
Principais Marcadores Sorológicos de Doenças Reumáticas Autoimunes Sistêmicas

Main Serological Markers of Systemic Rheumatic Autoimmune Diseases

Weuley Pereira de souza¹, Xisto Sena Passos¹, Cristiene Costa Carneiro^{1,2}

1 Universidade Paulista. Instituto de Ciências da Saúde. Rodovia BR. 153, Km 503 - Fazenda Botafogo. CEP: 74845-090 – Goiânia – GO.

2 Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Departamento de Biomedicina. Avenida Universitária, 1440 – Setor Universitário. CEP: 74605-010 – Goiânia – GO

Resumo: doenças reumáticas autoimunes sistêmicas são doenças inflamatórias crônicas complexas, geralmente com comprometimento das articulações, acompanhado de manifestações sistêmicas. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica sobre os principais marcadores sorológicos utilizados no rastreamento dessas doenças. A avaliação da presença de autoanticorpos constitui parte essencial no diagnóstico inicial de doenças autoimunes. A produção desses anticorpos ocorre através de resposta imune humoral contra antígenos próprios, e estão frequentemente presentes no soro de pacientes diagnosticados com doença autoimune. Cada anticorpo tem função e especificidade diferentes, e isso influencia diretamente na manifestação e curso da doença. Os principais marcadores detectados em reumatologia têm ação antinuclear, pró-trombótica e inflamatória, por isso, dependendo da complexidade da doença, vários marcadores podem ser encontrados, auxiliando tanto no diagnóstico quanto no prognóstico.

Palavras-chave: Autoanticorpos. Anticorpos antinucleares. Marcadores sorológicos. Doenças reumáticas autoimunes.

Abstract: systemic rheumatic autoimmune diseases are complex chronic inflammatory disorders, generally with impairment of joints and systemic manifestations. This study is a literature review about the main serologic markers used in the screening of these illnesses. The assessment of the presence of autoantibodies is an essential component in the initial diagnosis of autoimmune diseases. The production of these antibodies occurs via humoral immune response against self-antigens, and these antibodies are often present in the serum of patients diagnosed with autoimmune illness. Each antibody has a different function and specificity and this is directly associated with clinic manifestations and disease course. The main markers detected in rheumatology have antinuclear, prothrombotic and inflammatory action; therefore depending on the complexity of the illness, several markers can be identified, assisting both in diagnosis and prognosis disease.

Keywords: Autoantibodies. Antinuclear antibodies. Serologic markers. Autoimmune rheumatic diseases.

INTRODUÇÃO

Doenças autoimunes são doenças crônicas e complexas, caracterizadas por respostas autorreativas. A gênese da autoimunidade se dá através da perda da autotolerância, um importante processo no qual o sistema imunológico elimina ou inativa células que reagem à presença de substâncias ou elementos próprios do organismo, a fim de se evitar reatividade ao próprio^{1,2}.

As doenças autoimunes são classificadas de acordo com os danos causados no organismo. Se forem restritas a um ou alguns órgãos ela é dita órgão-específica, no entanto, se for geral, e acometer múltiplos órgãos, ela é dita sistêmica³. Doenças reumáticas autoimunes sistêmicas (DRAS) são doenças autoimunes caracterizadas por inflamação, comprometimento articular, além de várias outras manifestações sistêmicas⁴.

A avaliação da presença de autoanticorpos constitui parte essencial no diagnóstico inicial de doenças autoimunes, pois estes agem contra antígenos próprios (*self*), e estão frequentemente presentes no soro de pacientes com doenças autoimunes⁵. “Os autoanticorpos são produzidos por respostas imune humorais contra proteínas celulares próprias e ácidos nucleicos, e tem sido bem estabelecidos como marcadores sorológicos de doenças autoimunes”⁶.

Assim, o presente estudo teve como objetivo destacar e relacionar os principais marcadores de doenças reumáticas autoimunes sistêmicas e apontar quais são mais comumente encontrados, destacando alguns dos exames laboratoriais utilizados para esse diagnóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Após a escolha do tema foi realizada uma busca em bases de dados virtuais em saúde, especificamente nos sites da *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), PubMed Central (PMC) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os descritores: autoanticorpos, anticorpos antinucleares, marcadores sorológicos, doenças reumáticas autoimunes. O critério de inclusão foi escolher artigos que atendessem aos objetivos propostos no estudo. O estudo foi realizado entre o período de fevereiro de

2016 e novembro de 2016 e foram selecionados estudos publicados principalmente em português e inglês, dando prioridade para aqueles cuja publicação fosse mais recente.

