

LUPUS BAND TEST: Valor Diagnóstico no Lupus Eritematoso Disseminado

M. FERNANDA CARVALHO, R. ADOLFO COELHO

Laboratório de Morfologia Renal do Serviço de Nefrologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

Por imunofluorescência (IMF) directa, pesquisamos a presença de imunoglobulinas e factores do complemento na transição dermo-epidérmica (TDE) de espécimes de pele de 210 doentes divididos por três grupos: A — 134 doentes sem doença lúpica; B — 54 doentes com doença lúpica; C — 22 doentes com lupus discóide. Vinte e dois doentes do grupo B foram submetidos a biópsia renal; destes 20 tiveram o teste positivo e os dados sugerem que há uma correlação positiva entre a intensidade das imunoglobulinas e factores do complemento depositados na TDE e as biópsias renais que apresentam lesões de maior gravidade. Os outros 32 doentes do grupo B não fizeram biópsia renal; nestes os dados sugerem que o estudo simultâneo do sedimento urinário e do band test (BT) pode ser de grande valor na previsão daqueles doentes com maiores probabilidades de terem ou virem a desenvolver lesões renais mais graves. Os nossos resultados revelam uma alta especificidade (85,8%) e sensibilidade (87%). O teste mantém-se positivo em grande número de casos mesmo após terapêutica com corticosteróides ou imunossuppressores. É muito útil no diagnóstico da doença lúpica, em especial nos doentes nos quais temos forte sugestão de se tratar de um lupus mas que não perfazem os critérios até agora estabelecidos pela ARA.

SUMMARY

Lupus band test. Diagnostic value in systemic lupus

By direct immunofluorescence, deposits of immunoglobulins and complement were investigated at the dermal epidermal junction in skin specimens from 210 patients divided into three groups: A — 134 patients without lupus; B — 54 patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE); C — 22 patients with Discoid Lupus Erythematosus. Twenty two patients from group B were submitted to renal biopsy; 20 of these demonstrated a positive lupus band test and data suggested a positive correlation between the intensity of immunoglobulin and complement deposition at the dermal epidermal junction with more severe renal involvement. The other 32 patients were not submitted to renal biopsy; in sediment and band test, may be of value in the prevision of patients with higher probability of developing more serious renal lesions. Our results revealed a high specificity (85,5%) and sensivity (87%). Test positivity was uninfluenced by steroid and immunosuppressive therapy. The test appears to be of great interest for use on all patients who fail to meet the criteria for the diagnosis of SLE but whose condition suggest such a diagnosis.

INTRODUÇÃO

O lupus eritematoso disseminado (LED) é uma doença inflamatória crónica que atinge múltiplos órgãos e estruturas e pode manifestar-se por uma grande variedade de sintomas. Apesar de não haver um teste único capaz de dar um diagnóstico seguro desta doença tão polimorfa, poder-se-ia pensar que se possuem critérios suficientes capazes de abranger e diagnosticar todos os casos de lupus, dada a grande quantidade de sintomas, sinais clínicos e testes laboratoriais conhecidos. Isto porém não é verdade e alguns doentes escapam, nas mais variadas fases da doença, aos critérios estabelecidos pela Associação Americana de Reumatologia (ARA)¹.

Idealmente os testes laboratoriais para o diagnóstico de lupus não deveriam depender da actividade ou duração da doença, deveriam ser altamente específicos, e, capazes de detectar casos que viessem a desenvolver doença renal, a maior causa de morte no lupus, e serem de execução possível na maioria dos laboratórios de imunologia clínica. Por si só nenhum dos testes actualmente disponíveis consegue preencher estes quatro requisitos².

A descoberta da *célula LE* por Hargraves em 1948³, foi um enorme avanço na possibilidade do diagnóstico desta doença, de tal forma que a revisão dos critérios da ARA — 1982⁴ o mantém em primeiro lugar dentro da gama de testes imunológicos. No entanto, é negativo nalguns casos de LED^{2,5} e por vezes positivo noutras doenças como artrite reumatóide, esclerodermia² ou doenças hepáticas activas. Além do anticorpo que está na base do fenómeno LE, outros anticorpos antinucleares (ANA) são usados para o diagnóstico da doença lúpica; a pesquisa de outros (ANA) por imunofluorescência detecta uma grande variedade de anticorpos para diferentes antígenos nucleares, sendo positivo na maioria dos doentes lúpicos, mas sendo também positivo noutras doenças⁵ e negativo nalguns casos de lupus⁶. Deve realçar-se a importância do conhecimento dos substratos para a execução dos ANA pois a existência em maior ou menor quantidade dos diferentes antígenos nucleares nos vários substratos, assim como alguns pormenores técnicos são muito importantes na interpretação dos resultados⁷. Dentro dos anticorpos antinucleares os anticorpos anti-DNA são muito característicos.

