

# Manifestações Articulares em Pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa

## *Articular Manifestations in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*

Cristina Costa Duarte Lanna<sup>(1)</sup>, Maria de Lourdes Abreu Ferrari<sup>(2)</sup>, Marco Antônio Parreiras de Carvalho<sup>(3)</sup>, Aloísio Sales da Cunha<sup>(4)</sup>

### RESUMO

Os sintomas articulares constituem a manifestação extra-intestinal mais comum em pacientes com doença de Crohn e com retocolite ulcerativa. Reconhecida como artrite colítica, e mais recentemente, artrite enteropática, está classificada como uma das doenças do grupo das espondiloartropatias. Reconhecidamente, há dois padrões de acometimento articular: 1) periférico, habitualmente, associado aos períodos de atividade da doença intestinal e sem associação com o antígeno HLA B27, e 2) axial, caracterizado por espondilite e sacroilite, com curso clínico e radiográfico independente da doença intestinal e associado ao HLA B27.

**Palavras-chave:** artrite, doença inflamatória intestinal, espondiloartropatia, doença de Crohn, retocolite ulcerativa.

### INTRODUÇÃO

Na sua conceituação mais ampla, a doença inflamatória intestinal (DII) corresponde a qualquer processo inflamatório envolvendo o trato gastrointestinal, seja ele agudo ou crônico. A doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) representam as duas principais formas de apresentação da DII, de causa desconhecida<sup>(1)</sup>. A despeito de constituírem doenças distintas, compartilham aspectos clínicos e epidemiológicos, sugerindo a possibilidade de fatores etiológicos comuns. O curso clínico, cujas manifestações principais são diarreia, dor abdominal e sangramento retal, caracteriza-se por períodos de remissão e exacerbação, e apresenta complicações as mais diversas. Associam-se, com certa frequência, manifestações extra-intestinais tais como articulares, cutâneas, oculares, hepatobiliares e vasculares, que podem preceder, acompanhar ou suceder a doença intestinal. A etiopatogenia da DII é multifatorial, com a

### ABSTRACT

*Joint involvement is the most common extraintestinal manifestation in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. The colitic arthritis, lately called enteropathic arthritis, is classified as one of the diseases of the spondyloarthropathies group. There are two patterns of joint involvement: 1) peripheral arthritis, usually coincides with exacerbations of the inflammatory bowel disease and is not associated with the HLA B27 antigen; and 2) axial involvement, characterized by spondylitis and sacroiliitis, which the clinical course is independent of the intestinal disease, and has an association with HLA B27.*

**Keywords:** arthritis, inflammatory bowel disease, spondyloarthropathy, Crohn's disease, ulcerative colitis.

participação de fatores genéticos, intraluminais, alterações na barreira do epitélio intestinal e resposta imunológica anormal da mucosa. Estes fenômenos determinam a ativação da cascata imunoinflamatória, que resulta em lesão continuada da mucosa do intestino<sup>(2,3)</sup>.

Os sintomas articulares constituem a manifestação extra-intestinal mais comum em pacientes com RCU e DC. Apesar do conhecimento da existência de uma poliartrite em associação às duas enfermidades por décadas, até 1959, acreditava-se que isto refletia a co-existência delas com a artrite reumatóide (AR)<sup>(4)</sup>. Nesta época, o quadro ficou mais bem definido, quando Wright e Watkinson<sup>(5)</sup>, estudando 108 pacientes com RCU, identificaram em 15,7% deles um tipo de artrite com características diferentes da AR. Denominaram-na artrite colítica e assim a descreveram: sinovite aguda, recorrente, usualmente monoarticular e assimétrica, de curta duração, que não produz deformidade ou destruição articular.

Serviços de Gastroenterologia (Instituto Alfa de Gastroenterologia) e de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Recebido em 07/04/05. Aprovado, após revisão, em 06/01/06.

