

Artrite idiopática juvenil em um serviço de reumatologia: Belo Horizonte, Minas Gerais

Juvenile idiopathic arthritis in a department of rheumatology: Belo Horizonte, Minas Gerais

Flávia Patrícia Sena Teixeira Santos¹, Marco Antônio Parreira Carvalho², Jorge Andrade Pinto³, Ana Christina Higino da Rocha⁴, Wesley Ribeiro Campos⁵

RESUMO

O termo artrite idiopática juvenil (AIJ) descreve um grupo clinicamente heterogêneo de artrites com mais de seis semanas de duração, de causa desconhecida e início até os 16 anos de idade. **Objetivo:** descrever o perfil clínico de um grupo de pacientes com diagnóstico de AIJ. **Métodos:** os prontuários de 72 indivíduos foram revistos com o objetivo de classificá-los conforme critérios propostos pelo ILAR. Os dados obtidos foram comparados com a literatura. **Resultados:** eram 37 crianças (51,4%) do sexo masculino e 35 do sexo feminino, com mediana de idade de 164,5 meses; 23 (31,9%) estavam classificados como sistêmicos, 25 (34,7%) como oligoarticulares, três (4,2%) poliarticulares fator reumatoide positivo, 13 (18,1%) poliarticulares fator reumatoide negativo, três (4,2%) com artrite psoriásica, quatro (5,6%) com artrite associada à entesite e um (1,4%) com doença indiferenciada. O fator reumatoide foi positivo em 10 (13,9%) e o FAN em 14 (19,4%). Uveíte crônica foi encontrada em quatro (5,6%) crianças, todas do sexo feminino ($p=0,05$), com doença iniciada antes dos quatro anos de idade ($p=0,03$) e com FAN positivo ($p < 0,001$). **Conclusão:** sabe-se que há diferenças na prevalência e na distribuição dos subtipos de AIJ dependendo da origem da população. Os dados analisados neste estudo, o primeiro do gênero em nosso país, indicaram importantes diferenças entre os diversos grupos geográficos/étnicos acometidos pela AIJ, sugerindo a influência de fatores genéticos, associados ou não a fatores ambientais, que deverão ser estudados e confirmados posteriormente, na expressão da AIJ.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide Juvenil; Artrite Reumatóide Juvenil/epidemiologia; Uveíte; Anticorpos Antinucleares; Doenças Reumáticas.

ABSTRACT

The term Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) describes an arthritis clinically heterogeneous group of over six week's duration, unknown causes and beginning up to 16 years old. Objective: to describe the clinic profile of a patients' group with JIA diagnosis. Methods: the records of 72 individuals were reviewed with the aim of classifying them according to the ILAR proposed criteria. The collected data were compared with the literature. Results: there was 37 male children (51,4%) and 35 female, with the mean age of 164,5 months; 23 (31,9%) were classified as systemic, 25 (34,7%) as oligoarticular, three (4,2%) as polyarticular positive rheumatoid factor, 13 (18,1%) polyarticular negative rheumatoid factor, three (4,2%) psoriatic arthritis, four (5,6%) with arthritis associated to enthesitis and one (1,4%) with indifferenced disease. The rheumatoid factor was positive in 10 (13,9%) and the FAN in 14 (19,4%). Chronic uveitis was found in four (5,6%) children, all female ($p=0,05$), with the disease started before four years old ($p=0,03$) and with positive FAN ($p < 0,001$). Conclusion: it is known that there are differences in the prevalence and distribution of the JIA subtypes depending on the population origins. The data analyzed in this study, the first of the kind in our country, indicate relevant differences between the several geographic / ethnical groups affected by the JIA, suggesting the influence of

Recebido em: 18/06/2009
Aprovado em: 16/12/2009

Instituição:
Serviço de Reumatologia do do Hospital das Clínicas da
Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-
MG, Brasil.

Endereço para correspondência:
Flávia Patrícia Sena Teixeira dos Santos
Rua: Célio de Castro, 653
Bairro: Floresta
CEP: 31110-000
Belo Horizonte - MG, Brasil
Email: flaviapatricia@uol.com.br

genetic factors, whether associated or not to environmental factors, which must be further studied and confirmed.

