

# *Concomitância de artrite reumatoide e espondilite anquilosante em um único paciente: importância dos novos critérios de classificação*

Valderilio Feijó Azevedo<sup>1</sup>, Pedro Grachinski Buiar<sup>2</sup>

## RESUMO

Relatamos um caso de concomitância de espondilite anquilosante e artrite reumatoide em um paciente caucasiano de 65 anos, com achados clínicos de poliartrite simétrica com erosão de metacarpofalangeana ao raio X convencional e dor lombar inflamatória, HLA-B27+, associada à sacroiliíte. O paciente apresentou valores elevados de fator reumatoide e antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP). Realizamos uma revisão da literatura na qual as principais características de casos previamente reportados foram comparadas às deste caso. Este é o primeiro relato de caso de concomitância das duas doenças em que se utilizou teste laboratorial para dosagem do anti-CCP associado ao preenchimento das últimas versões dos critérios ASAS axial e ACR/EULAR para a classificação de espondilite anquilosante e artrite reumatoide, respectivamente.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide, espondilite anquilosante, classificação de doenças, fator reumatoide, antígeno HLA-B27.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) e a espondilite anquilosante (EA) são doenças articulares inflamatórias crônicas e progressivas que levam ao dano articular e comprometimento funcional dos pacientes. No passado, a EA foi incluída no espectro da AR, sendo considerada uma variante axial dela. Desde a década de 1950, época do “surgimento” do fator reumatoide (FR), várias características distintas vêm sendo estabelecidas para diferenciar essas duas doenças reumatológicas.<sup>1</sup> Atualmente, cada uma tem seus critérios diagnósticos singulares bem-definidos. Acrescentam-se a esses critérios exames de laboratório que identificam anticorpos e genes (como HLA-DR4 e HLA-B27) relacionados a cada uma. O destaque é dado para o anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), usado atualmente no diagnóstico de AR. A coexistência de AR e EA em um único paciente é rara. Dos quase 50 casos descritos na literatura, grande número ocorreu há mais de 30 anos, quando ainda se fazia pouco uso de testes laboratoriais específicos e os critérios de classificação de ambas as enfermidades estavam em franco debate.

Muitos desses casos foram publicados como ocorrência raríssima em periódicos.<sup>2-4</sup> Major *et al.*,<sup>2</sup> em 1979, publicaram 2 casos e informaram sobre outros 21 que já haviam sido descritos na literatura inglesa até então. Em 1995, Toussiro *et al.*<sup>3</sup> publicaram um relato com mais 3 casos e fizeram uma revisão, encontrando ao todo 44 casos prévios. De lá para cá, mais alguns casos foram somados, porém a frequência com que são relatados vem diminuindo. Neste artigo relatamos o diagnóstico de AR e EA em um mesmo paciente, usando os critérios ASAS para EA axial e ACR/EULAR 2010 para AR e a dosagem do anti-CCP, que não foi realizado em relatos anteriores. Ressaltamos ainda a presença da dosagem do anti-CCP entre os critérios atualizados (2010) da ACR/EULAR para AR.<sup>5</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente masculino, 65 anos, caucasiano, tabagista e etilista de longa data, aposentado. Internou-se com quadro de poliartralgia + emagrecimento (5 kg em aproximadamente 1,5 mês). Referiu dor lombar baixa e torácica de início há aproximadamente 1 ano e

Recebido em 14/05/2011. Aprovado, após revisão, em 26/11/2012. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse. Universidade Federal do Paraná – UFPR.

1. Professor-Assistente em Reumatologia, Universidade Federal do Paraná – UFPR

2. Aluno de Medicina, UFPR; Coordenador Acadêmico da Iniciação Científica em Espondilítrites

Correspondência para: Valderilio Feijó Azevedo. Rua Lamenha Lins, 1110, ap. 11 – Rebouças. CEP: 80220-080. Curitiba, PR, Brasil. E-mail: valderilio@hotmail.com

4 meses, que piorava à noite e melhorava com atividades físicas, também apresentando rigidez matinal de cerca de 40 minutos. O paciente apresentava ainda quadro de dor leve em articulações tarsais de pé direito e joelho direito, sem edema associado. Dois meses antes do internamento iniciou com dores moderadas à mobilização de ambos os cotovelos e metacarpofalangeanas. Negou tosse, sudorese noturna e febre nesse período. Negou histórico anterior de quadro semelhante, uretrites, sintomas intestinais ou mesmo um diagnóstico prévio de doença reumática.

Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, lúcido e orientado, com *facies* de dor. Coluna cervical com rigidez e limitação à movimentação bilateral ( $< 45^\circ$ ). Coluna lombar dolorosa à palpação de vértebras L3-L5. Schöber 10,0–11,6 cm, expansibilidade torácica de 2,1 cm, índice occipito-parede 0 cm. Verificou-se aumento de volume, calor e redução da mobilidade (para extensão) de ombros e cotovelos bilaterais. Nas mãos, nódulos de Bouchard e Herberden presentes com atrofia da musculatura interóssea. Joelhos dolorosos à palpação com crepitação grosseira ao movimento. O exame físico evidenciou pequena lesão cutânea eritematosa em joelho direito, a qual foi biopsiada. Não apresentava nódulos. Pressão arterial de 145/95 mmHg, frequência cardíaca de 125 bpm e frequência respiratória de 20 rpm. Nos exames laboratoriais: velocidade de hemossedimentação (VHS) de 111 mm/1h (até 32,5 mm/1h); proteína C-reativa (PCR) de 9 mg/dL (normal 0,5 mg/dL); hematócrito, 36,2%; hemoglobina, 11 g/dL, plaquetas, 429.000/mm<sup>3</sup>; leucócitos, 8120/mm<sup>3</sup>; e FR de 633 UI/mL. Exames radiográficos de articulações sacroilíacas e de coluna lombar demonstraram esclerose de sacroilíacas bilateralmente sem erosões (grau 2) mais evidente à direita e sindesmófitos em L4 e L5 (Figura 1a). A biópsia da lesão de pele de joelho direito evidenciou dermatite crônica perivascular superficial cuja causa não foi estabelecida, mas não havia compatibilidade com lesão psoriásica. Exame foi positivo para HLA-B27. Recebeu alta por melhora do quadro após início de tratamento com anti-inflamatório não esteroide e sulfasalazina. BASFI = 6,5; BASDAI = 5,8; DAS-28 = 5,5.

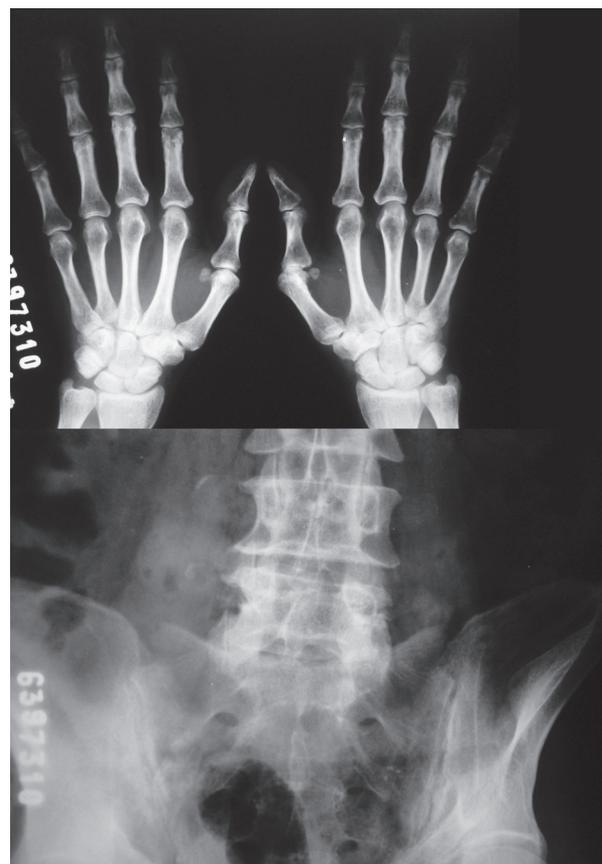
O paciente retornou somente após um ano, referindo melhora geral das dores em joelhos, ombros e mãos. Relatou surgimento de dores leves nos 2º e 3º quirodáctilos esquerdos dois meses antes. O exame físico demonstrou: edema de 2ª metacarpofalange (MCF) direita, 2ª e 3ª MCF esquerda e de cotovelo esquerdo, dor à palpação óssea de todas as MCF, edema e dor à palpação da articulação acrômio-clavicular esquerda, aumento de volume e dor em 2ª, 3ª e 4ª MTF esquerda, e aumento de volume em 2ª metatarsofalangeana (MTF) direita. O paciente apresentava FR de 526 UI/mL, PCR de 4,64 mg/dL e VHS de 42 mm/1h. A radiografia de mãos demonstrou discreta erosão de 1ª MCF direita, redução do espaço articular e hipodensidade óssea