O teste que usa *Crithidia Kinetoplast* como substrato, que contém DNA-cadeia dupla, é utilizado com bons resultados

na maioria dos laboratórios; os anticorpos assim detectados estão presentes em 60-70% dos doentes com LED⁷. Além dos anteriores, um grande número de outros anticorpos anti-nucleares são conhecidos e podem ser pesquisados, realçamos: anticorpos Anti-Sm, também conhecidos por complexo ENA, de baixa sensibilidade (positivo apenas em 30% dos lúpus) mas muito específicos, não estando até agora descritos noutras doenças do tecido conjuntivo⁷, e os anticorpos anti-SS-A/RO que são positivos noutras doenças imunológicas ocorrendo no entanto com maior frequência no lúpus e com a particularidade de serem positivos em 60% dos doentes lúpicos ANA-negativos com lúpus cutâneo-sub-agudo⁷. A detecção de imunocomplexos circulantes é outro teste que pode ser utilizado, sendo no entanto os resultados discrepantes, consoante o método utilizado de entre os quatro actualmente mais aceites⁸. É bem conhecida a importância do doseamento dos factores de complemento, essencialmente das fracções C3 e C4, no diagnóstico e avaliação do lúpus^{9,10}.

Por fim o *band test* (BT) é outro dos testes imunológicos do qual o médico se pode socorrer para o diagnóstico desta entidade. Definimo-lo com a demonstração da existência de imunoglobulinas, certos factores do complemento ou fibrinogénio ao longo da TDE, quer nas lesões do lúpus discóide e do LED, quer na pele aparentemente sã dos doentes com LED¹¹.

A finalidade deste trabalho é rever a nossa experiência com esta prova, avaliando essencialmente dois pontos: a sensibilidade e especificidade do teste, e a relação com o efeito da terapêutica.

A possível correlação entre a positividade do BT e a actividade da doença a nível renal; uma investigação que pretendemos continuar.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi elaborado no Laboratório de Morfologia Renal do Serviço de Nefrologia do Hospital de Curry Cabral, onde durante os últimos dois anos e meio estudámos por imunofluorescência espécimes de pele de 210 doentes, a maioria dos quais enviados pelos Serviços de Dermatologia, de Medicina Interna e Nefrologia do Hospital de Curry Cabral.

Estes 210 doentes foram divididos em três grupos: A — Sem doença lúpica: diversas dermatoses, collagenoses e vasculites — 134; B — Doença lúpica (obedecendo a quatro critérios da ARA) — 54; C — Lúpus discóide — 22.

No grupo A os espécimes foram obtidos em pele sã/ou pele lesada e 19 tiveram BT positivo. Nos outros 115 o BT foi negativo. Tratava-se de doentes com dermatoses inicialmente mal esclarecidas, para os quais o clínico procurava um diagnóstico. Os diagnósticos dos 19 doentes positivos foram: 6 — penfigóide; 3 — artrite reumatóide; 1 — conectivite mista; 1 — dermatomiosite com alguns dados clínico-laboratoriais sugestivos de lúpus; 1 — morfea; 1 — herpes gestaciones; 6 — vasculites inespecíficas.

Nenhum dos doentes deste grupo (A) revelou um lúpus típico durante o tempo de observação que variou de 6 meses a mais de três anos. Inserimos neste grupo a doente com conectivite mista e o doente com dermatomiosite e alguns sinais de lúpus, dado que não são verdadeiros lúpus; como tiveram um tempo de observação superior a três anos sem doença lúpica ou renal, resolvemos incluí-los no cálculo da especificidade.

No grupo B 54 doentes com lúpus genuíno, os espécimes foram sempre obtidos em pele sã e em alguns casos de pele sã e lesada, a maioria da região deltóidea e um pequeno número da região do punho. Foram incluídos apenas doentes que satisfaziam os critérios da ARA. Apenas um destes doentes não atingia quatro critérios, mas inserimo-lo neste grupo, pois era um doente idoso, apresentando nefrite, hip-

complementémia, ANA +, e BT positivo; na discussão este caso será analisado. Todos os doentes tinham uma bateria de testes imunológicos e bioquímicos: creatinina, ureia, VS, proteína C reactiva, fracções C3 e C4 do complemento, "células LE", ANA, Anti-DNA, RA-teste e estudo da urina com análise do sedimento e doseamento da proteinúria.

O grupo C é formado por 22 doentes com lúpus discóide nos quais as biópsias foram sempre executadas em pele lesada e em alguns em pele lesada e pele sã.

Os espécimes foram congelados em azoto líquido e cortados a 4 μ . Usámos os seguintes antisoros: anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-C3, anti-Clq, anti-C4 e anti-Fibrinogénio. Os antisoros foram fornecidos pelos Laboratórios Behring e Dako e a observação feita com microscópio de fluorescência Leitz, com lâmpada de mercúrio de 100 W e um sistema de filtros K P500 e TK 510-515. Saliámos uma importante contribuição para a aplicação da IMF aos espécimes de pele que não possam ser congelados imediatamente, usando o meio de transporte de Michel¹² o qual permite uma maior preservação dos antigénios.

Foi averiguada a distribuição e morfologia dos depósitos para cada antisoro e a sua quantificação numa escala de 0 a 3+.