1. Reumatologista, Professora Adjunta do Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
2. Gastroenterologista, Professora Auxiliar de Clínica Médica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.
3. Reumatologista, Professor Adjunto do Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da UFMG.
4. Gastroenterologista, Professor Titular de Clínica Médica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Endereço para correspondência: Cristina Costa Duarte Lanna, Rua Juiz da Costa Val, 65/402, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, CEP 30240-350, MG, Brasil, telefone: (31) 3281-8190, fax (31) 3221-1552, e-mail: lanna@medicina.ufmg.br

Em 1964, a então Associação Americana de Reumatismo (ARA) considerou a artrite associada à DC e à RCU um quadro distinto da AR, baseando-se em manifestações clínicas, laboratoriais, radiográficas, e na consistente ausência do fator reumatóide no soro dos pacientes<sup>(6)</sup>. Em 1973 surgiram os primeiros relatos da associação entre o HLA B27 e a espondilite anquilosante (EA), seguindo-se a identificação desta associação com as outras doenças classificadas como espondiloartropatias<sup>(7-9)</sup>. A força da associação com o HLA B27 difere entre as doenças classificadas como espondiloartropatias e sua presença se correlaciona com determinadas manifestações clínicas, como, por exemplo, o envolvimento do esqueleto axial<sup>(10-12)</sup>. Somente em 1974, Moll *et al*<sup>(13)</sup> propuseram, com base em critérios clínicos e genéticos, a introdução das artrites enteropáticas no grupo das espondiloartropatias, enfermidades que compartilham similaridades clínicas, tais como: alta incidência de sacroiliíte, predisposição genética e ausência do fator reumatóide<sup>(14-17)</sup>.

Ao consultar a literatura, observa-se grande variação - de 2,8% a 62% - na frequência das manifestações articulares associadas à DC e à RCU, predominando os índices de 14,3% a 44%<sup>(2,5,6,14,18-32)</sup>. A interpretação dos resultados dos estudos que analisam a frequência das manifestações articulares em indivíduos com DC e RCU deve ser criteriosa. É necessário levar em conta as diferenças relativas à seleção dos pacientes, ao desenho da investigação, à técnica radiográfica empregada e ao tempo de evolução da doença intestinal. Vários estudos são retrospectivos e diversos trabalhos foram realizados antes da definição dos critérios descritos pelo Grupo Europeu de Estudos em Espondiloartropatia<sup>(33)</sup>, para o diagnóstico e classificação das espondiloartropatias.

Do nosso conhecimento, há três estudos no Brasil sobre o tema. Dois são trabalhos retrospectivos, com apresentação das frequências das manifestações articulares em pacientes com RCU, realizados por Goldfarb *et al*<sup>(34)</sup> de 1985, e em pacientes com DC e RCU de Souza *et al*<sup>(35)</sup>, de 2002. O outro, em um estudo transversal de 130 pacientes com DC e RCU, - descreve manifestações articulares, cutâneas e oculares, além da pesquisa do HLA B27<sup>(36)</sup>.

A maioria dos pacientes com espondiloartropatia não apresenta sintomas ou sinais de inflamação intestinal. Lesões inflamatórias no intestino, no entanto, têm sido identificadas pela histologia em 60% dos pacientes com espondiloartropatia, mesmo na ausência de qualquer sinal ou sintoma intestinal. As lesões endoscópicas mais raras e constituídas, principalmente, de pequenas erosões, encontram-se presentes em apenas 30% dos pacientes<sup>(14,37-40)</sup>.

Dois tipos de inflamação têm sido descritos: um tipo

agudo, que lembra uma colite infecciosa, e outro com características crônicas, que se assemelha à inflamação da DC. A forma aguda é caracterizada por preservação da arquitetura da mucosa e infiltrado do epitélio composto por neutrófilos e eosinófilos. Na lâmina própria, há edema e infiltrado de polimorfonucleares. Na forma crônica, as criptas estão distorcidas, há atrofia na superfície das vilosidades e o infiltrado da lâmina própria tem população celular mista. O tipo agudo tem sido identificado nos pacientes com artrite reativa secundária a uma infecção intestinal bacteriana e as lesões com características crônicas são mais prevalentes nos pacientes com EA ou com espondiloartropatia indiferenciada<sup>(38,40)</sup>.

