

Presença de anti-RO prediz aparecimento de lesão valvar em artrite reumatoide*

Presence of anti-RO predicts onset of valve lesions in rheumatoid arthritis

Laís Zanlorenzi¹, Paula de Oliveira Azevedo¹, Marília Barreto Silva², Thelma Skare²

*Recebido do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Curitiba, PR.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Alguns autoanticorpos são associados com achados clínicos peculiares. Pacientes com artrite reumatoide (AR) podem apresentar autoanticorpo anti-RO. O objetivo deste estudo foi estudar a prevalência e associações clínicas do anticorpo anti-RO em pacientes com AR.

MÉTODO: Foram estudados 385 pacientes diagnosticados com AR e que possuíam teste Elisa para anti-RO. Também foram analisadas informações referentes ao perfil do paciente, avaliação funcional, DAS-28, manifestações extra-articulares, função tireoidiana, perfil de autoanticorpos e de tratamento.

RESULTADOS: A prevalência do anticorpo anti-RO foi de 8,31%. Não houve diferença significativa em relação ao sexo, HAQ, DAS-28, classificação funcional em pacientes com anti-RO positivo ($p = ns$). Pacientes com anti-RO apresentaram idade menor ao diagnóstico ($p = 0,02$). Em relação às manifestações extra-articulares, encontrou-se maior prevalência de lesões valvares cardíacas ($p < 0,001$) em pacientes com anticorpo anti-RO. Não foram encontradas diferenças significativas na análise de outras desordens extra-articulares, associação com hipotireoidismo, amiloidose, tratamentos indicados, presença de fator reumatoide (FR) e anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP).

CONCLUSÃO: Pacientes com AR que apresentam o anticorpo anti-RO tem um início de doença mais precoce. O anticorpo anti-RO é um fator de risco para o desenvolvimento de lesões valvares. Não foram encontradas relações do anti-RO com tireoidopatias, amiloidose secundária e escolha de tratamento.

Descritores: Anti-RO, Artrite reumatoide, Lesões valvares, Síndrome de Sjögren.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Some auto antibodies are associated with peculiar clinical findings. Patients with rheumatoid arthritis (RA) may have anti-RO antibodies. The objective of this study was to investigate the prevalence and clinical associations of anti-RO antibodies in RA patients.

METHOD: We studied 385 patients with RA for anti-RO by Elisa testing and for clinical profile, functional assessment, DAS-28, extra-articular manifestations, thyroid function, auto antibodies and treatment.

RESULTS: The prevalence of anti-RO was 8.31%. There was no significant difference in sex distribution, HAQ, DAS-28, functional classification in patients with positive anti-RO ($p = ns$). Patients with anti-RO were younger at diagnosis ($p = 0.02$). Analyzing extra-articular disorders we found a greater prevalence of cardiac valve lesions ($p < 0.001$) in patients with anti-RO antibodies. No differences were found in other extra-articular manifestations, associated hypothyroidism, amyloidosis, treatment requirements, presence of rheumatoid factor (RF) and anti citrullinated protein antibodies (ACPA).

CONCLUSION: RA patients with anti-RO have disease onset at earlier age. Anti-RO is a risk factor for the development of valve lesions. There is no association between this antibody and thyroid disease, amyloidosis and treatment needs.

Key words: Anti-RO, Rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, Valve lesions.

INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR) é uma doença reumática crônica que pode se apresentar com uma ampla gama de achados clínicos e gravidade¹. Manifestações extra-articulares, como nódulos reumatoides, vasculites, desordens oculares, pulmonares e cardíacas são alguns dos achados clínicos responsáveis por esta diversidade e pelo perfil de anticorpos, que inclui fator reumatoide (FR), anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP), anticorpos antinucleares (FAN), anti-RO e anti-La².