As informações obtidas foram selecionadas e organizadas de forma a se encaixarem dentro do assunto em discussão para melhor desenvolvimento do texto, priorizando ideias claras, concisas e relevantes sobre o tema proposto.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Fator Antinúcleo (FAN)

O fator antinúcleo, também conhecido como anticorpos antinucleares, se refere a um grupo de autoanticorpos direcionados contra estruturas localizadas no núcleo celular, carioteca, nucléolo e algumas no citoplasma⁷. São marcadores de diversas doenças autoimunes, em especial de colagenoses, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR), esclerodermia (ED) e síndrome de Sjögren (SS)^{8,9}, mas podem também estar presentes em indivíduos que não apresentem nenhum quadro de autoimunidade¹⁰.

Recomendações do *American College of Rheumatology*, indicam que o teste padrão ouro do FAN deve ser realizado através de imunofluorescência indireta (IFI), utilizando como substrato linhagens de células tumorais da laringe humana (Hep-2)^{8,11}. “A detecção do FAN por IFI tem a vantagem de obter informações sobre o padrão de fluorescência, que é considerado de maior valor clínico”¹².

A forma do arranjo visualizado na IFI é o que determina o padrão do FAN. Geralmente, observam-se os padrões nuclear, nucleolar, citoplasmático e misto, com suas variações de fluorescência: periférico, pontilhado, homogêneo ou centromérico. Cada padrão observado direciona para um diagnóstico diferente, por isso, um FAN positivo é insuficiente para a confirmação de um diagnóstico^{8,13}.

A figura abaixo representa os passos a serem tomados caso determinado paciente apresente FAN positivo.

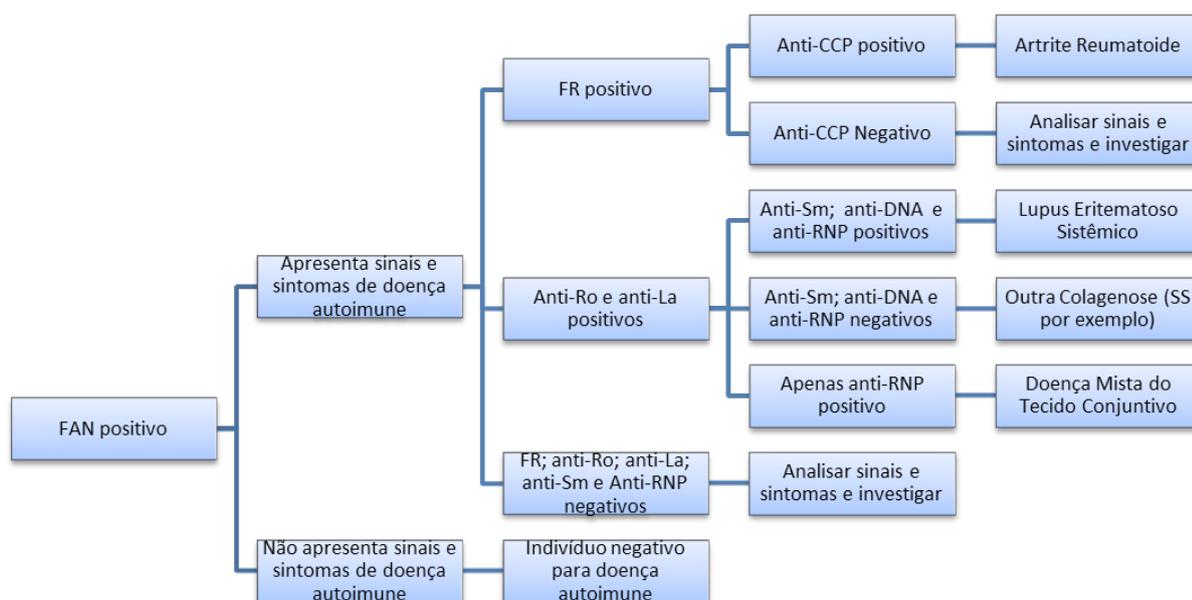


Figura 1. Esquema das medidas a serem tomadas caso um paciente apresente FAN positivo. FAN - fator antinuclear; FR - fator reumatoide; Anti-CCP - anti-peptídeos citrulinados cíclicos; Anti-Sm - anti-smith; anti-RNP – anti-ribonucleoproteína; SS - síndrome de Sjogren.