A semelhança entre o padrão de acometimento articular dos pacientes com DC e RCU com o de indivíduos com espondiloartropatia, que apresentam envolvimento subclínico do intestino, sugere a possibilidade de a inflamação intestinal ter um papel patogênico na artrite. O reconhecimento do elo imunológico entre espondiloartropatia e DII promoveu o desenvolvimento de novas terapêuticas para as espondiloartropatias<sup>(41)</sup>.

## MANIFESTAÇÕES ARTICULARES NA DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE ULCERATIVA

São reconhecidos dois padrões principais de acometimento articular na DC e na RCU. O primeiro seria uma forma de artrite periférica chamada artrite enteropática. O segundo padrão, denominado axial, seria a sacroiliíte com ou sem espondilite<sup>(24,42-44)</sup>. Além disso, podem ocorrer manifestações periarticulares como entesite, tendinite e periostite.

Parece claro que a artrite periférica e o acometimento axial em pacientes com DC e RCU são formas clínicas distintas. Enquanto o envolvimento axial pode preceder o início da doença intestinal em anos, isso é raro na forma de artrite periférica. O curso da espondilopatia não está relacionado à atividade da doença intestinal, enquanto episódios de artrite periférica refletem períodos de atividade inflamatória da doença intestinal<sup>(4,44)</sup>.

## ARTRITE PERIFÉRICA ASSOCIADA À DOENÇA DE CROHN E À RETOCOLITE ULCERATIVA

A artrite periférica em pacientes com DC e com RCU ocorre em uma frequência que varia de 2,8% a 31% nos diversos trabalhos publicados<sup>(5,20-26,28-30,32,34,45)</sup>. A histologia da membrana sinovial revela, em geral, uma reação inflamatória

inespecífica, incluindo hipertrofia de vilosidades, edema e infiltrado linfocitário<sup>(46)</sup>. Outros autores descreveram a existência de sinovite granulomatosa<sup>(47, 48)</sup>.

Em geral, o curso clínico da artrite periférica é autolimitado, não evoluindo com destruição articular, e tende a ser recorrente de acordo com os períodos de exacerbação da atividade clínica da doença intestinal<sup>(2,22,24,26,42,43)</sup>. As articulações mais comumente afetadas no tipo de artrite sem espondilite são os joelhos e os tornozelos<sup>(18, 20- 22, 24, 26, 28- 30, 42)</sup>.

Em 1998, foi sugerido por Orchard *et al*<sup>(26)</sup> que a artrite periférica poderia ser subdividida em três padrões: tipo I, oligoartrite assimétrica; tipo II, poliartrite simétrica e tipo III, associada à espondiloartropatia. A artrite do tipo I afeta menos de cinco articulações, tem caráter agudo e autolimitado, dura menos que dez semanas e acompanha a atividade inflamatória do intestino. A artrite do tipo II acomete cinco ou mais articulações, os sintomas podem durar meses ou anos, não reflete a atividade da doença intestinal e raramente precede o seu diagnóstico. De acordo com Khan<sup>(16)</sup>, cerca de um quarto dos pacientes com artrite periférica apresentam envolvimento axial associado.

A artrite periférica pode ser crônica e erosiva em 10% dos pacientes<sup>(49)</sup>. Maher *et al*<sup>(50)</sup> publicaram o caso de um indivíduo com RCU que desenvolveu subluxação das articulações metacarpofalangeanas e metatarsofalangeanas, sem erosões ósseas. Norton *et al*<sup>(51)</sup> descreveram três pacientes com artropatia atípica, que apresentavam erosões, destruição e deformidades articulares em associação com a DC. Além destes, Boyer *et al*<sup>(52)</sup> relataram o caso de uma mulher com RCU e artrite simétrica de pequenas articulações das mãos e pés, com erosão, que preenchia critérios para o diagnóstico de AR. No Brasil, em trabalho desenvolvido por Lanna<sup>(36)</sup>, uma paciente de 46 anos de idade, com doença de Crohn há 23 anos, apresentava uma forma de poliartrite crônica, simétrica, de grandes e pequenas articulações, com 20 anos de evolução, e tinha diminuição do espaço articular em articulações dos carpos, joelhos e tarsos. Havia, ainda, sacroilíte grau II bilateral e o fator reumatóide e o HLA B27 eram negativos.