Vinte e dois doentes do grupo B (verdadeiros lúpus) e 1 doente do grupo A (não lúpus) com artrite reumatóide foram submetidos a biópsia renal. O critério utilizado para biopsar os doentes foi a demonstração de proteinúria e/ou insuficiência renal e/ou sedimento activo. Os espécimes foram fixados em solução de CARNOY, incluídos em parafina e corados com: Hematoxilina-eosina (HE), tricrómio Verde, PAS e impregnação pela prata segundo Wilder; 18 foram estudados por IMF. A avaliação das lesões renais foi feita com base na classificação da OMS^{13,14}: 1.º-Lesão mínima; 2.º-Glomerulonefrite mesangial; 3.º-Glomerulonefrite proliferativa segmentar, envolvendo parte do glomérulo e podendo ser focal ou atingir grande número de glomérulos; 4.º-Proliferação difusa; 5.º-Extramembranosa.

Avaliamos da existência de lesões glomerulares acrescentadas: necrose, detritos nucleares, depósitos sub-endoteliais, duplos contornos, trombos capilares, crescentes, lesões de esclerose e da existência de nefrite tubulo-intersticial.

CÁLCULO DAS SENSIBILIDADES E ESPECIFICIDADE

A sensibilidade de qualquer teste diagnóstico é definida como a percentagem de todos os indivíduos com doença que têm o teste positivo:

$$\frac{\text{N.º de lúpus com testes positivos} \times 100}{\text{N.º de lúpus testados}}$$

Dos 54 verdadeiros lúpus (grupo B) 47 tiveram BT positivo e 7 tiveram BT negativo. a sensibilidade foi de 87%.

A especificidade é definida como a percentagem de todos os indivíduos que não têm a doença e que têm o teste negativo.

$$\frac{\text{N.º de indivíduos sem lúpus com teste negativo} \times 100}{\text{N.º total de indivíduos sem lúpus, testados}}$$

Dos 134 não lúpicos 115 foram negativos e 19 positivos. Especificidade de 85,8%.

No Quadro 1 apresentamos os diagnósticos e resultados do BT nos 19 doentes não lúpicos com esta prova positiva. Dos doentes com diagnóstico de artrite reumatóide 2 são seguidos há mais de três anos. O 3.º é seguido há mais de um ano, tem apenas factor reumatóide positivo sem outros dados imunológicos e apresentou glomerulonefrite extra-

QUADRO 1 — Diagnóstico e resultados do BT em doentes sem LED

Caso	Diagnóstico	BT	Local da biopsia	
			Pele sã	Pele lesada
1	Artrite Reumatóide	M+	"	"
2	Artrite Reumatóide	M+	"	"
3	Artrite Reumatóide	M+	"	"
4	Penfigóide	G+++ , C3++	"	"
5	Penfigóide	G+++ , C3++	"	"
6	Penfigóide	G+++ , A+ , C3++ , Clq+	"	"
7	Penfigóide	G+++ , A++	"	"
8	Penfigóide	G+++ , A++ , M++ , C3++ , Clq++	"	"
9	Penfigóide	G+++ , C3+	"	"
10	Herpes Getaciones	C3+	"	"
11	Doença Mista Colagénio	G+++ , M++ , C3++ , Clq+++	"	"
12	Dermatomiosite	M++	"	"
13	Morfeia	M++	"	"
14	Vasculite Inespecífica	A+ , M+ , C3+ , Clq+	"	"
15	Vasculite Inespecífica	G+ , C3+ , Clq+	"	"
16	Vasculite Inespecífica	M+ , C3+	"	"
17	Vasculite Nodular	C3+ , Clq+	"	"
18	Vasculite Inespecífica	C3 , Fi+ e vasos	"	"
19	Vasculite Inespecífica	A+ , Fi+	"	"

membranosa. O BT foi positivo apenas para IgM na TDE, padrão finamente granuloso e segmentar.

Dos seis doentes com diagnóstico de vasculite inespecífica, 2 são seguidos há mais de um ano e meio. Nenhum apresentou doença renal ou alterações de outros testes imunológicos. A doente com conectivite mista é seguida há quatro anos sem sinais laboratoriais de lesão renal, apresentando poliartralgias, Raynaud, períodos de febre, EMG compatível com alterações de doença do tecido conjuntivo, atrofia musculares, esclerodermia confirmada por biópsia da pele e diminuição de C4; positividade para célula LE, RA teste, ANA e anti-DNA. Por fim o doente com dermatomiosite não tem análises imunológicas sugestivas de lupus; teve duas vezes derrame pericárdio, tem BT positivo em pele sã e lesada; a microscopia óptica da pele lesada é inespecífica; o doente é seguido há mais de dois anos.

LOCALIZAÇÃO, MORFOLÓGICA E COMPOSIÇÃO DOS DEPÓSITOS EM PELE SÃ, NOS 47 CASOS DE LED COM BT POSITIVO

A maioria dos depósitos têm padrão granuloso na TDE e em alguns casos concomitante deposição nos vasos da derme (Fig. 1A, 1B). Em regra os depósitos são contínuos ao longo da TDE, havendo no entanto poucos casos, em que os depósitos se fazem de forma segmentar e nalguns casos, dada a grande quantidade de depósito, a banda toma um aspecto mais homogêneo. É importante a observação atenta dos apêndices na derme, pois nalguns casos de dúvida a confirmação do diagnóstico pode ser dada pela positividade em redor dos folículos pilosos. A quantificação dos depósitos varia de 0 a 3+; 0- negativo, + positivo; ++ positivo em toda a TDE com média a moderada quantidade de depósitos, +++ francos depósitos.