Key words: *Arthritis, Juvenile Rheumatoid; Arthritis, Juvenile Rheumatoid/epidemiology; Uveitis; Antibodies, Antinuclear; Rheumatic Diseases.*

Abreviaturas

AIJ: Artrite idiopática juvenil	FR: Fator reumatóide
ACR: Colégio Americano de Reumatologia	Poli FR+: Poliarticular fator reumatóide positivo
EULAR: Liga Europeia contra o Reumatismo	Poli FR-: Poliarticular fator reumatóide negativo
ILAR: Liga Internacional pela Reumatologia	ERA: Artrite associada a entesite
FAN: Fator antinuclear	HLA: Antígeno leucocitário humano

INTRODUÇÃO

Artrite idiopática juvenil (AIJ) é um termo amplo que descreve um grupo clinicamente heterogêneo de artrites de mais de seis semanas de duração, de causa desconhecida que se inicia até os 16 anos de idade.¹ Até a década de 1990 duas eram as classificações utilizadas para a doença: a do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e a da Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR). Em 1994 um comitê da Liga Internacional para os Reumatismos (ILAR) propôs uma nova nomenclatura da doença, com o objetivo de unificar internacionalmente os critérios classificatórios e, assim, tornar possível a comparação entre grupos de pacientes.²⁻⁵ A classificação do ILAR baseia-se no conhecimento atual e representa uma ferramenta bastante útil para a pesquisa internacional sobre as artrites da infância.¹

A maior parte dos dados sobre a AIJ é proveniente de estudos norte-americanos e europeus. Muito poucas são as publicações sobre a doença em outras partes do mundo. Nelas parece haver menor incidência de doença oligoarticular, positividade do fator antinuclear (FAN) e complicação ocular.⁶⁻¹⁰ As significativas diferenças regionais na incidência e na apresentação da AIJ podem se dever a variações étnicas e geográficas e merecem ser estudadas.¹¹

Em revisão realizada no Medline e no Lilacs, nos últimos cinco anos, não se encontraram estudos brasileiros ou sul-americanos sobre o tema, em que se utilize a classificação proposta pelo ILAR. A caracterização epidemiológica desse grupo de crianças em nosso país é fundamental para que sejam criadas políticas voltadas para a melhoria de sua condição de vida.

Este trabalho tem o objetivo de descrever o perfil clínico e laboratorial de pacientes com diagnóstico

de AIJ, segundo a classificação do ILAR em um Hospital Universitário brasileiro.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados prontuários de pacientes com diagnóstico de AIJ, acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Estado de Minas Gerais, entre julho de 2003 e agosto de 2005.

Excluíram-se do estudo aqueles pacientes com sinais e sintomas sugestivos de outras artrites: para ou pós-infecciosas; doenças sistêmicas como lúpus eritematoso sistêmico, vasculites e dermatopolimiosite; malignidades ou doenças metabólicas.

Os dados coletados foram: sexo, idade atual, idade ao início da doença e tempo de seguimento no serviço, intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, tempo entre o início dos sintomas e o encaminhamento para o serviço. A pesquisa de uveíte foi realizada em todos os pacientes, conforme protocolo sugerido pela Academia Norte-Americana de Pediatria.¹² Para a pesquisa do fator antinuclear (FAN) utilizou-se a imunofluorescência indireta e foram considerados positivos aqueles com títulos iguais ou superiores a 1/80. Para a pesquisa do fator reumatóide (FR) usou-se a nefelometria e foram considerados positivos aqueles com títulos acima de 20 UI/mL. A positividade do fator reumatóide foi confirmada com intervalo de três meses.

Todos os pacientes foram reclassificados conforme a proposição do ILAR.²⁻⁵

Para a análise estatística utilizou-se o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para *Windows* versão 8.0. Na análise das variáveis categóricas foi empregado o teste do qui-quadrado. O teste de Fisher foi adotado para avaliar a significância das relações dos pacientes que evoluíram com uveíte crônica. O nível de significância foi de 95%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e todos os pacientes ou seus responsáveis assinaram o termo de consentimento informado.

Classificação do ILAR

Artrite Sistêmica

Artrite em qualquer número de articulações associada à febre por, pelo menos, duas semanas, docu-

mentada como diária (quotidiana) por, pelo menos, três dias, acompanhada por um ou mais dos seguintes:

- Eritema evanescente;
- linfadenomegalia generalizada;
- hepato ou esplenomegalia;
- serosite.

Poliartrites

Poliartrite fator reumatoide negativo

Artrite afetando cinco ou mais articulações durante os seis primeiros meses de doença, com pesquisa do fator reumatoide persistentemente negativo.

