras-chave:** Autoantibodies, Autoimmune diseases, Indirect Immunofluorescent assay

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

Os estudos sobre autoanticorpos tiveram como base a observação da Célula LE por Hargraves na década de 40, e desde então as técnicas de avaliação de autoanticorpos vem sendo aprimoradas para a efetiva interpretação desses marcadores no auxílio diagnóstico de doenças autoimunes. Nesse processo grande ênfase foi dada à metodologia de imunofluorescência indireta, adaptada por Friou e colaboradores e tomada como padrão de referência para a análise desses marcadores há mais de 5 décadas (**FRIOU et al., 1958; TAN et al., 1997; DELLAVANCE et al., 2001**).

Diferentes substratos foram utilizados para a observação desses marcadores celulares até chegarmos na utilização de células humanas que passaram por um árduo processo de aprimoramento, obtendo como produto as células de carcinoma laríngeo humano (células HEp-2), introduzidas na década de 80 e que permanecem em uso até os dias atuais (**DELLAVANCE et al., 2001**). O sucesso da utilização desse substrato advém das suas vantagens operacionais, tais como a presença de autoantígenos incomuns a outros tecidos anteriormente testados, expressam todas as fases do ciclo celular - fato que possibilita a observação dos autoantígenos nos diferentes compartimentos celulares o que gera os diferentes padrões utilizados na classificação, relação núcleo/citoplasma em favor do núcleo o que facilita a observação das estruturas nucleares que são mais frequentemente reconhecidas, possuem multiplicidade de nucléolos o que permite a identificação de padrões nucleolares, além de serem dotadas de uma riqueza de fibrilas e organelas citoplasmáticas distintas, permitindo a caracterização de componentes citoplasmáticos e do aparelho mitótico. (**DELLAVANCE et al., 2001; CRUVINEL et al., 2019**).

A pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 por IFI (imunofluorescência indireta) apresenta importância clínica, pois auxilia na investigação de doenças reumáticas autoimunes direcionando a investigação clínica e, portanto, repercutindo no prognóstico do paciente (**DELLAVANCE, 2003**). Entretanto, as solicitações de exames voltados à identificação desses padrões devem ser coerentes, haja vista a possibilidade de resultado positivo em indivíduos sem repercussões clínicas, logo, saudáveis, o que incorre em desconforto com

possibilidade de direcionamentos errôneos e dubiedades nas condutas médicas. Por outro lado, quando o teste é aplicado de modo certo, auxilia no raciocínio clínico e no manejo da doença e até mesmo no preenchimento dos critérios diagnósticos. Por outro lado, a solicitação fora de contexto clínico prejudica a investigação (**DELLAVANCE, 2003; PETRI et al., 2012; TONUTTI et al., 2016; DAMOISEAUX et al., 2019**).

Como destacado, o teste é utilizado amplamente como segmento ou diagnóstico para algumas doenças reumáticas, como a doença mista do tecido conjuntivo, o lúpus eritematoso sistêmico, a síndrome de Sjögren, a esclerodermia, a artrite reumatoide, entre outras. Entretanto, limitações acerca da variabilidade e complexidade do teste são perceptíveis em virtude de vários aspectos como heterogeneidades entre os serviços que realizam o ensaio em âmbito nacional e internacional, limitações técnicas, limitações na interpretação, entre outras questões (**MERONI et al., 2013; CHAN et al., 2015; SILVA et al., 2017**). Diante do grande desafio que é a implementação e adoção de normativas nacionais e internacionais pelos laboratórios, por exemplo fatores associados à diluição da amostra, titulação, variabilidade de equipamentos, adoção de controle de qualidade, expertise dos examinadores na caracterização dos achados, interpretação acurada do teste por parte dos clínicos estão entre os principais responsáveis pelo prejuízo na potencialização do ensaio (**MERONI et al., 2013; CHAN et al., 2015; SILVA et al., 2017**).