justarticular (Figura 1b). O resultado da dosagem do anticorpo anti-CCP foi 525 (valores de referência considerados fortemente positivos  $> 60$  Au).

A pontuação ACR/EULAR (2010) para AR foi de 8 pontos (diagnóstico positivo). Nesse momento, o paciente foi diagnosticado como portador de AR e EA, e foram prescritas as seguintes medicações: diclofenaco 150 mg/dia, prednisona 7,5 mg/dia e metotrexato 15 mg/semana. No momento, o paciente permanece em seguimento ambulatorial com indicação de uso de agente biológico bloqueador do fator de necrose tumoral (anti-TNF).

## DISCUSSÃO

As diferenças fisiopatológicas, clínicas e diagnósticas entre AR e EA estão bem estabelecidas. AAR tem prevalência de 1%–2% na população caucasiana e está associada ao gene HLA-DR4 e DR1 (presente em 60% dos pacientes).<sup>6</sup> Tem um pico de incidência



**Figura 1**  
(A) Discreta erosão de 1ª MCF direita, redução do espaço articular e hipodensidade óssea justarticular. (B) Esclerose de sacroilíacas bilateralmente sem erosões mais evidentes à direita (grau 2) e sindesmófitos em L4 e L5.

entre os 40–70 anos e é mais prevalente no gênero feminino. Já a EA é prevalente em 0,2%–0,9% da população caucasiana e está correlacionada ao gene HLA-B27 (presente em cerca de 95% dos portadores de EA).<sup>7–9</sup> Embora nosso paciente possa ser considerado idoso, o pico de incidência da EA ocorre em torno dos 20–45 anos, comumente em indivíduos do gênero masculino.<sup>7</sup> Raramente a EA ocorre em idade mais avançada. Apesar da notoriedade ganha pelo HLA-B27, o risco de desenvolvimento de EA no grupo genético que carrega esse antígeno de histocompatibilidade é inferior a 50%.<sup>9</sup>

A AR manifesta-se geralmente como poliartrite simétrica que acomete articulações pequenas de mãos e pés, MCF, MTF e interfalangeanas proximais, dificilmente afetando ênteses e podendo acometer a coluna vertebral cervical. Já a EA ocorre, na maioria das vezes, como uma lombalgia inflamatória que pode ser acompanhada por entesites, oligoartrite assimétrica com preferências por articulações axiais e grandes articulações, como ombro, quadril, joelho, tendo como marca maior o acometimento das articulações sacroilíacas e, em estágios avançados, a anquilose vertebral em todos os níveis.<sup>10</sup>

Entre as manifestações extra-articulares mais comuns, portadores de AR podem apresentar nódulos subcutâneos, ceratoconjuntivite seca, acometimento pleural e pericárdico, além de vasculites. Por outro lado, a EA pode se manifestar com quadros de psoríase, uveíte anterior aguda, fibrose de ápice pulmonar, doença inflamatória intestinal, problemas valvares e de condução elétrica no coração.<sup>11</sup> O agravamento de lesões gastrintestinais e úlceras pépticas pelo uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e drogas modificadoras de AR (DMARDs) não é incomum nas duas enfermidades.<sup>12</sup>

Basicamente, na AR, existe evidência de reabsorção óssea na forma de erosões. Na EA temos erosão óssea associada à neoformação, na forma de sindesmófitos. Lembramos também que o achado de sacroilíte bilateral é altamente sugestivo para EA. No caso desse paciente, os achados radiológicos articulares de osteopenia justarticular, erosão de 1ª MCF direita e sacroilíte bilateral, com sindesmófitos em L4 e L5, corroboraram os dois diagnósticos.

