

ARTRITE REUMATOIDE FATOR ANTINUCLEAR POSITIVO.

RHEUMATOID ARTHRITIS WITH POSITIVITY FOR ANTINUCLEAR ANTIBODY.

Thelma Larocca **SKARE**¹, Marília Barreto G. **SILVA**¹, Carlos Roberto O. **BORGES**¹, Carlos Eduardo P. **CARDOSO**¹, Carlos Roberto **CARON**¹, Cecília Neves V. **KREBS**¹, Bruno **PEROTTA**¹, Ivo **RONCHI JUNIOR**¹, Paulo Roberto Ferreira **ROSSI**¹, Ivan José Paredes **BARTOLOMEI**¹, Joachim **GRAF**¹.

Rev. Méd. Paraná/1370

Skare TL, Silva MBG, Borges CRO, Cardoso CEP, Caron CR, Krebs CNV, Perotta B, Ronchi Junior I, Rossi PRF, Bartolomei IJP, Graf J. Artrite Reumatoide Fator Antinuclear Positivo. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2):9-12.

RESUMO - Objetivos: Verificar a prevalência de FAN positivo em portadores de AR e estudar a sua correlação com elementos clínicos. Material e Métodos: Foram estudados 113 pacientes portadores de AR quanto à idade do diagnóstico, sexo, presença de nódulos reumatóides, presença de alterações radiológicas (osteoporose justa articular e erosões) em RX de mãos, presença de fator reumatoide. Estes dados foram correlacionados com a presença do FAN. Resultados: A prevalência de FAN positivo foi de 21,24%, sem diferença estatisticamente significativa entre os sexos ($p=0,553$). Os títulos variaram entre 1:40 e 1:320, sendo a maioria (83,3%) padrão pontilhado. Não houve significância estatística entre o FAN positivo e idade de início da doença ($p=0,4611$) ou presença de alterações radiológicas ($p=0,4397$). Houve correlação significativa entre FAN positivo e presença de nódulos reumatóides, onde 50% dos pacientes com nódulos tinham este anticorpo ($p=0,0197$). Conclusão: O presente estudo concluiu que os pacientes com AR nodular possuíam mais FAN positivo, o que pode ser indicativo de associação deste anticorpo com doença mais grave.

DESCRITORES - Artrite Reumatoide, Fator Antinuclear, Nódulos Reumatóides.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença com considerável variabilidade clínica e sorológica. Fatores genéticos, sexuais e ambientais influem no fenótipo da doença, na gravidade de achados articulares e extra articulares e no aparecimento dos seus marcadores sorológicos.^(1,2)

Um dos autoanticorpos encontrados na AR é o fator antinuclear (FAN) e a positividade deste tem oscilado entre 10 a 65% dos casos⁽³⁾. O significado do FAN na AR não está bem claro e existe quem acredite que a presença deste anticorpo esteja associada com um prognóstico pior. Todavia o estudo de um grupo com 99 pacientes com AR precoce com e sem FAN, acompanhados por uma média de 10,5 anos, chegaram à conclusão de que nódulos e deformidades se desenvolvem de maneira igual nos dois grupos, embora os pacientes com FAN positivo pareçam ter um maior risco de vasculites⁽⁴⁾.

Neste trabalho procurou-se verificar se a pre-

valência do FAN em uma amostra de pacientes com AR clássica e a sua possível associação com dados clínicos como idade de início da doença, presença de nódulos reumatóides e presença de achados radiológicos característicos da AR.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 113 pacientes do ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba sendo 94 mulheres e 19 homens. A idade dos pacientes variou entre 19 a 82 anos (mediana de 50 anos; média de 48,95±12,48 anos) e tempo de doença entre 6 e 384 meses (mediana de 54 meses; média de 82,65 ± 75,65 meses). Todos os pacientes preenchem pelo menos 4 dos Critérios do *American College of Rheumatology* para esta doença⁽⁵⁾. Nenhum dos pacientes era portador de síndrome de Felty e/ou fazia uso de bloqueadores de fator de necrose tumoral alfa ou d-penicilamina para tratamento. Esta amostra repre-

senta a população de portadores de artrite reumatoide que faz tratamento no ambulatório supracitado no último ano.