Embora o FAN seja um marcador sensível, por lhe faltar especificidade, necessitou-se de outros marcadores mais específicos, especialmente para as colagenoses¹⁴. Assim, surgiram em 1959, os anticorpos antiantígeno nuclear extraível (Anti-ENA), uma categoria mais específica de anticorpos antinucleares,¹⁵. Dentre eles, destacam-se: anti-Ro (SSA); anti-La (SSB); anti-Smith (anti-Sm) e anti-ribonucleoproteína (anti-RNP)^{14,16}.

Anti-Ro (SSA) é geralmente a classe que mais se manifesta, sendo marcador de LES e SS, não excluindo, no entanto, a possibilidade de ser detectado em outras desordens autoimunes. Pesquisas a cerca desse anticorpo estão cada vez mais comuns, destacando sua significativa importância clínica¹⁷. “Anti-Ro (SSA), são encontrados em 40 a 60% de pacientes com síndrome de Sjögren e em 25 a 35% de pacientes com LES FAN-positivos”¹⁴.

Anti-La (SSB) são detectados no soro de indivíduos com LES e SS primária¹⁸. Sua presença geralmente não é isolada, sendo detectado juntamente com anti-Ro (SSA), já que ambos são anticorpos direcionados contra proteínas que compõem o RNA⁸. “Anti-La (SSB) são detectados de 50 a 60% em pacientes com síndrome de Sjögren e de 5 a 15% em pacientes com LES”¹⁴.

Identificados em 1966, os anticorpos anti-Smith (anti-Sm) são bastante específicos para o LES, mas, por não serem sensíveis, são positivos em apenas 30 a 35% dos casos^{14,19}. A presença de anti-Sm pode estar relacionada também com o aparecimento de serosite, anemia hemolítica, vasculites e fenômeno de Raynaud¹⁹.

Os anticorpos anti-RNP agem como marcadores da doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), estando presentes também no LES e em suas complicações, como, por exemplo, na nefrite lúpica. “No LES, os anticorpos anti-RNP estão ligados temporariamente com a expressão da doença, enquanto que na DMTC a ausência desses anticorpos tem sido associada à remissão clínica”²⁰. Esses anticorpos agem contra ribonucleoproteínas (U1 e U2, por exemplo) e podem estar presentes em várias colagenoses, entretanto, sua presença isolada aponta exclusivamente para DMTC^{8,14}.

2. Anti-DNA

Assim como a maioria dos autoanticorpos com ação antinuclear, os anticorpos anti-DNA também funcionam como marcadores de LES, além de servirem como indicadores de complicações da doença, pois formam imunocomplexos que podem se depositar nos tecidos²¹.

Os anticorpos anti-DNA podem agir contra o DNA de cadeia dupla (dsDNA) ou de cadeia simples (ssDNA), e ambos são marcadores para LES, porém, anti-dsDNA são considerados mais específicos que anti-ssDNA. O mecanismo responsável pela produção desses anticorpos ainda não foi desvendado^{22,23}.

“Embora o anti-dsDNA seja o melhor marcador sorológico para a nefrite lúpica, a frequente falta de correlação entre o anticorpo e a glomerulonefrite é um enigma muito reconhecido na avaliação clínica do paciente com LES”²⁴.

3. Fator Reumatoide (FR)

O termo fator reumatoide (FR) se refere a um conjunto de autoanticorpos direcionados contra a porção Fc de outros anticorpos, sua descoberta foi feita em pacientes com artrite reumatoide (AR) há mais de 70 anos e é ainda hoje o principal método utilizado para a detecção de AR, apesar de suas restrições^{25,26}.

Fatores reumatoides podem ser detectados em indivíduos com outras doenças autoimunes que afetam o tecido conjuntivo. Geralmente, a classe IgM é detectada apenas em indivíduos com AR, enquanto que as classes IgA e IgG estão mais presentes nas demais doenças²⁵.

Além do FR, os anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) também são utilizados como marcadores da AR, sendo detectados tanto no soro, quanto no líquido sinovial de pacientes^{27,28}. “Dependendo do estágio da doença, FR e anti-CCP podem ser encontrados em até 75% dos pacientes com AR”²⁹.

4. Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) são autoanticorpos produzidos contra antígenos presentes nos grânulos citoplasmáticos de neutrófilos³⁰. Agem como marcadores de algumas vasculites, podendo apresentar na fluorescência (IFI) o padrão citoplasmático (c-ANCA) ou perinuclear (p-ANCA)^{30,31}.

P-ANCA são anticorpos que tem como alvo a mieloperoxidase, uma enzima de ação bactericida encontrada em neutrófilos, que representa aproximadamente 5% do total de proteínas presentes nestas células. C-ANCA, por sua vez, agem contra proteinase 3, que são enzimas armazenadas nos grânulos de neutrófilos e em membranas de organelas secretoras³².

Vasculites necrosantes como granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-strauss e poliangeíte microscópica são relacionadas à presença de ANCA, por isso, essas doenças são classificadas como vasculites associadas ao ANCA (VAA)³³.

5. Anticorpos Antifosfolípides

Os anticorpos antifosfolípides são autoanticorpos responsáveis pela síndrome antifosfolípide (SAF), uma doença associada a quadros de tromboembolismo e problemas na gestação^{34,35}. Os anticorpos antifosfolípides têm como alvo combinações de fosfolípidios. Nesse grupo, estão presentes: anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-β2 glicoproteína-1^{36,37}.

O anticoagulante lúpico (AL) é um anticorpo que *in vitro* prolonga o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), prolongando o tempo de coagulação³⁸ e *in vivo* é responsável por episódios de tromboembolismo³⁹, atuando tanto como um anticoagulante como um pró-trombótico.

Em 1963, Bowie et al.⁴⁰ perceberam a presença de um anticoagulante circulante em oito de onze pacientes com LES. Destes oito, um apresentou hemorragia, enquanto quatro, apresentaram eventos tromboembólicos, o que os fez suspeitar que esses eventos estavam relacionados à presença desse anticoagulante, algo que foi confirmado tempos depois por outros autores⁴¹.

Segundo Ortel⁴¹, o termo anticoagulante lúpico foi criado por Feinstein e Rapaport em 1972, visto que os distúrbios causados pelo anticorpo foram descritos pela primeira vez em pacientes com LES e os testes em seus plasmas indicaram um efeito anticoagulante.

A cardiolipina é um antígeno presente no coração de bovinos e sabe-se que é um importante fosfolípido para a integridade e funções mitocondriais^{42,43}. Anticorpos anticardiolipina estão relacionados com episódios tromboembólicos, enfarte do miocárdio, cerebral e placentário, sendo este último um dos principais responsáveis pelos casos de abortos característicos da SAF^{44,45}.

β2 glicoproteína-I (β2-GPI) é uma abundante proteína plasmática, de ação anticoagulante. Assim, anticorpos anti-β2-GPI representam, juntamente com o AL e anticardiolipina, um fator de risco para tromboembos, tornando-o também, um marcador de SAF^{46,47}.

DISCUSSÃO

A função dos anticorpos na patogênese das doenças autoimunes ainda não foi totalmente esclarecida, alguns são importantes no diagnóstico, enquanto outros estão envolvidos no estado de atividade da doença e no prognóstico^{17,48}. Isso ocorre por que os anticorpos têm função e especificidade diferentes, por isso que no momento do diagnóstico, os resultados laboratoriais devem sempre estar correlacionando com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente.

Marin et al.⁴⁹, estudaram 304 indivíduos teoricamente sadios da população mexicana (doadores de sangue, funcionários de um hospital e parentes de pacientes com LES ou AR), destes, 165 (54,3%) apresentaram FAN positivo. Estudos assim comprovam que o FAN positivo apenas sugere uma doença autoimune em curso, algo que deve ser confirmado através de exames mais específicos¹³.

Estudos recentes demonstraram a presença de um novo padrão de fluorescência visualizado no FAN, denominado *Rods and Rings* (bastões e anéis em tradução literal). Esse modelo foi observado em alguns pacientes infectados pelo vírus da hepatite C, que manifestavam respostas autoimunes^{13,50}. Essa descoberta reforça a importância do FAN e dos padrões de fluorescência, além de estimular pesquisas a cerca da técnica.