Em âmbito nacional, medidas para padronização dos laudos de FAN HEp-2 foram adotadas no ano de 2000, quando foi realizado o I Consenso Brasileiro para padronização dos Laudos de FAN HEp-2, sendo a primeira iniciativa mundial para estabelecer recomendações técnicas da leitura das lâminas, diluição de triagem e principalmente a padronização de uma nomenclatura nacional além da adoção de critérios morfológicos para leitura das lâminas (**DELLAVANCE et al., 2001**). Esse processo de padronização vem sendo sucessivamente aprimorado pela realização de outros consensos (**DELLAVANCE et al., 2001; DELLAVANCE et al., 2003; FRANCESCANTONIO et al., 2009; FRANCESCANTONIO et al., 2014; CRUVINEL et al., 2019, CRUVINEL et al., 2022**). As demais edições tiveram como princípio problemas associados ao teste de IFI/HEp-2, como as atualizações de

diluição de triagem, identificação de novos padrões, correlações clínicas, recomendações técnicas, controle de qualidade, observações quanto ao laudo e posicionamento sobre a utilização de metodologias alternativas (**DELLAVANCE, 2002, 2003, 2009; FRANCESCANTONIO et al., 2014; CRUVINEL et al., 2019, CRUVINEL et al., 2022**).

Somado a isso tivemos nos últimos consensos as atualizações mais recentes que implementam as discussões performadas acerca da adoção das recomendações do ICAP – *International Consensus on ANA Patterns*, que definiu diretrizes internacionais para a padronização (**Chan et al., 2015**), discutidas e recomendadas no V e VI Consenso Nacional (**CRUVINEL et al., 2019, 2022**).

Fatores como a ausência de uma nomenclature global uniforme foram tratados a partir da adoção do I ICAP (2015), além de outras questões relevantes sobre o uso do teste em âmbito mundial (**CHAN et al., 2015**). O ICAP iniciou em 2014 o processo de padronização global da IFI/HEp-2, tendo como primeira ação a instituição de uma plataforma de acesso internacional com a classificação, identificação dos padrões por código internacional, detalhamento das características morfológicas, relevâncias clínicas e recomendações sobre aspectos técnicos (**CHAN et al., 2015; DAMOISEAUX et al., 2016; VON MÜHLEN et al., 2021**)

O conjunto de padrões pontilhados com placa metafásica cromossômica negativa, que inclui AC-4A, AC-4B, AC-5 e BAC-4, tem tomado destaque em meio ao cenário da IFA /HEp-2, em especial pela sua complexidade de detecção e diferenciação entre os diferentes membros desse grupo. Tendo como base a relevância clínica desses padrões, a sua distinção se torna de suma importância para a adequada orientação e o manejo clínico, sendo de responsabilidade do laboratório distinguir e classificar sempre que possível os diferentes padrões (**DAMOISEAUX et al., 2019**).

Com base em um processo contínuo de aprimoração, o ICAP, em 2021 introduziu a subclassificação do padrão nuclear pontilhado fino (AC-4), padrão observado em lâmina cuja descrição está embasada na presença de pequenas granulações finas em todo o nucleoplasma, normalmente sem nucléolos corados, com reatividade para os autoanticorpos anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti- Mi-2, anti-TIFF1y, anti- TIF1B e anti-KU, que podem ser usados como critérios para o diagnóstico de doenças reumáticas como o Lúpus eritematoso sistêmico e a Doença

de Sjögren (**CHAN et al., 2022**). Dentro do grupo AC-4 tanto o ICAP quando o CBA introduziu a divisão em dois subgrupos distintos sendo o AC-4A, com alta reatividade para os autoanticorpos anti-SS-A/Ro, além do padrão AC-4B, que possui baixa evidência clínica (**CRUVINEL et al., 2022**). A publicação relativa à subclassificação do padrão AC-4 em A ou B pelo ICAP está disponível como nota na página oficial e permanente do Consenso internacional: [www.anapatterns.org](http://www.anapatterns.org).

Ainda no grupo dos padrões pontilhados com placa negativa, temos o padrão AC-5, definido como nuclear grosso pontilhado, que na microscopia evidencia-se por um padrão pontilhado grosseiro em todo o nucleoplasma, com nucléolos normalmente não corados, tendo forte associação com os antígenos hnRNP, U1RNP, Sm, RNA polimerase presentes em graus variados nas Doenças Reumáticas Autoimunes Sistêmicas (SARD) como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), a esclerose sistêmica (ES), entre outras doenças reumáticas (**DAMOISEAUX et al., 2019**).