Em qualquer dos graus (excepto o 0) pode haver depósitos nos vasos da derme ou nos apêndices (Fig. 2).

Apenas breve referência ao grupo C (lupus discóide), pois este assunto sai fora do âmbito da nossa discussão. 22 doentes dos quais 5 negativos e 17 positivos, o que dá uma sensibilidade de 77%; 12 fizeram biópsia de pele sã, tendo sido em todos negativa.

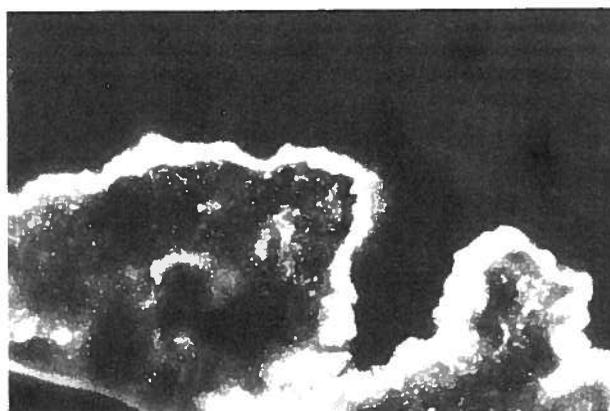


Fig. 1a — Depósitos de IgG ao longo da TDE (E) epiderme (X 320).

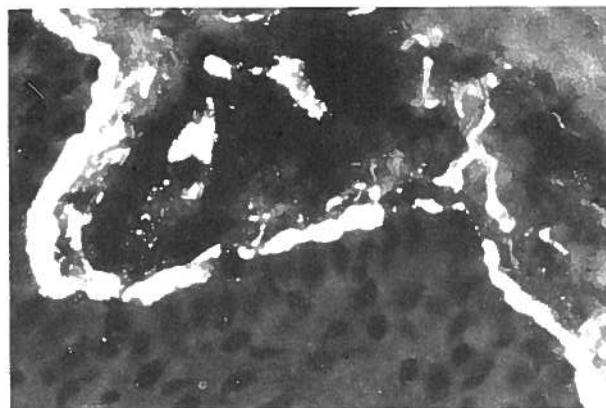


Fig. 1b — Depósitos de C1q ao longo da TDE e nos capilares (seta) da derme superficial (E) epiderme (X 320).



Fig. 2—Depósitos de IgG rodeando um folículo piloso (×200).

INCIDÊNCIA DO TIPO DE IMUNOGLOBULINAS OU DE FACTORES DO COMPLEMENTO E FIBRINOGÉNIO NA PELE SÃ DE DOENTES COM LED

IgM foi a imunoglobulina que mais vezes se observou 70,5%, seguida da IgG com 53,7% e do Clq com 50%. No Quadro 2 mostramos os resultados em conjunto.

QUADRO 2—Incidência do tipo de imunoglobulinas ou de factores do complemento e fibrinogénio na pele sã de doentes com LED (54 casos)

Antisero	N.º vezes Utilizado	Positivos	%
IgG	54	29	53,7
IgA	49	9	18,3
IgM	51	36	70,5
Clq	40	20	50
C4	40	4	10
C3	51	14	27,4
Fibrinogénio	40	4	10

RELAÇÃO COM A TERAPÊUTICA

Dos 54 doentes com LED, 22 tinham feito terapêutica com corticosteróides à data da biópsia de pele. As doses foram variáveis; alguns com altas doses de corticosteróides em associação com ciclofosfamida ou azatioprina, no mínimo com dois meses de duração, a maioria com mais de um ano de terapêutica. Todos apresentam BT positivo, mesmo a doente atrás referida com mais de dois anos de corticoterapia já em hemodiálise aquando da execução da biópsia de pele, e com BT positivo para Clq. Outro doente intensamente medicado com corticosteróides e ciclofosfamida durante mais de um ano, negatizou alguns dos componentes do primeiro BT, mas manteve-se positivo para Clq.

RELAÇÃO COM O COMPROMISSO RENAL

23 doentes fizeram biópsia renal: 22 doentes com LED e 1 doente com artrite reumatóide.

O doente com artrite reumatóide tem BT positivo apenas para IgM (+) segmentar; a nível renal com glomerulonefrite extramembranosa estadio II sem lesões acrescentadas.

Os 22 doentes com LED foram agrupados como segue:

— 15 doentes — positivos para IgG (isolada 2 vezes) e outras imunoglobulinas e factores de complemento:

— 8 com glomerulonefrites proliferativas sempre com presença de lesão activa e esclerose.

— 1 com glomerulonefrite extramembranosa + alguns crescentes + esclerose.

— 2 apenas ligeira proliferação glomerular.

— 4 com lesões proliferativas glomerulares mais lesões acrescentadas, todos tinham nefrite tubulo-intersticial com depósitos de imunoglobulinas e complemento nas basais tubulares.