Poliartrite fator reumatoide positivo

Artrite afetando cinco ou mais articulações durante os seis primeiros meses de doença, com pesquisa do fator reumatoide positivo em, pelo menos, duas ocasiões em intervalo de três meses, durante os primeiros seis meses de doença.

Oligoartrites

Artrite em quatro ou menos articulações durante os primeiros seis meses de doença.

Oligoartrite persistente: nunca mais de quatro articulações afetadas.

Oligoartrite estendida: mais de quatro articulações acometidas após os primeiros seis meses de doença.

Artrites relacionadas à entesites

Artrite e entesite ou Artrite ou entesite com pelo menos dois dos seguintes:

- Dolorimento de sacroilíacas e/ou dor lombar inflamatória;
- HLA B 27;
- história familiar em pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau ou doença associada ao HLA B 27, com confirmação médica;
- uveíte anterior, que é usualmente associada a dor, hiperemia e fotofobia;
- doença de início em menino depois de oito anos de idade.

Artrite psoriásica juvenil

Artrite e psoríase OU Artrite e pelo menos duas entre os que se seguem:

- Dactilite;
- *pitting nail* ou onicólise;
- história familiar de psoríase em parente de primeiro grau.

HLA: antígeno leucocitário humano

Pitting nail: múltiplas depressões puntiformes na superfície ungueal, que podem ocorrer em pessoas normais, em crianças com psoríase, infecção fúngica, eczema e naquelas que mordem as unhas.

Onicólise ou unha de Plummer é uma separação da lâmina ungueal de seu leito, encontrada na psoríase, no hipertireoidismo, em traumas e na exposição a produtos químicos.

Dactilite ou “dedo em salsicha” é definido como edema de uma articulação digital e do tecido periarticular, estendendo-se à margem da articulação.

RESULTADOS

Foram analisados 72 pacientes: 35 meninas (48,6%) e 37 meninos (51,4%), com mediana de idade de 164,5 meses (IQR 25-75: 110,5–214,0). A mediana da idade ao início dos sintomas foi de 65,6 meses (IQR 25-75: 30,5/109,5), do tempo de evolução de 66,5 meses (IQR 25-75: 31,5–126,8), do tempo de acompanhamento de 47,5 meses (IQR 25-75: 24,5–93,3), do retardo do diagnóstico de oito meses (IQR 25-75: 4,0–14,0) e do período entre o início dos sintomas e o encaminhamento para o serviço de oito meses (IQR 25-75: 3,3–19,8).

Conforme a classificação do ILAR, obteve-se a seguinte distribuição: 23 (31,9%) pacientes com a forma sistêmica da doença, 25 (34,7%) oligoarticulares, três (4,2%) com a forma poliarticular fator reumatoide positivo, 13 (18,1%) com a forma poliarticular fator reumatoide negativo, três (4,2%) com artrite psoriásica, quatro (5,6%) com artrite associada à entesite e um (1,4%) com doença indiferenciada. Neste estudo ressalta-se a alta incidência, quando comparada à de pesquisas realizadas em demais países sobre a forma sistêmica da AIJ. A comparação dos dados encontrados com os de outras publicações pode ser analisada na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados epidemiológicos comparativos para a artrite idiopática juvenil

	Belo Horizonte, Brasil	Turquia ⁸	Noruega ⁹	Reino Unido ¹⁰	Espanha ¹¹	Alsácia, França ¹²	Ravelli ¹
Sistêmico (%)	31,9	15,3	17,4	14,7	14,4	8,9	4 – 17
Oligo (%)	34,7	34,1	27,3	43,7	37,6	40,3	25 – 56
Poli FR – (%)	18,1	30,6	25,8	19,5	22,4	20,4	11 – 28
Poli FR + (%)	4,2	6,6	2,9	5,2	1,6	-	2 – 7
A. Psoriásica (%)	4,2	1,0	4,6	7,5	1,6	4,5	2 – 11
ERA (%)	5,6	10,3	6,3	6,9	7,2	17,9	3 – 11
Outros (%)	1,4	2,5	15,3	2,0	15,2	6,0	11 - 21

Oligo: oligoarticulares; Poli FR+: poliarticular fator reumatoide positivo; Poli FR-: poliarticular fator reumatoide negativo; ERA: artrite associada a entesite