## ENVOLVIMENTO AXIAL ASSOCIADO À DOENÇA DE CROHN E À RETOCOLITE ULCERATIVA

O envolvimento axial inclui a espondilite e a sacroilíte, e é, geralmente, mais comum em pacientes com DC (5% a 22%) do que com RCU (2% a 6%)<sup>(4)</sup>. Em contraste com os sintomas da artrite periférica, a sintomatologia e o curso clínico da sacroilíte e da EA são independentes da evolu-

ção da doença intestinal e apresentam um curso crônico e progressivo<sup>(4, 22, 29, 31, 53)</sup>.

De maneira geral, a EA ocorre em frequência de 3% a 15 % dos doentes com DC ou RCU<sup>(23,24,28,29,31)</sup>.

Os sintomas da EA associada à DC e à RCU são similares àqueles vistos na EA idiopática. A faixa etária de início dos sintomas da forma idiopática é abaixo dos 40 anos e, nos casos associados à doença inflamatória intestinal, pode ocorrer em qualquer idade<sup>(4,23)</sup>. A espondilite idiopática é mais comum em homens (2-4:1). Naquela associada à DC e à RCU, entretanto, a relação entre os sexos é 1:1<sup>(44)</sup>. Radiograficamente, a EA associada à DC e à RCU não pode ser diferenciada dos achados da forma idiopática da doença. Além disso, a EA da DC e da RCU tem associação com o HLA B27, o que não ocorre com a artrite periférica<sup>(4,29,44)</sup>. Raramente a EA ocorre na ausência de artrite ou sacroilíte.

As articulações sacroilíacas são afetadas de forma uni ou bilateral, com intensidade variando desde inflamação leve até anquilose, em frequência que varia de 6% a 43% nos diversos trabalhos publicados, principalmente em associação com a artrite periférica<sup>(6, 19, 21, 22, 25, 28, 29, 31, 32, 40)</sup>. A variação deve-se a diferenças metodológicas entre os estudos. A evidência radiográfica de sacroilíte em pacientes com DC e RCU é mais comum do que o envolvimento da coluna e pode ser assintomático<sup>(6, 20- 22, 25, 29, 54, 55)</sup>. O tipo do acometimento das articulações sacroilíacas difere entre as enfermidades do grupo das espondiloartropatias. É bilateral e simétrico na EA e nas doenças inflamatórias intestinais, e unilateral ou bilateral assimétrico na artrite reativa, na artrite psoriásica e na espondiloartropatia indiferenciada<sup>(15)</sup>. Somente na EA há forte associação com o HLA B27<sup>(22, 25, 29, 40, 55, 56)</sup>.

Consultando a literatura nacional e da América Latina identificamos poucos artigos que descrevem as manifestações articulares nos pacientes com DC e RCU. Em 1985, Goldfarb *et al*<sup>(34)</sup> descreveram a experiência de 30 anos do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. De forma retrospectiva, foram identificados 98 pacientes com RCU, 14 dos quais (14,3%) apresentavam manifestações articulares atribuíveis à doença intestinal. Treze pacientes eram do sexo feminino, 12 eram brancos e dois eram pardos. Em 10 pacientes houve artrite e nos outros quatro apenas artralgia. Em 64,3% deles a artrite aparecia em crises agudas, regredindo após 10 dias. O acometimento articular foi simétrico em 60%, comprometendo os joelhos, as mãos, os punhos, os cotovelos, os ombros, os tornozelos, a coluna cervical, os pés, as articulações temporomandibulares, as articulações sacroilíacas e as coxofemorais em ordem decrescente de prevalência. O padrão da artrite foi caracterizado como poliarticular.

O trabalho de Souza *et al*, de 2002<sup>(35)</sup>, teve o objetivo de analisar a frequência da admissão de casos da DC e da RCU em hospital de Ribeirão Preto, num período de 20 anos, além de descrever as características clínicas e demográficas destes. Os autores analisaram 126 pacientes com DC e 131 com RCU, e identificaram manifestações articulares em 37 deles ao todo (14,4%).