Estes pacientes foram estudados quanto a idade de diagnóstico da AR, presença de simetria do envolvimento articular, presença de nódulos reumatoides, presença de fator reumatoide pesquisado pelo látex por soroaglutinação e do FAN pesquisado por imunofluorescência indireta utilizando-se células HEP-2 como substrato. Foram considerados positivos os valores do fator reumatoide acima de 30 UI/ml e os do FAN maiores ou iguais a 1/40.

Os dados obtidos foram analisados por tabelas de contingência; para verificação de associação entre as variáveis utilizou-se o teste de qui quadrado e Fisher. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

A prevalência do FAN positivo na população como um todo foi de 21,24% (n=24) sendo positivo em 26,32% da população masculina (n=5) e 20,21% da população feminina (n=19), mostrando não possuir preferência por sexo (p=0,55).

FIGURA 1. PREVALÊNCIA DO FATOR ANTINUCLEAR (FAN) NA POPULAÇÃO DE ARTRITE REUMATÓIDE ESTUDADA.

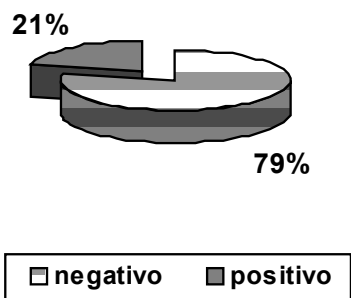
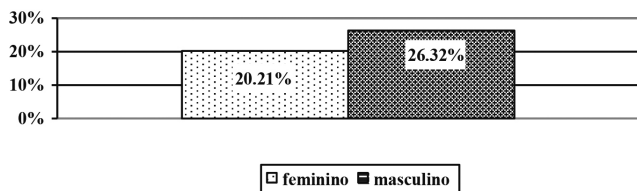


FIGURA 2. PREVALÊNCIA DO FATOR AMTINUCLEAR (FAN) DE ACORDO COM O SEXO DO PACIENTE.



Os títulos do FAN variaram de 1:40 até 1:320. No que se refere ao padrão de imunofluorescência deste anticorpo, a grande maioria era do padrão pontilhado (83,3%), sendo que 8,3% eram homogêneo e 8,3% dos demais padrões.

Correlacionando-se a idade de diagnóstico da AR com a presença do FAN observou-se que este estava presente em 19 dos 83 pacientes com doença abaixo de 50 anos; em 5 dos 27 pacientes com doença entre

50 e 65 anos e em nenhum dos 3 pacientes com idade de diagnóstico acima dos 65 anos, o que não mostrou significância estatística (p=0,46).

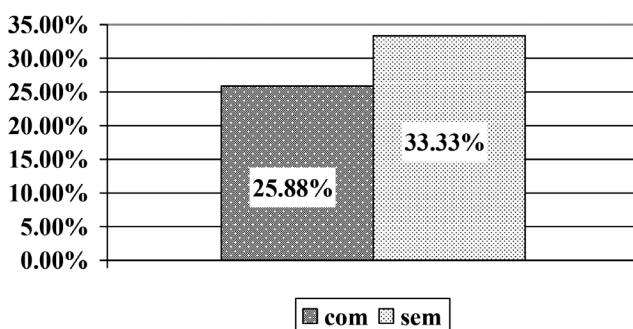
TABELA 01. PREVALÊNCIA DE FAN POSITIVO DE ACORDO COM A IDADE DA POPULAÇÃO DE ARTRITE REUMATÓIDE ESTUDADA (N=113)