A pesquisa do fator reumatoide, realizada em todas as crianças, foi positiva em 10 (13,9%) entre os avaliados e o FAN, também realizado em todos os avaliados, positivo em 14 (19,4%). A descrição dos resultados da pesquisa de FAN e FR relacionados à forma de apresentação da doença pode ser observada na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição das formas de apresentação da AIJ e sua correlação com sexo, fator antinuclear e fator reumatoide, em 72 pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas - UFMG

	Sexo (F:M)	FAN (N)	Fator Reumatoide (N)
Sistêmico	10:13	2	2
Oligo	14:11	8	5
Poli FR –	7:6	-	-
Poli FR +	3:0	4	3
A. Psoriásica	1:3	-	-
ERA	0:4	-	-
Outros	0:1	-	-
Total	35:37	14	10

Oligo: oligoarticulares; Poli FR+: poliarticular fator reumatoide positivo; Poli FR-: poliarticular fator reumatoide negativo; ERA: artrite associada a entesite

Uveíte crônica foi encontrada em quatro (5,6%) crianças - todas do sexo feminino ($p=0,05$), com doença iniciada antes dos quatro anos de idade ($p=0,03$) e com a pesquisa do FAN positiva ($p < 0,001$), uma delas com doença de início sistêmico, duas outras com a apresentação oligoarticular e uma última com a forma poliarticular fator reumatoide negativo.

A uveíte aguda não foi identificada no momento em que os pacientes foram examinados.

DISCUSSÃO

O estudo em questão ressalta algumas diferenças clínicas e sorológicas em relação aos estudos

previamente realizados.^{1,13-17} As principais diferenças são a semelhança entre a incidência em meninos e meninas, a prevalência mais alta da forma sistêmica comparativamente a outras séries e a incidência mais baixa de uveíte e do fator antinuclear no grupo aqui apresentado.

A incidência semelhante entre meninas e meninos, ao contrário do observado nas descrições clássicas, nas quais a incidência relatada é de duas meninas para um menino, é comparável à encontrada nas crianças turcas e concordantes com estudos africanos, asiáticos e em crianças afro-americanas.¹¹

Em crianças de populações caucasianas, a oligoartrite é a forma de apresentação mais comum, em contraste com o observado na maior parte da Ásia, incluindo Japão, China, Índia e na África do Sul, onde as formas de início sistêmico e poliarticular são as mais frequentes, assim como o identificado na presente série, em que se obteve elevado número de pacientes de início sistêmico.^{1,18} Apesar das limitações do estudo - retrospectivo e com base em dados hospitalares de um centro de referência estadual -, que poderiam causar um desvio na interpretação dos dados, as diferenças genéticas não devem ser esquecidas nesta avaliação.

Pesquisas mostram diferenças em relação aos antígenos de histocompatibilidade entre crianças com AIJ caucasianas e asiáticas. Entre caucasianos, a AIJ tem sido primariamente associada ao HLA DRB1*8 E 11, DQA1*0103, *04 e 05, além de DQB1*04; HLA-DR5 e DRW8, que estão associados à doença precoce de início oligoarticular; entre crianças de Taiwan, o HLA-DRB1*0405 é associado ao desenvolvimento de poliartite, enquanto o HLA-DRB1*1502 está associado à doença sistêmica. Nas crianças negras há associação do HLA-DRW6 com a doença de início oligoarticular e com o HLA-DRW8 naquelas com o FAN positivo.^{13, 19,20} Nesta revisão bibliográfica não se encontraram

avaliações genéticas das crianças latino-americanas com diagnóstico de AIJ.

A incidência do fator antinuclear em crianças caucasianas com AIJ é estimada entre 25 e 79%, bem mais alta que a encontrada na amostra estudada, 19,4%.^{17, 21} Este dado é, no entanto, de difícil análise, uma vez que na maioria dos estudos não há referência ao método laboratorial ou ponto de corte utilizado. Mais uma vez, há semelhança na baixa incidência da positividade da pesquisa do fator antinuclear em estudo realizado na Turquia, não europeu, em que a metodologia do exame é descrita.¹³

A uveíte anterior pode ser aguda, crônica ou recorrente em evolução e é a manifestação extra-articular mais comum entre as crianças com AIJ, quantificada entre crianças caucasianas em 10 a 30%.^{18, 22} Associa-se, sabidamente, a: FAN, doença oligoarticular e menor idade ao início da doença.²³ No grupo descrito, a uveíte anterior crônica foi identificada em frequência bem mais baixa que a encontrada entre crianças norte-americanas e europeias, mas concordante com a tendência encontrada em estudos de pacientes não-caucasianos.^{13,23-26} Uveíte anterior crônica, em crianças com a doença de início sistêmico, é evento raramente descrito, ao contrário do que ocorre em crianças com doença poliarticular fator reumatoide negativo.^{27,28}