Assim como os anticorpos antifosfolípides, anticorpos antitireoidianos como antitireoglobulina (anti-TG) e antitireoperoxidase (anti-TPO) foram associados em casos de complicações na gravidez, além destes, um FAN positivo em gestantes pode indicar um quadro autoimune em curso, que pode afetar a placenta e levar a um aborto⁵¹. Apesar dos anticorpos antifos-

folípides serem os principais envolvidos em casos de problemas gestacionais, a positividade de qualquer autoanticorpo em gestantes não deve ser ignorada.

Com a finalidade de explicar a fisiopatologia da SAF, Rand et al.⁵²⁻⁵⁴ sugeriram em vários estudos que os anticorpos produzidos nessa doença têm como alvo a anexina A5, uma proteína que age impedindo processos de coagulação através do bloqueio da disponibilidade de fosfolípidios. Assim, na SAF, os anticorpos destruiriam as anexinas A5, deixando fosfolípidios livres, levando à reações de hipercoagulação, características da doença.

Geralmente em pacientes com soropositividade para o AL, espera-se casos de trombose venosa e/ou arterial, no entanto, casos de hemorragia também são possíveis. Nessas situações, a hemorragia está associada à quadros de trombocitopenia com ou sem disfunção plaquetária e hipoprotrombinemia (HPT)⁵⁵. A deficiência de vitamina K, o uso de anticoagulantes orais e a coagulação intravascular disseminada são geralmente os responsáveis pela HPT⁵⁶. Rapaport et al.⁵⁷ descreveram em 1959 um caso de um paciente com LES AL-positivo com grave hemorragia associada a HPT.

Para uma solicitação de pesquisa de autoanticorpos, recomenda-se seguir uma linha coerente de raciocínio. Inicialmente, prioriza-se a sensibilidade do exame, por isso o FAN é o principal exame de triagem solicitado em caso de suspeita de doença autoimune, e a partir do resultado deste, o médico tomará as próximas decisões.⁷

O presente estudo procurou mostrar de forma resumida quais são os principais marcadores solicitados em suspeita de DRAS, podendo ser utilizado como referência para fins de esclarecimento sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

1. SOUZA A. W. S. DE, JUNIOR D. M., ARAÚJO J. A. P., CATELAN T. T. T., CRUVINEL W. DE M., ANDRADE L. E. C. & SILVA N. P. 2010. Sistema imunitário: parte III, O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. *Revista Brasileira de Reumatologia* 50:665–679.
2. KEARNEY J. F. 1994. Formation of autoantibodies, including anti-cytokine antibodies, is a hallmark of the immune response of early B cells. *Journal of Interferon Research* 14:151–152.
3. POLLARD K. M., HULTMAN P. & KONO D. H. 2010. Toxicology of Autoimmune Diseases. *Chemical Research in Toxicology* 23:455–466.
4. ANAYA J., SHOENFELD Y., BUTTGEREIT F. & GONZALEZ-GAY M. A. 2014. Autoimmune Rheumatic Diseases. *BioMed Research International* 1–3.
5. VASSILOPOULOS D. & HOFFMAN G. S. 1999. Clinical utility of testing for antineutrophil cytoplasmic