Outro padrão também observado nesse conjunto é o BAC-4 (nuclear pontilhado grosso reticulado), observado em microscopia como um pontilhado organizado em um conjunto de domínios nucleares irregulares e esparsos com uma rede de baixa fluorescência. Suas principais associações antigênicas estão abarcadas pelo hnRNA e por proteínas da matriz nuclear, podendo estar associado com doença reumática ou com certa variedade de enfermidades de ordem não autoimune, sendo, portanto, de fraca evidência (**CRUVINEL et al., 2019**).

Esse padrão foi reconhecido pelo CBA pelo código transitório BAC4 (Brazilian Anti-cell Antibodies) enquanto não há codificação pelo ICAP (**CRUVINEL et al., 2019**).

Em ambiente laboratorial, a distinção entre os membros do grupo de padrões pontilhados com placa metafásica cromossômica negativa houve um aumento significativo na dificuldade de caracterização entre os principais padrões AC-4 e o AC-5, considerando ainda as suas subclassificações (**CHAN et al., 2022; CRUVINEL et al., 2022**). Mesmo com o estabelecimento de recomendações pelos consensos e a adoção majoritária destas diretrizes pela maioria dos laboratórios, temos indícios de certa limitação nas identificações desses padrões (**SILVA et al., 2017**).

As solicitações de IFA/HEp-2 vem se tornando progressivamente rotineiras entre diversas especialidades, até mesmo entre os clínicos gerais (**SANTOS et al., 2022**). Entretanto, vale ressaltar que a indicação do teste requer domínio e coerência

em sua solicitação, uma vez que a presença de resultados positivos em pacientes sem repercussões clínicas gera prejuízos. Entre os especialistas, os reumatologistas constituem o grupo com maior número de solicitações positivas e com maior associação clínica. Contudo, em estudo recente de Santos e colaboradores a quem mais solicitou o teste foram os clínicos gerais, seguidos dos dermatologistas, ginecologistas e na quarta posição os reumatologistas (**SANTOS et al., 2022**).

### 3. METODOLOGIA DA PESQUISA

O presente estudo teve como finalidade a realização de uma revisão integrativa de literatura. Para o levantamento de dados foram utilizadas diversas plataformas de pesquisa bibliográfica, sendo a principal o PubMed, além de toda a literatura dos Consensos Brasileiro e Internacional. Foram selecionados artigos em inglês com informações relevantes sobre os padrões de autoanticorpos analisados incluindo o AC-4a (padrão nuclear pontilhado fino de pontos distintos), o AC-4b (padrão nuclear pontilhado fino simples), o AC-5 (padrão nuclear pontilhado grosso) e o BAC-4 (padrão nuclear grosseiro reticular). Os artigos foram escolhidos pelos próprios autores do estudo, de acordo com a relevância e contribuições na caracterização dos 4 padrões, destacando seus principais aspectos.

Não foi necessário a submissão do pré-projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa uma vez que o estudo foi baseado em levantamento bibliográfico, não abordando direta ou indiretamente seres humanos. No âmbito dos aspectos morfológicos dos padrões foram elaboradas figuras e representações esquemáticas a fim de comparar os aspectos morfológicos dos 4 padrões a fim de facilitar a caracterização entre os analistas.

## 4. CONTEXTUALIZAÇÃO E CONSIDERAÇÕES

### 4.1 Padrão nuclear pontilhado fino (AC-4)

O padrão nuclear pontilhado fino (AC-4) é identificado em exames de imunofluorescência indireta (IFI) e caracteriza-se por uma distribuição pontilhada fina na região nuclear. Ele é frequentemente associado a doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a síndrome de Sjögren ((**DELLAVANCE et al., 2013**; **CHAN et al., 2015**). Os autoanticorpos mais comumente relacionados a esse padrão incluem anti-SS-A/Ro, SS-B/La, Mi-2, TIF1 $\gamma$ , TIF1 $\beta$  e Ku (**FRITZLER et al., 2021**). Estudos recentes destacaram a possibilidade de divisão desse padrão em dois subgrupos com implicações clínicas específicas desses autoanticorpos, levando à subdivisão do padrão AC-4 em duas variantes principais: AC-4a e AC-4b (**CHAN et al., 2022**).