CONCLUSÃO

É sabido que há diferenças na prevalência e na distribuição dos subtipos de AIJ dependendo da origem da população. Os dados analisados neste estudo, que é, conforme pesquisa feita no banco de dados da BIREME, único em nosso país, indicam significativa diferença entre os diversos grupos geográficos/étnicos acometidos pela artrite idiopática juvenil, sugerindo a existência de fatores genéticos predisponentes à doença que deverão ser estudados e confirmados posteriormente para melhor compreensão de como a genética e o ambiente se combinam afetando a expressão da AIJ.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes e seus familiares que, perseverante e gentilmente, colaboraram para este

trabalho; e à nossa fundamental secretária, Sr^a. Neuza Beata Nunes.

REFERÊNCIAS

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet*. 2007; 369(9563):767-78.
2. Fink C. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic Arthr childhood. 1995; 22:1566-9.
3. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 1997. *J Rheumatol*. 1998; 25:1991-4.
4. Petty RE, Southwood TR. Classification of childhood arthritis: Divide and conquer [editorial]. *J Rheumatol*. 1998; 25:1869-70.
5. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2000; 27:1069-72.
6. Schwartz MM, Simpson P, Kerr KL, Jarvis JN. Juvenile rheumatoid arthritis in Africans Americans. *J Rheumatol*. 1997; 24:1826-9.
7. Aggarwal A, Misra RN. Juvenile chronic arthritis in India: Is it different from that seen in western countries? *Rheumatol Int*. 1994; 14:53-6.
8. Haffejee IE, Raga J, Coovadia HM. Juvenile chronic arthritis in black and indian south african children. *S Afr Med J*. 1984; 65: p.510-14.
9. McGill NW, Gow PJ. Juvenile rheumatoid arthritis in Auckland: A long term follow-up study with particular reference to uveitis. *Aust N Z J Med*. 1987; 17:305-8.
10. Fujikawa S, Okuni M. Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: Results of nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn*. 1997; 39:245-9.
11. Kulas DT, Schanberg L. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001; 13(5): 392-8.
12. American Academy of Pediatrics Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology: guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1993; 92(2):295-6.
13. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB, Inal A, Kilic M. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatr Int*. 2008; 50(2):154-8.
14. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16:99-101.
15. Krumrey-Langkammerer M, Häfner R. Evaluation of ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2001; 28:2544-7.
16. Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol*. 2001 Dec; 28(12):2731-6.
17. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, Sibilia J. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol*. 2006; 33(7):1377-81.

18. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children: A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jun; 135(6):879-84.
19. Huang JL, Yeh CC, Shaw CK, Yao TC, Chen LC, Lee TD, Kuo ML. HLA-DRB1 genotyping in patients with juvenile idiopathic arthritis in Taiwan. *Eur J Immunogenet.* 2004; 31(4):185-8.
20. Moore TL, Oldfather JW, Osborn TG, Dorner RW, Sheridan PW, Weiss TD, Zuckner J, Rodey GE. HLA antigens in Black and white patients with juvenile arthritis: associations with rheumatoid factor, antinuclear antibodies and immune complex levels. *J Rheumatol.* 1984 Apr; 11(2):188-96.
21. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun; 56(6):1974-84.
22. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology.* 2001; 108:2071-5.
23. Saurenmann RK, L.A., Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Prevalence, risk factors and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(2): p. 647-657.
24. Aggarwal A, Misra RN. Juvenile rheumatoid in India - rarity of antinuclear antibody and uveitis. *Indian J Pediatr.* 1996; 63(3):301-4.
25. Arguedas O, Fasth A, Andersson-Gäre B. A prospective population based study on outcome of juvenile chronic arthritis in Costa Rica. *J Rheumatol.* 2002; 29(1):174-83.
26. Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, Ercan G, Caliskan S, Sever L, et al. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr.* 2004; 41(10):1035 - 9.
27. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. German Uveitis in Childhood Study Group, Prevalence and complications of uveitis in idiopathic arthritis in a population - based nation - wide study in German: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(6): p. 1015-9.
28. Grassi A, Corona F, Casellato A, Carnelli V, Bardare M. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease. *J Rheumatol.* 2007 May; 34(5):1139-45.