- antibodies. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 6:645–651.
6. HIMOTO T. & NISHIOKA M. 2013. Autoantibodies in liver disease: important clues for the diagnosis, disease activity and prognosis. *Autoimmunity Highlights* 4:39–53.
 7. DELLAVANCE A., JÚNIOR A. G., CINTRA A. F. U., XIMENES A. C., NUCCITELLI B., TALIBERTI B. H., MOREIRA C., MÜHLEN C. A. V., BICHARA C. D., SANTOS C. H. R., YANO C. M., MANGUEIRA C. L. P., CARVALHO D. G., BONFÁ E. S. D. O., DOI E. M., GUIMARAES F. N. C., ARAÚJO F. I., MUNDIM H. M., REGO J., VIEIRA L. E. A., POLI L., ANDRADE L. E. C., CALLADO M. R., MESQUITA M. M., SUGIYAMA M., SLHESSARENKO M., SILVA N. A., CARBALLO O. G., LESER P. G., FRANCESCANTONIO P. L. C., JARACH R., XAVIER R. M., LEVY R. A., NEVES S. P. F., CRUVINEL W. DE M. & SANTOS W. S. 2003. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2, Definições para a padronização da pesquisa de autoanticorpos contra constituintes do núcleo (FAN HEp-2), nucléolo, citoplasma e aparelho mitótico e suas associações clínicas. *Revista Brasileira de Reumatologia* 43:129–140.
 8. DUARTE A. A. 2005. Fator antinúcleo na dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 80:387–394.
 9. SOMERS E. C., GANSER M. A., WARREN J. S., BASU N., WANG L. & ZICK S. M. 2015. Mercury Exposure and Antinuclear Antibodies among Females of Reproductive Age in the United States: NHANES. *Environmental Health Perspectives* 123:792–798.
 10. LI Q., KARP D. R., QUAN J., BRANCH V. K., ZHOU J., LIAN Y., CHONG B. F., WAKELAND E. K. & OLSEN N. J. 2011. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Research & Therapy* 13:1–11.
 11. HIRA-KAZAL R., SHEA-SIMONDS P., PEACOCK J. L. & MAHER J. 2014. How should a district general hospital immunology service screen for anti-nuclear antibodies? An “in-the-field” audit. *Clinical and Experimental Immunology* 180:52–57.
 12. DAMOISEAUX J., MÜHLEN C. A. V., TORRE I.G. LA, CARBALLO O. G., CRUVINEL W. DE M., FRANCESCANTONIO P. L. C., FRITZLER M. J., HEROLD M., MIMORI T., SATOH M., ANDRADE L. E. C., CHAN E. K. L. & CONRAD K. 2016. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Autoimmunity Highlights* 7:1–8.
 13. DELLAVANCE A., JÚNIOR A. G., NUCCITELLI B., TALIBERTI B. H., MÜHLEN C. A. V., BICHARA C. D. A., SANTOS C. H. R., BUENO C., YANO C. M., MANGUEIRA C. L. P., CARVALHO D. G., CARDOSO E., BONFÁ E., ARAÚJO F. I., RASSI G. G., MUNDIM H. M., BENDET I., REGO J., VIEIRA L. M. E. A., ANDRADE L. E. C., BARBOSA M. O. F., SUGIYAMA M., SANTIAGO M. B., SILVA N. A., FRANCESCANTONIO P. L. C., JARACH R., SUDA R., LEVY R. A., SAMPAIO S. O., NEVES S. P. F., CRUVINEL W. DE M., SANTOS W. S. & NÓBREGA Y. K. DE M. 2009. 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. *Revista Brasileira de Reumatologia* 249:89–98.
 14. MARTINS T. B., BURLINGAME R., MU C. A. V., JASKOWSKI T. D., LITWIN C. M. & HILL H. R. 2004. Evaluation of multiplexed fluorescent microsphere immunoassay for detection of autoantibodies to nuclear antigens. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 11:1054–1059.
 15. ORTON S. M., PEACE-BREWSTER A., SCHMITZ J. L., FREEMAN K., MILLER W. C. & FOLDS J. D. 2004. Practical evaluation of methods for detection and specificity of autoantibodies to extractable nuclear antigens. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 11:297–301.
 16. SÁNCHEZ-GUERRERO J., LEW R. A., FOSSEL A. H. & SCHUR P. H. 1996. Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SSA, and anti-La/SSB (extractable nuclear antigens) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 39:1055–1061.
 17. YOSHIMI R., UEDA A., OZATO K. & ISHIGATSUBO Y. 2012. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clinical and Developmental Immunology* 1–12.
 18. TOULOUPI E., ROUTSIAS J. G. & TZIOUFAS A. G. 2005. Cross-recognition between histones and La/SSB may account for anti-DNA reactivity in SLE patients. *Clinical and Experimental Immunology* 142:172–179.