— 4 doentes — apenas positivos para IgM:

— 1 com glomerulonefrite proliferativa.

— 1 com glomerulonefrite extramembranosa.

— 2 com ligeiras alterações glomerulares.

Nenhum apresenta lesões acrescentadas.

— 2 doentes — com BT negativo:

— Ambos com proliferação variável e lesões activas.

— 1 doente — positivo Clq:

— Com lesões de proliferação e necrose. A biópsia de pele foi feita já com o doente em hemodiálise havia 4 meses e sob terapêutica corticosteróide desde há 2 anos.

Nos 32 doentes com LED que não fizeram biópsia renal foi correlacionado os depósitos de imunoglobulinas e complemento com os resultados do sedimento, a existência ou não de proteinúria e de insuficiência renal (Quadro 3).

Analisando o Quadro 3, verificaremos que os doentes com BT negativo ou só com IgM na pele não revelam nefropatia.

Os 9 doentes com sinais de nefropatia saem do grupo de 15 doentes com depósitos de IgG e outras imunoglobulinas e complemento na TDE.

DISCUSSÃO

A biópsia da pele congelada estudada por IMF tem um elevado valor no diagnóstico de doenças bolhosas da pele e de doenças do tecido conjuntivo. Os depósitos de imunoglobulinas, fracções do complemento ou ambos, situados na TDE de pele sã são altamente sugestivos de LED^{11,15-17}. Burnham e col.¹⁸, demonstraram pela primeira vez em 1963 a deposição de imunoglobulinas na TDE nas lesões cutâneas quer da forma localizada ou discóide, quer de forma difusa ou disseminada do lupus. Um ano mais tarde, Cormane¹⁹ descreveu a existência dos mesmos depósitos na TDE de pele sã dos doentes com lupus. Muitos investigadores estudaram este tema nestes vinte e seis anos, e ao rever a literatura, verificamos quão controversos são os resultados dos diferentes trabalhos no que respeita à sensibilidade do teste, à sua relação com a presença da doença renal e à evolução sob terapêutica. Quanto à sua patogénese, ainda hoje não explicada, evocou-se dois mecanismos para a deposição de imunoglobulinas e complemento na transição TDE da pele normal^{11,16,20}. Por um lado seria o resultado de uma doença a imunocomplexos; os complexos antigénio/anticorpo atravessariam as paredes das arteríolas terminais das papilas dérmicas e depositar-se-iam contra a membrana basal, tal como acontece no rim. A concordância dos depósitos no rim e pele, na maioria dos trabalhos favorecem esta hipótese, mas a variação da incidência do BT positivo nas diferentes regiões do corpo não a apoiam. Outra explicação é a de que o BT resulta de factores locais. O DNA e seus produtos, são libertados durante o processo proliferativo da epiderme e difundem-se através da membrana basal, onde encontram a

circulação sistêmica e formam complexos com anticorpos antinucleares.

Muito provavelmente são os dois mecanismos em conjunto que estarão na gênese do BT.

Na pele aparentemente normal para além dos depósitos de imunoglobulinas, fracções do complemento e fibrogénio, não foram observadas outras alterações morfológicas aquando da observação em microscopia óptica. Qual o papel dos depósitos no desencadear dos mecanismos da imunidade celular e consequentes lesões cutâneas? Sendo a região deltoideia a área de eleição para a pesquisa de depósitos no lupus^{21,22}, porque são menos frequentes nesta área as lesões cutâneas em comparação com outras áreas também não expostas à luz?

No nosso laboratório a sensibilidade do teste foi alta 87% e concordante com a de outros trabalhos já publicados^{11,21,23,24} contra 54% de outros^{15,22}. É hoje sabido que a incidência de positividade do BT varia com a localização da biópsia e que a maior incidência de positivos ocorre nas biópsias da região deltoideia^{22,23}. Nos 54 doentes que estudamos, a maioria das biópsias foi obtida na região deltoideia e um pequeno número na pele do punho. Assim uma das explicações para a discrepância na sensibilidade do teste, poderá ser a diferente escolha do local da biópsia. A técnica terá também influência nos resultados, sendo essencial: uma boa preservação do espécime após a biópsia e a obtenção de cortes finos (3-4 μ), essencial para a observação da derme; como a interpretação dos achados envolve alguma subjectividade é necessário alguma experiência para se obterem resultados consistentes.

Geralmente a especificidade do teste, é considerada alta, o nosso resultado é de 85% com 19 casos positivos em doentes sem LED (Quadro 1).

BT positivo apenas com IgM em portadores de artrite reumatóide (3 casos pessoais) foi também referido por outros autores^{24,25}.

Nas vasculites há por vezes resultados positivos^{11,25}; de facto 6 dos nossos doentes (Quadro 1) tiveram BT positivo.

A doente n.º 16 (Quadro 1), tem o resultado positivo em pele sã. O doente n.º 12 (Quadro 1) tem também BT positivo em pele sã. Nenhum deles tem outros marcadores imunológicos positivos até esta data.