### 4.2 Padrão nuclear pontilhado fino de pontos distintos (AC-4a)

O padrão AC-4a está predominantemente associado ao autoanticorpo anti-SS-A/Ro60, um marcador sorológico de relevância no diagnóstico de doenças autoimunes (**DELLAVANCE et al., 2013**). Sua presença em exames de IFI pode estar associada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) e à síndrome de Sjögren (**CHAN et al., 2015**). Pacientes com esse padrão frequentemente apresentam manifestações como artralgia, xerostomia e xerofalmia, características da síndrome de Sjögren, além das diversas alterações que podem se manifestar no LES (**DELLAVANCE et al., 2013**). A identificação do padrão AC-4a em exames laboratoriais desperta o clínico para essas possibilidades, auxiliando na investigação (**CHAN et al., 2015**).

### 4.3 Padrão nuclear pontilhado fino simples (AC-4b)

O padrão AC-4b é caracterizado por autoanticorpos como Mi-2, TIF1 $\gamma$  e Ku, que podem estar associados a doenças autoimunes (CONRAD et al., 2015). Contudo, diferentemente do AC-4a, este padrão pode também ser observado em indivíduos assintomáticos com fator antinuclear (FAN) positivo (**FONSECA et al., 2019**).

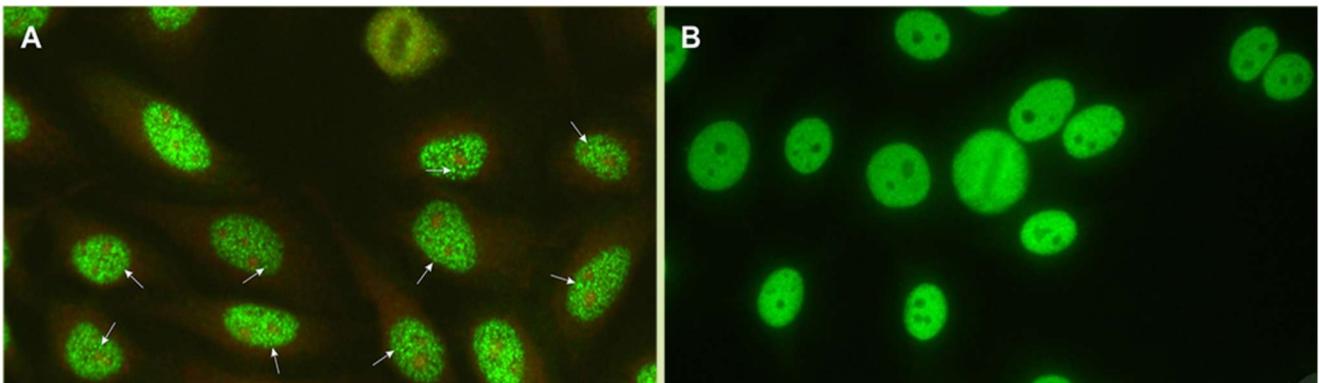
Os autoanticorpos possuem relevância clínica significativa na identificação e no manejo de diferentes doenças autoimunes sistêmicas. Os anticorpos anti-SS-A/Ro (Ro60) e anti-SS-B/La são essenciais nos critérios de classificação para síndrome de Sjögren (SjS) e estão associados a lúpus eritematoso sistêmico (LES), lúpus cutâneo subagudo, lúpus neonatal e

bloqueio cardíaco congênito, sendo recomendados em testes de seguimento quando há suspeita clínica dessas condições **(RIBEIRO et al., 2018)**.

Já os autoanticorpos Mi-2 e TIF1 $\gamma$  estão ligados à dermatomiosite (DM), com o TIF1 $\gamma$  frequentemente associado a malignidades em pacientes idosos (MILLER et al., 2020). O anticorpo Ku, por sua vez, está implicado em síndromes de sobreposição, como a síndrome de sobreposição esclerodermia-doença muscular inflamatória (SSc-AIM) **(CRUVINEL et al., 2019)**.

Esses autoanticorpos são cruciais para o diagnóstico e acompanhamento, apesar de algumas vezes serem indetectáveis em triagens iniciais de imunofluorescência em células HEp-2, exigindo exames imunológicos específicos para confirmação **(CONRAD et al., 2015; FONSECA et al., 2019)**.