Alguns anticorpos são associados com certas manifestações clínicas, sendo que a sua presença pode ajudar o clínico a prever quais dessas desordens estarão presentes^{3,4}. Anti-RO, que é tipicamente encontrado na síndrome de Sjögren (SJ) primária, tem sido associado a sintomas como xerofthalmia e xerostomia e SJ secundária em AR^{4,5}, lúpus eritematoso sistêmico (LES)^{3,4}, esclerodermia⁴ e cirrose biliar primária⁴. A fotossensibilidade também está rela-

1. Acadêmicas de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná. Curitiba, PR, Brasil
2. Médicas do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil

Apresentado em 01 de fevereiro de 2012

Aceito para publicação em 01 de junho de 2012

Conflitos de interesse: Nenhum; Fontes de fomento - Nenhuma

Endereço para correspondência:

Dra. Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

80310-420 Curitiba, PR.

E-mail: tskare@onda.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

cionada com a presença deste anticorpo em pacientes com LES, lúpus neonatal ou lúpus cutâneo subagudo⁴.

Anti-RO está presente em 3% a 15% dos pacientes com AR^{1,4,5}, e neste contexto, tem sido associado ao maior aparecimento de manifestações extra-articulares, como nódulos⁵, sintomas da síndrome seca, vasculites cutâneas e leucopenia^{1,5}. Também foi relacionado com uma ampla gama de marcadores de ativação imunológica (como hipergamaglobulinemia, altos títulos de FR e FAN e ativação do complemento)^{1,6}. Tishler e col.⁷ encontraram uma associação do anti-RO com o HLA-DR4 em pacientes com AR, embora isto não tenha sido confirmado por outros estudos⁵.

O objetivo deste estudo foi estudar a prevalência do anti-RO em uma população de pacientes com AR do Sul do Brasil e buscar associações deste anticorpo com o perfil clínico e sorológico.

MÉTODO

Realizou-se este estudo em que todos os pacientes incluídos preencheram pelo menos 4 critérios da classificação do Colégio Americano de Reumatologia (1987), examinados em um único centro universitário. Essa amostra representa todos os pacientes com AR observados durante um ano e que aceitaram participar do estudo, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Prontuários foram revisados para dados demográficos, quadro clínico (presença de manifestações extra-articulares, HAQ, índice funcional de Steinbrocker e DAS-28 4v, doenças associadas, presença de auto anticorpos (FR, FAN, anti-CCP) e uso de medicamentos. As desordens extra-articulares consideradas foram (a) SJ secundária, com diagnóstico feito de acordo com os critérios Americano-Europeu; (b) nódulos, detectados por exame físico; (c) episclerite, esclerite e *escleromalacia perforans*, confirmados por exame oftalmológico; (d) lesão pulmonar intersticial, quando foram encontradas alterações como imagem em vidro fosco, fibrose, faveolamento em tomografia computadorizada (TC) de alta resolução; (e) úlcera de perna - quando presente no exame físico e não atribuída a outra doença; (f) lesão valvar cardíaca, quando presente em ecocardiografia transtorácica; (g) serosites (pleurite e pericardite), quando detectadas clinicamente ou por exames de imagem como radiografia torácica, TC torácica e ecocardiografia.

As doenças associadas consideradas foram (a) depósito de amiloide: quando a biópsia de gordura subcutânea positiva; (b) hipotireoidismo: quando níveis séricos de TSH acima de 4,5 µg/mL em pelo menos duas medidas.

Anti-RO foi pesquisado através de exame de ELISA, usando o *kit* comercial *ELISA* (*Orgentec Diagnostika GmbH, Germany*); foram considerados positivos valores acima de 25 U/mL, de acordo com as instruções do fabricante.

Os dados coletados foram analisados através de tabelas de frequência e contingência. Os testes utilizados para a análise de associações foram o Exato de Fisher e Qui-quadrado, para dados nominais, e teste t não pareado Mann-Whitney, para dados numéricos. Variáveis com $p < 0,05$ na análise univariada foram submetidas a análise através de um modelo de regressão logística para determinar o *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Para os cálculos, foram utilizados *software* Graph Pad Prism version 4.0 e Medcalc version 12.1.3.0. Foi adotado um nível de significância de 5%.