Em 2 doentes dos 54 com LED estudados o BT foi positivo primeiro que a pesquisa da célula LE e anticorpos antinucleares; um deles não tinha feito terapêutica e o outro era seguido com diagnóstico indeterminado há vários meses já a fazer corticosteróide à data da biópsia da pele. Estes quatro doentes sugerem-nos que o BT em alguns doentes com LED e durante algum tempo pode ser o único teste positivo, no início da doença, ou nos doentes sem diagnóstico certo, mas sob terapêutica corticosteróide. Os 2 primeiros doentes sugerem a hipótese de o teste nos poder revelar alguns doentes que venham futuramente a desenvolver LED ou uma variante desta doença.

Em várias doenças bolhosas da pele há depósitos de imunoglobulina e complemento na TDE, no entanto a clínica e certas particularidades no tipo de macromoléculas e morfologia do depósito existente nas várias entidades, raramente causam dificuldades diagnósticas: no penfigóide, depositam-se sobretudo IgG e C3 e o aspecto é mais linear, na dermite herpetiforme é sobretudo a IgA que se deposita e há numerosos grânulos ao longo da derme, no herpes gestaciones é a fracção C3 do complemento. No liquen plano há grandes depósitos na derme, de imunoglobulinas e complemento, logo abaixo da TDE.

Na variante de esclerodermia (morfeia) são raros os depósitos na pele sã^{15,26}, o mesmo para dermatomiosite, podendo o teste ser positivo se há suspeita de LED coexistente. Na conectivite mista obtivemos, tal como Sharp²⁷ demonstrou em alguns dos seus doentes, BT positivo sobreponível ao obtido na pele sã dos doentes com LED (doente 11 — Quadro 1). Também na pele sã de alguns destes doentes se pode observar um padrão particular de fluorescência do núcleo das células epidérmicas, especialmente nos doentes com altos títulos de anticorpos anti-RNP^{26,28}.

Por fim podem existir depósitos de imunoglobulinas e complemento na TDE da pele sã de doentes com doença de Hansen²⁹.

A relação do BT positivo, tipo de imunoglobulinas depositadas e doença renal activa é outro dos pontos controversos em foco. Se bem que alguns autores afirmem que há uma relação significativa entre a deposição de IgG e outras imunoglobulinas bem como factores do complemento com doença renal, sendo a nefrite lúpica mais grave em elevada percentagem destes casos³⁰⁻³³, outros há que não obtiveram esta relação³⁴. A análise dos nossos resultados em 22 biópsias renais e apesar do pequeno número de doentes, sugerem-nos que poderá haver uma relação entre a presença de IgG e outras imunoglobulinas e complemento e glomerulopatia mais grave (proliferação e lesões activas ou de esclerose), bem como da presença de nefrite intersticial em 4 casos.

Nestes últimos havia extensos e abundantes depósitos de IgG, IgM, Clq, C3 nas basais de tubos, interstício e capilares, concordantes com os depósitos da pele, corroborando a tendência para haver grande correlação das lesões intersticiais por imunocomplexos com a gravidade da lesão renal e a presença de depósitos extra-renais³⁵.

Nos casos apenas com IgM as lesões glomerulares são mais benignas em dois casos, e não há lesões activas nem depósitos no interstício. No entanto, dado o número reduzido de doentes, os dados obtidos não são estatisticamente significativos. Dos 15 doentes com BT negativo ou só com IgM, nenhum tinha sinais urinários de nefropatia e os 9 casos com sedimento sugestivo de nefropatia pertencem ao grupo de 15 doentes com IgG e outras Ig e complemento no BT (Quadro 3). A presença de apenas IgM no BT parece assim estar relacionada com doença relativamente benigna o que já foi sugerido por Weigand³⁶.

QUADRO 3 — Resultado do BT (pele sã) em 32 doentes sem biópsia renal e correlação com o sedimento, proteinúria e insuficiência renal

	Sedimento		Sedimento activo		Só	Total
	Normal	Proteinúria	IR + Protenúria	Protenúria	Protenúria	
BT						
— Negativo	5	—	—	—	—	
— IgM	9	—	—	—	—	14
BT						
— IgG outras Ig's e factores do C	6	2	2	5	5	15
BT						
— IgM outras Ig's e factores do C (sem IgG)	1	—	—	2	2	3
						32

C — Complemento; IR — Insuficiência renal; Ig's — Imunoglobulinas

Qual a capacidade do teste em prever que doente irá desenvolver nefropatia e qual a sua gravidade? É uma pergunta que fica em aberto e que só mais tempo de observação e maior número de doentes estudados poderão responder.

Quanto à relação com a terapêutica é nossa convicção que esta afecta pouco a positividade do BT e só o modifica parcialmente após um longo período de tempo sendo os nossos resultados confirmados por^{37,38} e contrariados por²⁰.

Vários autores^{39,40} mostraram a importância do BT no diagnóstico do LED em doentes que apenas evidenciam glomerulonefrite inexplicada, com ANA + na ausência de outras manifestações clínicas extra-renais de LED. O doente idoso já descrito atrás apoia a opinião desses autores e a de⁴¹ que mostra como pode ser diferente a apresentação do lupus no grupo etário mais avançado, e a ajuda ao diagnóstico que pode ser dada pela presença de depósitos na pele.