O estudo desenvolvido por Lanna<sup>(36)</sup>, no Hospital das Clínicas da UFMG, analisou 130 pacientes com doença inflamatória intestinal - DC (n=71) e RCU (n=59) -, atendidos de forma consecutiva, no período de agosto de 2000 a março de 2003. Identificou frequência elevada de manifestações articulares - 41,5% no total. Entre os 130 indivíduos, artrite periférica ocorreu em 25,4% (29,6% com DC e 20,3% com RCU) e acometimento axial em 15,6% (19,7% com DC e 8,5% com RCU). As articulações periféricas mais acometidas foram joelhos (56,1%), tornozelos (29,3%) e coxofemorais (29,3%). Predominou o padrão do acometimento articular assimétrico (65,6%) e oligoarticular (84,6%). Dor lombar inflamatória ocorreu em 13 (10%) pacientes no total: 8 (11,3%) com DC e 5 (8,5%) com RCU. Oito dos 13 pacientes preenchem critérios para a classificação de EA, todos com DC, sendo 6 do sexo masculino. Alterações radiográficas das articulações sacroilíacas foram identificadas em 12/130 pacientes (9,2%); sendo em 10 (14,1%) pacientes com DC e em 2 (3,4%) com RCU. Na maioria deles, os achados eram bilaterais (91,7%).

### **CORRELAÇÃO ENTRE LOCAL DO INTESTINO ACOMETIDO E PRESENÇA DE ARTRITE**

Alguns autores<sup>(20, 24, 28, 57)</sup> observaram maior incidência de artrite nos pacientes com DC de localização colônica do que naqueles com acometimento isolado do intestino delgado. Entretanto, Münch *et al*<sup>(22)</sup>, ao estudarem 167 pacientes com DC, não encontraram predominância de uma forma particular de acometimento articular em correlação com o segmento intestinal inflamado.

Em relação aos pacientes com RCU, Wright e Watkinson<sup>(18)</sup>, ao examinarem 209 pacientes, identificaram que havia associação entre a artrite e a forma difusa de acometimento do cólon (pancolite) em pacientes do sexo feminino. Mais recentemente, Scarpa *et al*<sup>(6)</sup> ao estudarem 79 pacientes com a forma ativa da doença e artrite, observaram que o número de articulações afetadas estava correlacionado com a forma de acometimento intestinal. Os doentes com proctite tinham mais articulações envolvidas do que aqueles com coloproctite. Entretanto, Veloso *et al*<sup>(24)</sup> não identificaram

correlação entre a presença de artrite e o segmento do cólon acometido nos 343 indivíduos com RCU estudados.

A extensão, localização, duração e o aparecimento de complicações da DII como as fístulas e estenoses, bem como a ressecção do local inflamado, não alteram a evolução da EA ou da sacroilíte nos pacientes com DC ou com RCU<sup>(4,44)</sup>.

### **HLA B27**

Datam de 1973 os primeiros relatos da associação do HLA B27 com a EA, logo seguidos pela descrição dessa associação também com a artrite reativa, com a artrite psoriásica, com a EA associada à DC e à RCU, com a espondilite juvenil e com a uveíte anterior aguda<sup>(7,8,9)</sup>. A associação entre o HLA B27 e as espondiloartropatias permanece um dos melhores exemplos da correlação entre uma doença e um marcador genético<sup>(58)</sup>. O HLA B27 está fortemente associado com a susceptibilidade às doenças do grupo das espondiloartropatias, porém a intensidade da associação varia de acordo com a enfermidade, e com os grupos raciais e étnicos<sup>(24)</sup>. Assim, o antígeno HLA B27 ocorre em mais de 90% dos pacientes com EA, em 60 a 70% dos indivíduos com artrite reativa, em 40 a 70% dos doentes com uveíte anterior não granulomatosa, em 35 a 75% dos pacientes com DC e RCU, e em 30 a 40% daqueles com sacroilíte associada à psoríase ou à espondiloartropatia indiferenciada<sup>(59)</sup>. Braun e Sieper<sup>(15)</sup>, em 1996, afirmaram que a associação com o HLA B27 é mais forte nos pacientes com EA e sacroilíte bilateral, e é claramente mais fraca naqueles com espondiloartropatia e sacroilíte unilateral.