Os níveis de PCR e de VHS são parâmetros frequentemente utilizados para demonstrar atividade inflamatória, e também são critérios para acompanhamento da atividade clínica de ambas as doenças, estando mais elevados na maioria dos pacientes com AR ativa, mas também em 50%–60% dos pacientes com EA ativa.<sup>13</sup> O FR está quase sempre presente em pacientes com AR (cerca de 70%–90%), e seus níveis podem ser diretamente correlacionados à gravidade da doença. Porém, o FR não é específico, estando presente também em uma série de outras condições clínicas. Embora 10%–15% dos pacientes com espondiloartrite possam

apresentar FR, os títulos normalmente são mais baixos,<sup>6</sup> o que é diferente neste caso, em que os títulos encontrados foram elevados. Um exame bastante específico desenvolvido nos fins da década de 1970 é a dosagem dos anticorpos anti-CCP. Apesar de estarem presentes em apenas 67% dos pacientes com AR, segundo metanálise realizada em 2005 por Visser,<sup>14</sup> o resultado positivo de sua dosagem possui alta especificidade (> 96%) para o diagnóstico de AR. Atualmente é considerado por muitos investigadores o marcador mais específico para o diagnóstico de AR, como demonstrado recentemente pelo estudo de Zhao *et al.*<sup>15</sup> Anticorpos anti-CCP e FR geralmente não são encontrados em pacientes com EA.<sup>6</sup> Nosso paciente apresentou altos títulos de FR e anti-CCP associados à artrite de mãos, pés e cotovelos, indicando quadro de AR concomitante a quadro de EA, HLA-B27 positivo, com dor lombar inflamatória e sacroilíte.

Os critérios de classificação para a AR foram recentemente revisados pelo *American College of Rheumatology* (ACR) e pelo *The European League Against Rheumatism* (EULAR).<sup>5</sup> Na nova classificação ACR/EULAR (2010) para AR, o paciente precisa somar 6 pontos entre algumas características (levando-se em conta que ele tenha pelo menos 1 sinovite não explicada por outra doença).

Mediante tais critérios classificatórios para a AR, o paciente apresentava 2 grandes articulações afetadas, 3 articulações pequenas afetadas, altos títulos de FR e anti-CCP positivos, PCR e VHS anormais e sintomas com duração de mais de 6 semanas. Com isso, a soma total foi de 8 pontos e o paciente pôde ser classificado como portador de AR.

De acordo com os critérios modificados de Nova York, nosso paciente apresentou sacroilíte bilateral (grau 2 à direita) somada à dor lombar inflamatória característica, mobilidade lombar e expansibilidade torácica diminuídas. Além disso, em conformidade com os critérios classificatórios para espondiloartrite axial do grupo ASAS (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*), nosso paciente tem seu diagnóstico confirmado ao apresentar HLA-B27 positivo e sacroilíte, somados à dor lombar inflamatória e PCR elevada, entre os vários itens incluídos nos critérios.

Tendo por base os critérios expostos, o paciente pode ser classificado como portador de ambas as doenças: AR e EA. Em relatos publicados, somam-se cerca de 45 casos de concomitância dessas duas enfermidades.<sup>3</sup>

Relatos anteriores usaram, em sua maioria, dados clínicos, e nem todos verificaram a presença de HLA-B27 para embasar a hipótese da EA e de FR para a AR (Tabela 1). Toussiro *et al.*<sup>3</sup> encontraram prevalência de 6,6% de HLA B27 em seus pacientes com AR e 8,3% de FR positivo nos pacientes com EA, contra 9,8% dos controles, apesar de os resultados não apresentarem significância estatística.