Essas distinções entre os padrões AC-4a e AC-4b ampliam a compreensão da heterogeneidade dos autoanticorpos e suas implicações clínicas, contribuindo para a avaliação diagnóstica e o manejo de pacientes com doenças autoimunes ou em situações de risco **(RIBEIRO et al., 2018)**.



**Figura 01 – Padrões AC-4a (A) e AC4b (B), disponível no site oficial do ICAP.**

Imunofluorescência indireta em células HEp-2 destacando a granulação (pontilhado) que distingue os dois padrões, AC4-a à direita e AC-4b a esquerda. Os nucléolos podem ser corados ou não. Células mitóticas (metáfase, anáfase e telófase) têm a massa de cromatina não corada. (A) Soro de referência IUIS/ASC para anti-SS-A/Ro IS2105 diluído 1:160 exibindo o padrão nuclear pontilhado fino de pontos distintos - AC-4a (setas, pequenas indicam os pontos nucleares discretos); (B) Soro Humana sem reatividade a SS-A/Ro, diluído 1/160, exibindo o padrão nuclear pontilhado fino (plain) (AC-4b) sem o pontilhado característico. Lâmina Inova HEp-2. Ampliação x400. **Fonte: WWW.ANAPATTERNS.ORG**

#### 4.4 Padrão nuclear pontilhado grosso (AC-5)

O padrão AC-5 é caracterizado por uma granulação grossa e densa no núcleo, comumente encontrado em IFI e associado a autoanticorpos como Anti-hnRNP, U1RNP, Sm e RNA polimerase III. Esse padrão é particularmente relevante em condições autoimunes como o LES, a esclerose sistêmica e a doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). Estudos sugerem que a presença de U1RNP e Sm estão associadas a fenótipos clínicos específicos no LES e DMTC, com manifestações que podem incluir acometimento articular, dermatológico e comprometimento pulmonar. O anticorpo anti-U1RNP também é crucial no diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo (MCTD) e em síndromes de sobreposição, como SSc-AIM (TAN et al., 2018). Em casos de suspeita de esclerodermia (SSc), a pesquisa de anticorpos anti-RNAPol III é essencial, pois eles estão incluídos nos critérios de classificação para SSc. Adicionalmente, os anticorpos anti-Ku são úteis na avaliação de síndromes de sobreposição, como SSc-AIM, sendo frequentemente detectados em ensaios imunológicos específicos (DAMOISEAUX et al., 2019).

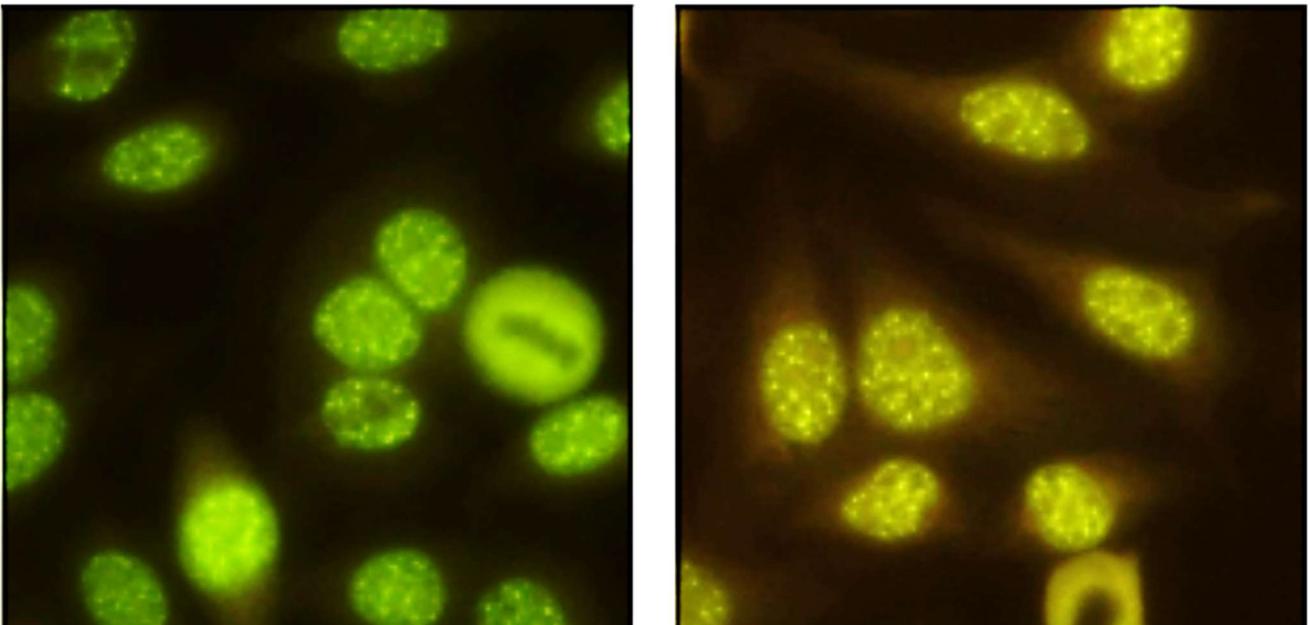
Esses autoanticorpos não apenas auxiliam no diagnóstico, mas também na estratificação prognóstica e no acompanhamento clínico de pacientes com SARD e condições reumatológicas relacionadas.