A prevalência de HLA B27 na população em geral, entretanto, mostra consideráveis variações geográficas, ocorrendo desde 50% em indígenas ao norte do Canadá<sup>(60)</sup>, a virtualmente ausente em negros africanos<sup>(61)</sup>. As publicações de autores brasileiros indicam uma frequência do HLA B27 na população brasileira de 3,5%<sup>(62)</sup> e 4%<sup>(63)</sup>. Encontrou-se positividade para o HLA B27 nas espondiloartropatias variando de 46,1% a 60,9%<sup>(64-66)</sup> e na EA, variando de 64% a 90%<sup>(66-70)</sup>. Assim, a prevalência de HLA B27 numa população pode apresentar um impacto significativo na ocorrência de enfermidades relacionadas ao antígeno. Deve-se, portanto, interpretar as taxas relatadas de prevalência das diversas doenças associadas ao HLA B27 considerando-se a frequência deste antígeno na população estudada.

Estudos de mapeamento genético têm implicado outros genes, que não o HLA B27, tanto aqueles que fazem parte do sistema HLA, quanto outros que não pertencem a esse sistema, na susceptibilidade às espondiloartropatias<sup>(71)</sup>. Após investigar 70 famílias francesas de pessoas com espondiloartropatias - o paciente e seus parentes de primeiro grau - e comparar com a



população francesa normal, Said-Nahal *et al*<sup>(72)</sup> identificaram que o HLA DR4 tem influência na predisposição genética para este grupo de doenças, tanto para a forma periférica quanto para a axial. Em estudo anterior, Michle *et al*<sup>(73)</sup>, haviam afirmado a susceptibilidade maior para a artrite periférica, associada a este gene. A frequência aumentada de lesões inflamatórias no intestino de pacientes com espondiloartropatias e a associação já conhecida com a DC e a RCU, favorecem a hipótese de um elo patogênico entre intestino e as espondiloartropatias, diferente do HLA B27<sup>(16)</sup>.

Vários autores têm demonstrado que na artropatia associada à DC e à RCU, o envolvimento axial acha-se associado ao HLA B27, diferente da artrite periférica<sup>(26,31,74,77)</sup>. Scarpa *et al*<sup>(6)</sup> identificaram maior frequência de HLA B27 nos pacientes com RCU ativa que apresentaram EA, quando comparados com o grupo com oligoartrite periférica, e com o grupo sem acometimento articular. Segundo revisão de Reveille<sup>(58)</sup>, de 50 a 60% dos indivíduos com espondilite, em associação com a DC e a RCU, possuem o gene para HLA B27. Purrmann *et al*<sup>(56)</sup> identificaram o gene em 72% dos pacientes com DC e, EA segundo os critérios de Nova York, e em apenas 5% daqueles com DC e sem espondilite.

A frequência do HLA B27 na EA associada à DC e à RCU é menor do que na EA idiopática<sup>(74,75,76)</sup>. Autores que

analisaram a frequência do HLA B27 em séries de pacientes com DC e RCU encontraram resultados diversos, que variaram de 3,9% a 60%<sup>(6,22,25,28,29,31,75,77)</sup>. Em estudo desenvolvido no Brasil, este antígeno estava presente em 5,6% dos pacientes com DC e RCU, segundo descrito por Lanna<sup>(36)</sup>.

A frequência das manifestações articulares e do HLA B27 em pacientes com DC e RCU descrita em alguns estudos publicados após a definição dos critérios de classificação das espondiloartropatias, e dos trabalhos brasileiros, está demonstrada na Tabela 1.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação da presença de manifestações articulares em pacientes com DC e RCU não significou, simplesmente, a necessidade do reconhecimento destas manifestações clínicas. Trouxe, também, no campo da Reumatologia, novos dados que têm auxiliado no esclarecimento dos fatores etiopatogênicos de enfermidades reumáticas específicas, classificadas dentro do conceito de espondiloartropatias. Tais conhecimentos melhoraram a compreensão da história natural das doenças pertencentes ao grupo e facilitaram a monitorização dos pacientes, permitindo propostas terapêuticas mais apropriadas<sup>(17,34)</sup>.