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (processo nº 10720/2010),

RESULTADOS

Foram estudados 385 pacientes: 87,8% (n = 338) do sexo feminino e 12,2% (n = 47) do sexo masculino. A idade média foi de 53,18 ± 12,16 anos (variando de 22 a 89 anos) e a idade ao diagnóstico foi de 43,41 ± 12,91 anos (variando de 16 a 83 anos). A exposição ao fumo foi encontrada em 49,7% (181/362); 24,3% (88/362) declararam ser tabagistas e 25,7% (93/362) ex-tabagistas. A avaliação da classe funcional estava disponível em 351 pacientes, sendo 4,8% classe 4; 10,2% classe 3; 35,9% classe 2 e 49,0% classe 1. DAS-28 4v estava disponível em 271 pacientes e a média desse foi de 3,66 ± 1,57 (valores variando entre zero e 9,19); foi obtido HAQ de 283 pacientes e o valor médio foi de 1 (entre zero e 3).

O perfil clínico e de autoanticorpos nestes pacientes estão relatados na tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas e sorológicas em pacientes com artrite reumatoide.

	n = 385	%
Sintoma de olho seco	141/375	37,6
Sintoma de boca seca	161/375	42,93
Teste de Schirmer positivo	102/341	29,91
Biópsia glandular positiva	136/343	39,65
Síndrome de Sjögren secundária	52/321	16,19
Pleurite	10/356	2,88
Doença intersticial pulmonar	59/358	16,48
Doença da esclera	9/359	2,50
Pericardite	3/356	0,84
Lesão valvar na ecocardiografia	33/360	9,16
Nódulos reumatoides	53/377	14,05
Úlceras de perna	1/356	0,28
Síndrome de Felty	2/356	0,56
Vasculite de pele	9/356	2,52
Fator reumatoide positivo	261/365	71,50
Anticorpo anti-peptídeo cítrico citrulinado	109/144	75,69
Anticorpo antinuclear positivo	109/378	28,83
Hipotireoidismo	70/359	19,49
Depósito de amiloide positivo	21/142	14,79

Nesta amostra, 47,3% estavam em uso de antimaláricos; 63,3% em uso de metotrexato; 23,8% utilizavam leflunomide; 8,05% sulfasalazina; 6,4% em uso de fármacos anti-TNF e 74,5% utilizavam prednisona.

Nesta população, o anticorpo anti-RO estava presente em 8,3% pacientes (32/385).

Comparação de pacientes com AR de acordo com a presença de anti-RO.

Comparando os dados demográficos entre os pacientes com AR anti-RO positivos e negativos, nenhuma diferença foi encontrada na distribuição por sexo ($p = 0,78$). Pacientes com a presença do anti-RO tiveram início da doença mais cedo do que os com anti-RO negativo ($p = 0,02$; idade média de diagnóstico de pacientes

Tabela 2 – Perfil clínico dos pacientes com artrite reumatoide de acordo com a presença de anti-RO (n = 385).

	Anti-RO Positivo n = 32		Anti-RO Negativo n = 353		Valor de p
Síndrome de Sjögren secundária	9/30	30%	43/291	14,77%	0,03
Pleurite	1/30	3,33%	9/326	2,76%	0,59
Doença intersticial pulmonar	5/30	16,66%	53/328	16,15%	0,94
Doenças da esclera	0/30	0	9/328	2,74%	1,00
Pericardite	1/30	3,33%	2/326	0,84%	0,23
Lesão valvar cardíaca	8/30 (*)	26,6%	25/330	7,57%	<0,001
Nódulos reumatóides	6/31	9,35%	49/346	14,16%	0,43
Vasculites de pele	2/30	6,66%	7/326	2,14%	0,17
Hipotireoidismo	6/31	19,35%	65/328	19,82%	0,95
Depósito de amilóide	3/14	21,42%	18/128	14,06%	0,43