19. ARROYO-ÁVILA M., SANTIAGO-CASAS Y., JUNIOR G. M., CANTOR R. S., PETRI M., RAMSEY-GOLDMAN R., REVEILLE J. D., KIMBERLY R. P., ALARCÓN G. S., VILÁ L. M. & BROWN E. E. 2015. Clinical associations of anti-Smith antibodies in profile: a multi-ethnic lupus cohort. *Clinical Rheumatology* 34:1217–1223.
20. CARPINTERO M. F., MARTINEZ L., FERNANDEZ I., ROMERO A. C. G., MEJIA C., ZANG Y., HOFFMAN R. W. & GREIDINGER E. L. et al. 2015. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus* 24:1057–1066.
21. WANG X., STEARNS N. A., LI X. & PISETSKY D. S. 2014. The effect of polyamines on the binding of anti-DNA antibodies for patients with SLE and normal human subjects. *Clinical Immunology* 153:94–103.
22. PAVLOVIC M., KATS A., CAVALLO M., CHEN R., HARTMANN J. X. & SHOENFELD Y. 2010. Pathogenic and Epiphenomenal Anti-DNA Antibodies in SLE. *Autoimmune Diseases* 1–18.
23. SWANSON P. C., ACKROYD C. & GLICK G. D. 1996. Ligand Recognition by Anti-DNA Autoantibodies. Affinity, Specificity, and Mode of Binding. *Biochemistry* 35:1624–1633.
24. KRISHNAN M. R., WANG C. & MARION T. N. 2012. Anti-DNA auto-antibodies initiate experimental lupus nephritis by binding directly to the glomerular basement membrane in mice. *Kidney International* 82:184–192.
25. INGEGNOLI F., CASTELLI R. & GUALTIEROTTI R. 2013. Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Disease Markers* 35:727–734.
26. MOTA L. M. H. DA, NETO L. L. DOS S., BURLINGAME R. & LAURINDO I. M. M. 2009. Comportamento distinto dos sorotipos do fator reumatoide em avaliação seriada de pacientes com artrite reumatoide inicial. *Revista Brasileira de Reumatologia* 49:223–235.
27. ROOS K., MARTINSSON K., ZIEGELASCH M., SOMMARIN Y., SVÄRD A., SKOGH T. & KASTBOM ALF. 2016. Circulating secretory IgA antibodies against cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis associate with inflammatory activity and smoking. *Arthritis Research & Therapy* 18:1–9.
28. KROOT E. J., JONG B. A. DE, LEEUWEN M. A. V., SWINKELS H., HOOGEN F. H. V. D., HOF M. V., PUTTE L. B. V., RIJSWIJK M. H. V., VENROOIJ M. J. V. & RIEL P. L. V. 2000. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 43:1831–1835.
29. ALETAHA D., ALASTI F. & SMOLEN J. S. 2015. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Research & Therapy* 17:229.
30. POLLOCK W., CLARKE K., GALLAGHER K., HALL J., LUCKHURST E., MCEVOY R., MELNY J., NEIL J., NIKOLOUTSOPOULOS A., THOMPSON T., TREVISIN M. & SAVIGE J. 2002. Immunofluorescent patterns produced by antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) vary depending on neutrophil substrate and conjugate. *Journal of Clinical Pathology* 55:680–683.
31. SAVIGE J., DAVIES D., FALK R. J., JENNETTE J. C. & WIJK A. 2000. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases : A review of the clinical and laboratory features. *Kidney International* 57:846–862.
32. SCHULTE-PELKUM J., RADICE A., NORMAN G. L., LPEZ HOYOS M., LAKOS G., BUCHNER C., MUSSET L., MIYARA M., STINTON L. & MAHLER M. 2014. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Journal of Immunology Research* 1-12.
33. CSERNOK E. & HOLLE J. U. 2010. Twenty-eight years with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): how to test for ANCA – evidence-based immunology? *Autoimmunity Highlights* 1:39–43.
34. WILSON W. A., GHARAVI A. E., KOIKE T., LOCKSHIN M. D., BRANCH D. W., PIETTE J., BREY R., DERKSEN R., HARRIS E. N., HUGHES G. R. V., TRIPLETT D. A. & KHAMASHTA M. A. 1999. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 42:1309–1311.