CONCLUSÕES

O BT tem elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da doença lúpica, sendo IgM a imunoglobulina mais vezes encontrada, seguida de IgG e Clq. É muito útil no diagnóstico de algumas variedades de LED e deve ser executado em todos os doentes nos quais temos forte sugestão de se tratar de um lupus mas que não perfazem os critérios até agora estabelecidos pela ARA. Deve ser investigado nos doentes sem diagnóstico certo que nos surgem com ANA negativo sob terapêutica corticosteróide, assim como em doentes idosos com nefropatia não esclarecida ou em qualquer portador de glomerulonefrite cuja única anomalia é um ANA positivo. É positivo em doentes com longa terapêutica corticosteróide e é muito lentamente influenciado por ela. Tal como outros autores^{2,11,42} pensamos que o BT deverá ser inserido nos critérios da ARA, pois alarga o número de doentes que podem ser diagnosticados com LED ou suas variantes, ou pode mesmo antecipar a identificação da doença. Há sugestão de haver uma boa relação com as lesões renais, sendo estas mais graves quando há depósitos de IgG isolada ou acompanhada de outras Ig e complemento, assim como boa correlação com nefrite tubulo-intersticial por imunocomplexos. Pensamos que será no campo da relação BT — doença renal que devemos intensificar as investigações futuras. Nos doentes com LED que não podem fazer biópsia renal a análise conjunta da alteração urinária e do BT pode ser um auxiliar de grande valor na previsão dos casos com maior probabilidade de desenvolverem lesões renais de maior gravidade. É um teste de fácil execução e nos 210 doentes em que o praticamos não houve qualquer morbidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração de todos os colegas dos Serviços de: Nefrologia (Director Prof. Dr. R. Adolfo Coelho); Dermatologia (Directora Dr.^a Maria Helena Lacerda); Medicina 2 (Director Dr. Monteiro Baptista); Medicina 1 (Director Dr. Rui Proença), do Hospital Curry Cabral, por nos terem enviado os seus doentes e facultado o estudo dos processos bem como pela valiosa troca de impressões acerca dos casos.

Colaboração técnica de M. Júlia Guerreiro e Ana Cristina Lacerda.

BIBLIOGRAFIA

- COHEN A.S., REYNOLDS W.E., FRANKLIN E.C.: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheumatic Dis* 1971; 21: 643.
- MOSES, BARLAND P.: Laboratory criteria for diagnosis of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1979; 242: 1039-1043.
- HARGRAVES M.M., RICHMOND H., MORTON R.: The *tart* cell and de *LE* cell. *Proc. Staff Meet Mayo Clin* 1948; 23: 23-38.
- COHEN AS, FRIES J.F., MASI A.F., MOSHANEJ J, ROTHFIELD N, SCHALLER J.G.: Revised criteria for classification S.L.E. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
- CAMERON J.S.: The nephritis of systemic lupus erythematosus. In Kincaid-Smith P., d'Apice A, Atkins R.C. (eds): *Progress in glomerulonephritis*, New York, John Wiley Sons, 1979, P. 388.
- MADDISON P.J.: Ana negative S.L.E. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 105-118.
- KATZ P.: Clinical and laboratory evaluation of the immune system. In Corman L.C., Katz P., (eds): *Clinical immunology I*, Med Cli North Am. W.B. Saunders Company, 1985; 69: 3, P. 453.
- VANCEY K.B., LAWLEY T.J.: Circulating immune complexes: Their immunochemistry, biology, and detection in selected dermatologic and systemic diseases. *J. Am Acad Dermatol* 1984; 10: 711-731.
- ADU D, CAMERON J.S.: Lupus nephritis. *Clin Rheum Dis* 8: 1982; 153-182.
- WEINSTEIN A., BORDWELL B., STONE B, TIBBETES C., ROTHFIELD N.F.: Antibodies to native DNA and serum complement (C3) levels. Application to diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus. *AmJ. Med* 1983; 74: 206-216.
- PROVOST T.T.: Lupus band test. In Beutner E.H., Chorzelski T.P., Beam S.F.(eds). *Immunopathology of the Skin*, ed 2. New York, John Wiley Sons, 1987; P. 16-17.
- MICHEL B., MILNER Y., DAVID K.: Preservation of tissue-fixed immunoglobulins in skin biopsies of patients with erythematosus and bullous diseases — preliminary report. *J. Invest Dermatol* 1973; 59: 449.
- CHURG J., SOBIN L.H.: Lupus nephritis. In Churg J., Sobin L.H., (eds): *Renal Disease, classification and atlas of glomerular diseases*, Igaku-Shoin, 1982; P. 127.
- HILL G.S., HINGLAIS N., TRON F., BACH J.F.: Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. *Am J. Med* 1984; 64: 61.
- Cooperative Study, uses for immunofluorescence tests of Skin and sera. *Arch Dermatol* 1975; 111: 371.
- KAY D.K., TUFFANELI D.L.: Immunofluorescent techniques in clinical diagnosis of cutaneous diseases. *Ann Intern Med* 1969; 71: 753-762.
- BURNHAM T.K., FIN G.: The immunofluorescent "band test" for lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1969; 99: 413-420.
- BURNHAM T.K., NEBLETT T.R., FINE G.: The application of the fluorescent antibody technique to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J. Invest Dermatol* 1963; 41: 451-456.
- CORMANE R.H.: "Bound" globulin in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1964; 1: 534-535.
- GILLIAN J.N.: The significance of cutaneous immunoglobuline deposits in lupus erythematosus and NZB/NZW F1 Hybrid mice. *J. Invest Dermatol* 1984; 11: 230-234.
- WEIGAND D.A.: The lupus band test: A re-evaluation. *J. Am Acad Dermatol* 1984; 11: 230-234.
- TUFFANELI D.L., EPSTEIN J.H.: Discoid lupus erythematosus: In Dubois El: *lupus erythematosus*, ed 2. Los Angeles, University of Southan California Press, 1974; P. 225.
- SHRAGER M.A., ROTHFIELD N.F.: Clinical significance of serum properdin levels and properdin deposition in the dermal epidermal junction in S.L.E. *J. Clin Invest* 1976; 57: 212.
- PERY J.S., SMYTH C.J.: The immunofluorescent skin test in S.L.E. *Jama* 1969; 208: 484.
- RAPOPORT R., KOZIN F., MACKEL S., JORDAN R.: Cutaneous vascular immunofluorescence in rheumatoid arthritis. *Am J. Med* 1980; 68: 325.
- WINKELMANN R.K., CARAPETO F.J., JORDAN R.E.: Direct immunofluorescence in the diagnosis of scleroderma syndrome. *B. R. J. Dermatol* 1977; 96: 231.
- LEVITIN P., WEARY P., GIULIANO U.: The immunofluorescent *band test* in mixed connective tissue disease. *Ann Intern Med* 1975; 83: 53.
- PRYSTOWSKY S.D., TUFFANELI D.L.: Specked (particulate) epidermal nuclear IgG deposition in normal skin. Correla-