	<50 anos	Entre 50-65 anos	> 65 anos
FAN positivo	n=19 (79,17%)	n=5 (20,83%)	n=0
FAN negativo	n=64 (71,91%)	n=22 (24,72%)	n = 3 (3,37%)

n= número de pacientes da amostra
FAN= fator antinuclear

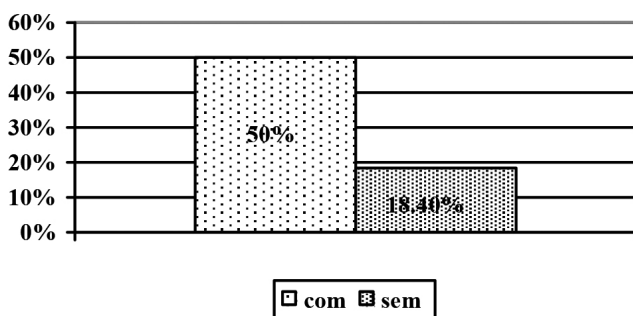
A análise da presença do FAN e sua possível correlação com presença ou ausência de alterações características ao RX (osteopenia e erosões) mostrou que este anticorpo estava presente em 22 dos 85 pacientes com alterações presentes e em 2 dos 6 pacientes sem alterações ao RX, o que também demonstrou não possuir significância estatística (p=0,43).

FIGURA 3. PRESENÇA DO FATOR ANTINUCLEAR (FAN) EM PACIENTES COM E SEM ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS.



Entretanto o estudo da associação do FAN com a presença de nódulos reumatoides mostrou que presente em 5 dos 10 portadores de nódulos e em 19 dos 103 dos portadores de AR não nodular, o que mostrou significância estatística com p=0,01.

FIGURA 4. PREVALÊNCIA DO FATOR ANTINUCLEAR EM ARTRITE REUMAOIDE COM E SEM NÓDULOS.



DISCUSSÃO

O achado laboratorial mais clássico na artrite reumatoide é o do fator reumatoide feita pelo látex⁽⁶⁾. Embora este teste não seja necessário nem suficiente para o diagnóstico da mesma, pode ser de grande auxílio ao demarcar, quando em altos títulos, uma doença mais agressiva que, por cursar com mais erosões e deformidades, exige um tratamento mais vigoroso⁽⁶⁾.

Parte dos portadores de AR são também FAN positivos e o valor da positividade deste teste é menos compreendido. A literatura mostra que a positividade deste teste é altamente variável o que reflete diferentes metodologias utilizadas para a detecção deste anticorpo, assim como diferenças na proporção de portadores de síndrome de Felty associada em cada um dos grupos estudados⁽³⁾. É fato reconhecido que a presença de um FAN positivo na artrite reumatoide é mais comum em portadores de Síndrome de Felty (AR com neutropenia e esplenomegalia) nos quais aparece em até 82% dos casos e parece estar relacionado com a presença de anticorpos anti histona⁽⁷⁾. Na artrite idiopática juvenil (AIJ) ele também tem sido encontrado, principalmente na forma oligoarticular onde demonstra uma associação positiva com a presença de alterações oculares (uveíte). Nesta última o FAN é dirigido contra vários diferentes antígenos, incluindo-se as histonas⁽⁸⁾. Já na AR clássica, os elementos contra o qual os FAN se dirige são principalmente os antígenos Ro e La⁽⁹⁾.

O presente estudo mostrou que a presença do FAN na AR não influi na idade de início da mesma, presença ou não de achados radiológicos. O sexo do portador da AR também não influi no achado deste auto-anticorpo. Entretanto pacientes com AR nodular, o que é considerado um marcador de gravidade da doença

são os que mais possuíam FAN positivo, o que pode apontar para o fato de que a detecção deste anticorpo também auxilie na identificação de uma doença grave. Embora o FAN não tenha demonstrado se correlacionar com presença ou ausência de alterações radiográficas deve-se notar que, nesta pesquisa, não houve um estudo quantitativo das alterações radiológicas, o que poderia fornecer informações mais fidedignas. Já o padrão de imunofluorescência nuclear encontrado foi o pontilhado que é compatível com a presença do anti Ro e anti LA, o que se mostra de acordo com a literatura vigente.