(*) - As lesões valvares cardíacas foram: insuficiência aórtica (n = 3), insuficiência mitral (n = 3), dupla lesão aórtica (n = 1), insuficiência mitral e insuficiência aórtica (n = 1).

anti-RO positivo de $38,38 \pm 13,54$ anos *versus* $43,87 \pm 12,77$ anos em anti-RO negativos). Exposição ao tabaco foi mais comum em pacientes anti-RO negativos (49,4%) do que anti-RO positivos (29,0%), com $p = 0,029$.

Não houve diferenças na análise do HAQ ($p = 0,73$), do DAS-28 ($p = 0,57$) ou da classe funcional de Steinbrocker ($p = 0,50$).

A comparação dos dados clínicos pode ser vista na tabela 2, que mostra maior prevalência de SJ secundária e lesões valvares cardíacas na população anti-RO positiva.

Analisando a presença de autoanticorpos de acordo com a positividade do anti-RO, não encontramos nenhuma relação com FR ($p = 0,54$) ou anti-CCP ($p = 1,0$), mas uma associação positiva foi encontrada com os anticorpos antinucleares ($p < 0,0001$).

Nenhuma associação pode ser encontrada em relação ao uso dos medicamento para a AR e o anti-RO: antimaláricos ($p = 0,24$), metotrexato ($p = 0,78$), corticosteroides ($p = 0,95$), leflunomida ($p = 0,87$), sulfassalazina ($p = 0,31$) e anti-TNF alfa ($p = 1,0$).

Quando SJ secundária, lesões cardíacas valvares, anticorpos antinucleares positivos e idade de início da doença foram estudados por meio de regressão logística, apenas os anticorpos antinucleares (OR 5,96, IC 95% = 2,57-13,86), lesão valvar cardíaca (OR 4,53, IC 95% = 1,65-12,33) e a idade de início da doença (OR = 0,95, IC 95% = 0,91-0,84) permaneceram em associação com anti-RO.

DISCUSSÃO

O anticorpo anti-RO já foi encontrado em várias doenças autoimunes e manteve em cada uma delas uma associação com certos achados clínicos⁴⁻⁶. No LES, tem sido associado com a presença de HLA DR3, início da doença mais tardio, fotossensibilidade, artropatia deformante como Jaccoud e menor prevalência de doença renal^{4,8}. Na esclerodermia, em que ocorre em 3% a 11% dos casos^{4,9,10}, ele é associado à síndrome sicca, fotossensibilidade e envolvimento pulmonar grave¹⁰⁻¹³. Na AR, tem sido descrito em associação com síndrome sicca, fotossensibilidade, complemento reduzido e à maior prevalência de efeitos colaterais ao uso dos sais de ouro e d-penicilamina^{1,4,5}.

No presente estudo, que foi focado nos achados clínicos de pacientes com AR anti-RO positivos, três associações estiveram

presentes. O primeiro foi com o início da doença mais precoce, embora tenha sido possível verificar que estes pacientes não tiveram um pior resultado no índice funcional, HAQ e DAS ou ao uso de medicamentos. A segunda associação, já esperada, era com a presença de anticorpos antinucleares.