- tion of clinical features and laboratory findings in 46 patients with a subject of connective tissue disease characterized by antibody to extractable nuclear antigen. *Arch Dermatol* 1978; 114: 705.
29. QUISMORIO F.P., REA T.H.: Immunoglobulin deposits in lepromatous leprosy skin. *Arch Dermatol* 1975; 11: 116.
 30. GILLIAN J.N., CHEATUM D.E., HURD ET AL: Immunoglobulin in clinically uninvolved skin in S.L.E. *J. Clin Invest* 1974; 53: 1434.
 31. RAO K.S., LEVITZ C. ET AL: Value of Immunoglobulin in deposition in the skin distinguishes lupus nephritis from other renal diseases. *Kidney Int* 1981; 19: 135 (Abs).
 32. GROSSMAN J., CALLERAME M.L., CONDEMI J.J.: Skin immunofluorescent studies in lupus erythematosus and other antinuclear antibody — positive diseases. *Ann Inter Med* 1974; 80: 496.
 33. PROVOST T.T.: Lupus band test. *Int J. Dermatol* 1981; 20: 475.
 34. CAPERTON E.R., BEAU S.F., DICK F.R.: Immunofluorescent Skin test in S.L.E. lack of relationship with renal disease. *Jama* 1972; 222: 935.
 35. COTRAN R., BRENNER B., STEIN J.: Immunological mediated tubulo-interstitial nephritis. In Brenner B., Stein J. (eds): *Tubulo-interstitial nephropathies*, New York, Churchill Livingstone, 1983; P. 138.
 36. WEIGAND D.A.: Cutaneous Immunofluorescence in Callen J.P. (ed): *Cutaneous Manifestations of Collagen vascular diseases and related disorders*, Med Cli North Am, W.B. Saunders Company, 1989; 73: 5, P 1269.
 37. DUBOIS E.: Lupus erythematosus. In Dubois E (ed), ed 2: *University Southern California Press, Los Angeles* 1976.
 38. EDWARD L.P., TUFFANELLI D.L.: Study of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1968; 97: 520.
 39. LIEF P.D., BARLAND P., BANK N.: Diagnosis of lupus nephritis by skin immunofluorescence in the absence of extrarenal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J. Med* 1977; 63: 441.
 40. ASCER K., WALKER J., LIEF P., BARLAND P., BANK N.: Triad of Glomerulonephritis, antinuclear antibodies and positive skin immunofluorescence. Variant of systemic lupus erythematosus. *Am J. Med* 1983; 74: 83.
 41. BAKER S., ROVIRA J., CAMPION E.W., MILLS J.A.: Late onset systemic lupus erythematosus. *Am J. Med* 1979; 66: 727.
 42. POHL M.A., KRAKANER R., ET AL: Modified criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus in the presence of diffuse proliferative nephritis. *Kidney Int* 1983; 23: 131 (Abs).

Pedido de Separatas
Maria Fernanda Carvalho
Laboratório de Morfologia Renal
Serviço de Nefrologia — Hospital Curry Cabral
Rua da Beneficência
1000 LISBOA