Uma interessante observação é a de que portadores de AR com FAN positivo têm uma maior tendência para desenvolver efeitos colaterais com certas drogas modificadoras de doença como metotrexate, ouro e d- penicilamina⁽¹⁰⁾. Os efeitos adversos descritos são maiores chances de alterações hematológicas com o metotrexate e d-penicilamina e maior número de alterações hematológicas e gastrintestinais com o ouro.⁽¹⁰⁾

Com a ocorrência de lúpus induzido por droga com tratamento recentemente introduzido com agentes biológicos para a artrite reumatoide, como o uso de bloqueadores de fator tumoral alfa⁽¹¹⁾ a positividade do FAN é um aspecto interessante a levado em conta, uma vez que pacientes com este anticorpo podem vir a ter alguma tendência mais acentuada para desenvolver esta complicação.

Os autores concluem que, na população estudada, a presença de nódulos reumatoide é mais alta na população com AR e FAN positivo. Maiores estudos são necessários para uma correlação fidedigna com gravidade de achados radiológicos e risco de lúpus induzido por agentes biológicos usados no seu tratamento.

Skare TL, Silva MBG, Borges CRO, Cardoso CEP, Caron CR, Krebs CNV, Perotta B, Ronchi Junior I, Rossi PRF, Bartolomei IJP, Graf J. Rheumatoid Arthritis with Positivity for Antinuclear Antibody. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2):9-12.

ABSTRACT - Objective: To verify the prevalence of ANA in patients with RA and study its correlation with clinical findings. Material and Methods: We studied 113 patients with rheumatoid arthritis for diagnosis age, sex, rheumatoid nodules, radiologic findings in hand X-rays and rheumatoid factor. These results were correlated with the presence of ANA. Results: About 21.24% of the patients had positive ANA and no significant gender differences were observed. The titers were between 1:40 to 1:320 and most of them (83.3%) with mottled pattern. No statistical significance could be found among ANA positive patients with regards to age of diagnosis ($p=0.46$) or radiological findings ($p=0.43$). There was a positive correlation of presence of rheumatoid nodules and finding of positive ANA ($p=0.01$). Conclusion: We conclude that patients with nodular RA have more frequently positive ANA, which can indicate that this antibody is present in more severe disease.

KEYWORDS - Rheumatoid Arthritis, Antinuclear Antibody, Rheumatoid Nodules.

REFERÊNCIAS

1. Erhardt CC, Munford PA, Venables PJW, Maini RN. Factors predicting a poor prognosis in rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 1989;48:7-13.
2. Stiller-Winkler R, Idel H, Leng G, Spix C, Dolgner R. Influence of air pollution on Humoral immune response. *J Clin Epidemiol* 1996;49(5):527-534
3. Condemi JJ, Barnett EV, Atwater C et al. The significance of antinuclear factors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965; 8(6): 1080-1093.
4. Caspi D, Elkayam O, Vardimon N, Yron M, Burke M. Clinical Significance of low titer antinuclear antibodies in early rheumatoid arthritis: implications on the presentation and long term course of disease. *Rheumatol Int.* 2001; 20(2):43-7.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;23 (6): 315-324.
6. Tighe H, Carson DA. Rheumatoid factors. In:Kelley W, Harris Jr ED,Ruddy S, Sledge CB. Textbook of rheumatology 5th Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1997, vol 1:241-249.
7. Campion G, Maddison PJ, Goulding N et al. The Felty Syndrome; a case matched study of clinical manifestations and outcome, serological features and immunogenetic associations. *Medicine* 1990; 69(2): 69-80.
8. Leak AM. Autoantibody profile in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:178-82.
9. Juby A, Johnston C, Davis P, Russel AS. Antinuclear and antineutrophil cytoplasmic antibodies in the sera of patients with Felty's syndrome. *Rheumatology* 1992 ; 31:185-188.
10. Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2002;11(11):753-5.