A terceira associação e mais interessante foi com lesões valvares cardíacas. O anti-RO tem sido associado a várias manifestações cardíacas, principalmente de distúrbios de condução em crianças que desenvolvem lúpus neonatal¹⁴. No mesmo contexto, os casos de cardiomiopatia e endomiocardiofibrose foram encontrados mostrando um tropismo de anti-RO para os tecidos cardíacos^{4,15}. Em jovens apresentando LES, o anti-RO tem sido associado com maior comprometimento cardíaco (miocardite e pericardite)¹⁶. No entanto, estes achados em adultos ainda são controversos. Estudos em pacientes com lúpus anti-RO positivos não mostraram nenhuma mudança no intervalo PR¹⁷, mas distúrbios da condução com aumento do intervalo QTc foram detectados¹⁸. Um grupo de pesquisadores¹⁹ encontraram associação positiva de anti-RO com a presença de lesões valvar em 62 pacientes com LES, o que implica uma relação causal entre o autoanticorpo e a lesão cardíaca. Com os presentes achados sugere-se que pacientes com AR anti-RO positivos devam ser submetidos à seleção cuidadosa de defeitos valvares.

CONCLUSÃO

Na amostra de pacientes com AR estudada, foi demonstrada uma prevalência de anti-RO de 8,3%, sendo que este autoanticorpo foi mais comum em pacientes com início da doença mais precoce e lesões valvares cardíacas. Nenhuma associação pode ser estabelecida com outros auto anticorpos, tais como FR e anti-CCP, ou a particularidades no tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M, et al. Anti Ro/SSA antibodies in rheumatoid arthritis: clinical and immunologic associations. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(1):59-64.
2. Kvien T, Scherer HU, Burmester GR. Rheumatoid arthritis. In: Bijlsma JWJ, (editor). *Eular compendium on rheumatic diseases*.

- Italy: BMJ Publishing Group Ltd; 2009. p. 61-80.
- Hoffman IE, Peene I, Meheus L, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1155-8.
 - Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 2005;38(1):55-63.
 - Schneeberger E, Citera G, Heredia M, et al. Clinical significance of anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(4):517-9.
 - Boire G, Ménard HA. Clinical significance of anti-Ro(SSA) antibody in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15(3):391-4.
 - Tishler M, Nyman J, Wahren M, et al. Anti-Ro (SSA) antibodies in rheumatoid arthritis patients with gold-induced side effects. *Rheumatol Int* 1997;17(4):133-5.
 - Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with anti bodies anti SSA/Ro and SSB/La. *Lupus* 1994;3(5):419-22.
 - Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine* 1995;74(3):109-30.
 - Parodi A, Puiatti P, Rebora A. Serologic profiles as prognostic clues for progressive systemic scleroderma: the Italian experience. *Dermatologica* 1991;183(1):15-20.
 - Fujimoto M, Shimozuma M, Yazawa N, et al. Prevalence and clinical relevance of 52- kDa and 60-kDa Ro/SS-A autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56(11):667-70.
 - Antonioli C, Franceschini F, Cavazzana I, et al. Anti-Ro/SSA antibodies in systemic sclerosis (SSc): Determination of the fine specificity, clinical and laboratorial correlations. *Arthritis Res* 2002;4:A27.
 - Breit SN, Cairns D, Szentirmay A, et al. The presence of Sjögren syndrome is a major determinant of pattern of interstitial lung disease in scleroderma and other connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1989;16(8):1043-9.
 - Buyon JB, Brucato A. Neonatal lupus. *Sem Clin Immunol* 1998;15(1):5-19.
 - Hornberger LK, Al Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol* 2010;72(3):189-97.
 - Oshiro AC, Derbes SJ, Stopa AR, et al. Anti-Ro/SS-A and anti La/SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997;56(4):272-4.
 - Costa M, Gameiro Silva MB, Silva JA, et al. Anti-RO anti-LA anti-RNP antibodies and eletrocardiogram's PR interval in adult patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2008;33(2):173-6.
 - Bourré-Tessier J, Clarke AE, Huynh T, et al. Prolonged corrected QT interval in anti-Ro/SSA-positive adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2011;63(7):1031-7.
 - Shahin AA, Shahin HA, Hamid MA, et al. Cardiac involvement in patients with systemic lupus erythematosus and correlation of valvular lesions with anti Ro/SS-A and anti La/SS-B antibody levels. *Mod Rheumatol* 2004;14(2):117-22.