35. FISCHER M. J., RAUCH J. & LEVINE J. S. 2007. The Antiphospholipid Syndrome. *Seminars in Nephrology* 27:35–46.
36. WILLIS R. & PIERANGELI S. S. 2011. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmunity Highlights* 2:35–52.
37. TRIPLETT D. A. 2002. Antiphospholipid Antibodies. *Archive of Pathology and Laboratory Medicine* 126:1424–1429.
38. HORSTMAN L. L., JY W., BIDOT C. J., AHN Y. S., KELLEY R. E., ZIVADINOV R. MAGHZI A. H., ETE-MADIFAR M., MOUSAVI S. A. & MINAGAR A. 2009. Antiphospholipid antibodies: paradigm in transition. *Journal of Neuroinflammation* 6:1–21.
39. EDIRIWICKREMA L. S. & ZAHEER W. 2011. Diffuse large cell Lymphoma presenting as a sacral mass and lupus anticoagulant. *Yale Journal of Biology and Medicine* 84:433–438.
40. BOWIE E. J. W., JUNIOR J. H. T., PASCUZZI C. A. & JUNIOR C. A. O. 1963. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *Translational Research* 62:416–430.
41. ORTEL T. L. 2012. Antiphospholipid syndrome laboratory testing and diagnostic strategies. *American Journal of Hematology* 87:1–17.
42. CHAO Y., CHANG W., TING H., CHAO W. & HSU Y. H. 2014. Cell Cycle Arrest and Cell Survival Induce Reverse Trends of Cardiolipin Remodeling. *PLoS One* 9:1–19.
43. SANTAMARIA J. R., MANDELLI F. L., BADZIAK D., CAVALIN L. C., DE BARROS M. F. & SATO M. S. 2005. Síndrome antifosfolípide. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 80:225–239.
44. ANZAI K., NAGAFUCHI S., NIHO Y., KIKUCHI M. & ONO J. 1988. β 2-Glycoprotein I-dependent and -independent anticardiolipin antibody in non-obese diabetic (NOD) mice. *Clinical and Experimental Immunology* 111:173–180.
45. SPECKER C. 2007. Antiphospholipidsyndrom. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 66:41–53.
46. ARAD A., PROULLE V., FURIE R. A., FURIE B. C. & FURIE B. 2011. β (2)-glycoprotein-1 autoantibodies from patients with antiphospholipid syndrome are sufficient to potentiate arterial thrombus formation in a mouse model. *Blood* 117:3453–3459.
47. RANZOLIN A., LOTTERMAN A., BOHN J., ALBERTO C., MÜHLEN V. & LUIZ H. 2004. Anticorpos contra Beta2-Glicoproteína I, autoimunidade e aterosclerose. *Revista Brasileira de Reumatologia* 44:139–149.
48. CARMONA-FERNANDES D., SANTOS M. J., CANHÃO H. & FONSECA J. E. 2013. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Medicine* 11:1–8.
49. MARIN G. G., CARDIEL M. H., CORNEJO H. & VIVEROS M. E. 2009. Prevalence of Antinuclear Antibodies in 3 Groups of Healthy Individuals: Blood Donors, Hospital Personnel, and Relatives of Patients With Autoimmune Diseases. *Journal of Clinical Rheumatology* 15:325–329.
50. CARCAMO W. C., SATOH M., KASAHARA H., TERADA N., HAMAZAKI T., CHAN J. Y. F., YAO B., TAMAYO S., COVINI G., MÜHLEN C. A. V. & CHAN E. K. L. 2011. Induction of Cytoplasmic Rods and Rings Structures by Inhibition of the CTP and GTP Synthetic Pathway in Mammalian Cells. *PLoS One* 6:1–12.
51. MOLAZADEH M., KARIMZADEH H. & AZIZI M. R. 2014. Prevalence and clinical significance of antinuclear antibodies in Iranian women with unexplained recurrent miscarriage. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 12:221–226.
52. RAND J. H., WU X. X., QUINN A. S. & TAATJES D. J. 2008. Resistance to annexin A5 anticoagulant activity: a thrombogenic mechanism for the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 17:922–930.
53. RAND J. H., WU X., QUINN A. S., CHEN P. P., MCCRAE K. R., BOVILL E. G. & TAATJES D. J. 2003. Human Monoclonal Antiphospholipid Antibodies Disrupt the Annexin A5 Anticoagulant Crystal Shield on Phospholipid Bilayers Evidence from Atomic Force Microscopy and Functional. *American Journal of Pathology* 163:1193–1200.

54. RAND J. H., WU X., ANDREE H. A. M., ROSS J. B. A., RUSINOVA E., GASCON-LEMA M. G., CALANDRI C. & HARPEL P. C. 1998. Antiphospholipid Antibodies Accelerate Plasma Coagulation by Inhibiting Annexin-V Binding to Phospholipids: A “Lupus Procoagulant” Phenomenon. *Blood* 92:1652–1660.
55. CHUNG C. H. & PARK C. Y. 2008. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia in healthy adult. *The Korean Journal of Internal Medicine* 23:149–151.
56. CAMPOS M. M. & SANTOS I. R. 2011. Síndrome De Hipoprotrrombinémia - Anticoagulante Lúpico. *Acta Médica Portuguesa* 24:611–616.
57. RAPAPORT S. I., AMES S. B. & DUVALL B. J. 1959. A plasma coagulation defect in systemic lupus erythematosus arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity. *Blood* 15:212–227.