**Tabela 1**

Revisão dos relatos publicados de pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante de ocorrência simultânea

Referência	Primeiro sintoma (nº de casos)	Nódulos	AEP	FR	HLA-DR4	Anti-CCP	Dor lombar	Sacroiliíte	Sindesmófitos	HLA-B27
Rosenthal et al.	Dor lombar baixa (1)	+	ND	+	ND	ND	+	+	+	ND
Rotés Querol et al.	Dor lombar (7)	2+	3+	7+	ND	ND	7+	7+	2+	7+
Luthra et al.	Dor lombar (2)	2+	2+	2+	ND	ND	2+	2+	2+	2+
Good et al.	Dor lombar baixa (3)	0+	3+	3+	ND	ND	3+	3+	3+	3+
Fallet et al.	Dor lombar (5) Poliartrite (7) Oligoartrite (1) Dor cervical (1) Irite (1)	6+	14+	15+	7+	ND	11+	15+	11+	15+
Clayman et al.	Dor lombar baixa (1)	+	+	+	ND	ND	+	+	+	+
Espinoza et al.	Dor lombar baixa (1)	+	+	+	ND	ND	+	+	+	+
Major et al.	Dor lombar (2) Dor lombar baixa (1) Poliartrite (1) ND (3)	1+; 5 ND	7+	7+	3+; 2 ND	ND	2+; 5 ND	7+	2+; 3 ND	5+
Lavery et al.	Trauma lombar (1)	+	+	+	ND	ND	+	+	+	+
Alarcón-Segovia et al.	Dor lombar baixa (1)	+	+	+	+	ND	+	+	+	+
Sattar et al.	Poliartrite (1)	-	+	+	+	ND	+	+	+	+
Helfgott et al.	Dor lombar (1)	+	+	+	+	ND	+	+	+	+
Martinez et al.	Oligoartrite (1)	-	+	+	+	ND	+	+	+	+
Toussirost et al.	Poliartrite (2) Dor cervical (1)	1+	2+; 1 ND	2+	0+	ND	3+	+	1+	1+; 2 ND
Genc et al.	Poliartrite (1)	-	+	-	-	ND	+	+	+	+
Nosso relato	Dor lombar (1)	-	+	+	ND	+	+	+	+	+
Total: 47 casos	Dor lombar (18) Dor lombar baixa (8) Poliartrite (12) Oligoartrite (2) Dor cervical (2) Trauma lombar (1) Irite (1) ND (3)	21+	40+	45+	10+	1+	38+	45+	31+	42+

(+): presença do item/sintoma; (-): ausência do item/sintoma; (ND): presença/ausência do item não especificado pelo autor; AEP: artrite erosiva periférica; FR: fator reumatoide.

\*Para esta tabela de revisão, desconsideramos os artigos não publicados em língua inglesa.

Este é o primeiro relato de caso em que foram usadas as últimas atualizações dos critérios de classificação do ACR/EULAR e grupo ASAS para AR e EA, e teste laboratorial para dosagem do anti-CCP. Consideramos adequado que futuros relatos de concomitância de AR e EA possam utilizar a dosagem do anti-CCP, além de critérios mais atualizados para o diagnóstico e classificação desta rara ocorrência.

**REFERENCES****REFERÊNCIAS**

- Benedek TG. How did ankylosing spondylitis become a separate disease? *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(4 Suppl 55):S3-9.
- Major P, Resnick D, Dalinka M, Kline P. Coexisting rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134(5):1076-9.
- Toussirost E, Acquaviva PC. Coexisting rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis discussion of 3 cases with review of the literature. *Clin Rheumatol* 1995; 14(5):554-60.
- Fallet GH, Mason M, Berry H, Mowat A, Boussina I, Gerster JC. Coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-report of 10 cases. *J Rheumatol Suppl* 1977; 3:70-3.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9):2569-81
- van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF, Dijkmans BA. A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(4 Suppl 55):S43-9.

7. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27:241–9.
8. Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A. Is there a sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol* 1990; 17:1649–52.
9. Maksymowych WP, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: where are we at currently, and how do they compare? *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(4 Suppl 55):S20–5.
10. Khan MA. Ankylosing spondylitis: clinical aspects. The spondylarthritides. A. Calin, Taurog J (eds.). Oxford University Press, 1998.
11. Heeneman S, Daemen MJ. Cardiovascular risks in spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(4):358–62.
12. de Leest H, van Dielen H, van Tulder M, Lems WF, Dijkmans BA, Boers M. Costs of treating bleeding and perforated peptic ulcers in The Netherlands. *J Rheumatol* 2004; 31:788–91.
13. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26(4):980–4.
14. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19(1):55–72.
15. Zhao J, Liu X, Wang Z, Liu R, Li Z. Is it necessary to combine detection of anticitrullinated protein antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2010; 37(12):2462–5.