**Figura 2. Características do padrão AC-5.** Observação do padrão em IFI HEP-2 demonstrando granulação grosseira em todo o nucleoplasma. Os nucléolos podem ser corados ou não. Células mitóticas (metáfase, anáfase e telófase) têm a placa metafásica não corada. **Fonte: WWW.ANAPATTERNS.ORG**

#### 4.5 Padrão nuclear pontilhado grosso regiculado (BAC-4)

O padrão BAC-4, caracterizado por domínios nucleares de forma irregular (1-3 $\mu$ m) esparsos e interconectados por uma frouxa rede de fluorescência mais fraca, tem como alvos antígenicos RNA nucleares heterogêneos RNA (hnRNA) e proteínas da matriz nuclear. É menos comum em relação aos padrões AC-4 e AC-5. Embora possa ser observado em DRAI, mais frequentemente são encontrados em uma grande variedade de enfermidades de natureza não autoimune. Em si, este padrão representa fraca evidência de autoimunidade sistêmica; entretanto, deve-se investigar DRAI de acordo com a apresentação clínica de cada paciente (CRUVINEL et al., 2019).



**Figura 3. Características do padrão nuclear pontilhado grosso reticulado (BAC-4).** Observação do padrão em IFI HEP-2 demonstrando granulação grosseira em aglomerados

em todo o nucleoplasma com domínios nucleares de forma irregular esparsos e interconectados por uma frouxa rede de fluorescência mais fraca. Os nucléolos podem ser corados ou não. Células mitóticas (metáfase, anáfase e telófase) têm a placa metafásica não corada. **Fonte: WWW.HEP-2.COM.BR)**

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo revisou os aspectos morfológicos, a identidade imunológica e as relevâncias clínicas dos padrões nucleares AC-4a, AC-4b, AC-5 e BAC-4, destacando suas implicações na investigação e diagnóstico de doenças autoimunes. Apesar das diferenças em suas associações clínicas, esses padrões apresentam sobreposições morfológicas que podem gerar desafios para analistas laboratoriais e clínicos, comprometendo a precisão da investigação diagnóstica.

O padrão AC-4a, caracterizado por uma miríade discreta pontilhada, está fortemente associado ao anticorpo anti-SS-A/Ro60, sendo relevante em condições como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren. O AC-4b, identificado como simples pontilhado fino, inclui anticorpos como Mi-2, TIF-1γ e Ku, sendo um padrão mais relatado em indivíduos saudáveis comparado ao AC-4a. O AC-5, por sua vez, está relacionado a anticorpos anti-Sm e anti-U1RNP, comumente observados em doenças como lúpus e DMTC. Já o padrão BAC-4, menos frequente, caracterizado por domínios nucleares de forma irregular, associa-

se a hnRNA e proteínas da matriz nuclear, sendo detectado tanto em doenças autoimunes quanto em condições não autoimunes.

A identificação precisa desses padrões é essencial para auxiliar coerentemente o diagnóstico das doenças autoimunes. Importante destacar que a classificação em AC-4a e AC-4b está em estudo pelo ICAP podendo receber codificação alfanumérica a depender da publicação da sétima reunião do Consenso Internacional.

## 5. REFERÊNCIAS

- CHAN, E. K. L. et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns (ICAP) 2014-2015. *Frontiers in Immunology*, v. 6, n. JUL, 2015.
- CHAN, E. K. L. et al. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021-The 6th Workshop and Current Perspectives. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, v. 7, n. 1, p. 322–330, 5 jan. 2022.
- CRUVINEL, W. D. M. et al. V Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on HEp-2 cells. *Advances in Rheumatology*, v. 59, n. 1, 3 jul. 2019.
- CRUVINEL, W. DE M. et al. VI Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on HEp-2 cells. *Advances in Rheumatology*, v. 62, n. 1, 1 dez. 2022.
- DAMOISEAUX, J. et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Autoimmunity Highlights*, v. 7, n. 1, p. 1–8, 1 dez. 2016.
- DAMOISEAUX, J. et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Annals of the Rheumatic Diseases*, BMJ Publishing Group, 1 jul. 2019.
- DELLAVANCE, A. et al. I Consenso Nacional para Padronização dos Laudos de FAN HEp-2. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 38, n. 3, p. 207-216, 2002.

- DELLAVANCE, A. et al. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2: Definitions for standardization of autoantibody testing against the nucleus (ANA HEp-2), nucleolus, cytoplasm and mitotic apparatus, as well as its clinical associations. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 43, n. 3, p. 129-140, 2003.
- DELLAVANCE, A. et al. Autoantibodies to 60kDa SS-A/Ro yield a specific nuclear myriad discrete fine speckled immunofluorescence pattern. *Journal of Immunological Methods*, v. 390, n. 1–2, p. 35–40, 30 abr. 2013.
- DELLAVANCE, A. et al. 3o Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN): recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. [s.l: s.n.].
- FRANCESCANTONIO, P. L. C. et al. IV Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 54, n. 1, p. 44–50, 2014.
- LUIZ CARVALHO FRANCESCANTONIO, P. et al. III Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEp-2: perspectiva histórica, controle de qualidade e associações clínicas. [s.l: s.n.].
- MERONI, P. L. et al. Antinuclear antibody test: When to order? *American Journal of Medicine*, out. 2013.
- PETRI, M. et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, v. 64, n. 8, p. 2677–2686, ago. 2012.
- SANTOS, W. F. S. et al. The influence of demography and referral medical specialty on the detection of autoantibodies to HEp-2 cells in a large sample of patients. *Advances in Rheumatology*, v. 62, n. 1, 1 dez. 2022.
- SILVA, G. G. et al. Implementation of the ANA HEp-2 consensus guidelines in Brazilian clinical laboratories. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 53, n. 6, p. 368–376, 1 nov. 2017.
- TAN, E. M. et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis and Rheumatism*, v. 40, n. 9, p. 1601-1611, 1997.
- TONUTTI, E. et al. The ANA-reflex test as a model for improving clinical appropriateness in autoimmune diagnostics. *Autoimmunity Highlights*, v. 7, n. 1, 1 dez. 2016.
- VON MÜHLEN, C. A. et al. How to report the antinuclear antibodies (anti-cell antibodies) test on HEp-2 cells: guidelines from the ICAP initiative. *Immunologic Research*, v. 69, n. 6, p. 594–608, 1 dez. 2021.
- CONRAD, K.; SCHOSSLER, W.; HIEPE, F. *Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: A diagnostic reference*. 3. ed. Heidelberg: Springer, 2015.
- FONSECA, B. et al. Characterization of nuclear patterns in HEp-2 cells and their clinical significance. *Journal of Autoimmunity*, v. 94, p. 42-55, 2019.

MILLER, F. W. et al. Current and emerging trends in myositis-specific autoantibodies. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 16, n. 1, p. 50-62, 2020.

RIBEIRO, A. L. et al. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome and lupus: diagnostic relevance and utility. *Clinical Rheumatology*, v. 37, n. 4, p. 1005-1017, 2018.

CRUVINEL, W. M. et al. Overlap syndromes and their diagnostic complexities: a focus on scleroderma and myositis. *Rheumatology International*, v. 39, p. 1451-1460, 2019.

FRITZLER, M. J. et al. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021: Introducing the consensus on autoantibody patterns. *Autoimmunity Reviews*, v. 20, n. 6, p. 1029-1039, 2021.