TABELA 1  
FREQÜÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ARTICULARES E DO HLA B27 EM SÉRIES DE  
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE ULCERATIVA, SEGUNDO VÁRIOS AUTORES

Autor (ano)	Doença Crohn n	Retocolite Ulcerativa n	Artrite n (%)	Sacroilíte n (%)	Espondilite Anquilosante* n (%)	HLA B27 + (%)
Goldfarb <i>et al</i> (1985) <sup>a,c</sup>	-	98	14 (4,3)	-	-	-
Scarpa <i>et al</i> (1992) <sup>b</sup>	-	79	23 (29,1)	34 (43)	20 (25,3)	12,2
Maeda <i>et al</i> (1994) <sup>b</sup>	203	-	21(10,3)	-	3 (15)	-
Veloso <i>et al</i> (1996)	449	343	128 (16,2)	-	23 (2,9)	-
Silva <i>et al</i> (1998)	35	27	19 (30)	15* (24)**	2 (3,7)	24
Orchard <i>et al</i> (1998) <sup>b</sup>	483	976	108 (7,4)	-	15 (1)	-
Triantafyllidis <i>et al</i> (2000) <sup>b</sup>	155	-	46 (30)	-	-	-
De Vlam <i>et al</i> (2000)	78	25	10 (10)	33 (32)	10 (10)	9,2
Salvarani <i>et al</i> (2001) <sup>b</sup>	59	98	17(10,6)	5 (3,6)	5 (3,1)	3,6
Palm <i>et al</i> (2001) <sup>b</sup>	133	273	18 (3,5)	-	-	-
Palm <i>et al</i> (2002) <sup>b</sup>	133	273	-	8 (2)	15 (3,7)	13
Christodoulou <i>et al</i> (2002) <sup>c</sup>	37	215	7 (2,8)	15 (6)	-	-
Souza <i>et al</i> (2002) <sup>a,c</sup>	126	131	37 (14,4)	-	-	-
Al-Shamali <i>et al</i> (2003) <sup>c</sup>	-	90	8 (8,9)	-	-	-
Lanna (2004) <sup>a</sup>	71	59	33 (25,4)	12 (9,2)	8 (6,2)	5,6

\* - preencheram critérios de classificação; \*\* - assintomáticos; <sup>a</sup> - estudo brasileiro; <sup>b</sup> - estudo multicêntrico; <sup>c</sup> - estudo retrospectivo

## REFERÊNCIAS

1. Damião AOMC, Sipahi AM: Doença Inflamatória Intestinal. In: Gastroenterologia. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda p.1105-1149, 2004.
2. Danzi JT: Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 148: 297-302, 1988.
3. Ferrari MLA, Cunha AS: Doenças inflamatórias intestinais. In: Pedrosa ERP, Rocha MOC, Silva OA. Clínica Médica – Os Princípios da Prática Ambulatorial. (Ed.) Rio de Janeiro: Livraria Atheneu Editora cap. 71, p. 941- 976, 1993.
4. Gravalles EM, Kantrowitz FG: Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 83: 703-709, 1988.
5. Wright V, Watkinson G: The arthritis of ulcerative colitis. *Medicine* 55: 243-259, 1959.
6. Scarpa R, Del Puente A, D'Arienzo A, Girolamo C, Valle G, Panarese A, Lubrano E, Oriente P. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetics aspects. *J Rheumatol* 19: 373-376, 1992.
7. Brewerton DA, Hart F, Nicholls A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD: Ankylosing spondylitis and HLA B27. *Lancet* 1: 904-907, 1973.
8. Schlosstein L, Terasaki TI, Bluestone RT: High association of an HL-A antigen, W 27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 288: 704-706, 1973.
9. Brewerton DA. HLA B27 and the inheritance of susceptibility to rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 19: 656-668, 1976.
10. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C et al: The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III Relation between gut and joint. *J Rheumatol* 22: 2279-2284, 1995.
11. Braun J, Bollow M, Remlinger G et al: Prevalence of spondyloarthropathies in HLA B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41: 58-67, 1998.
12. Stafford L, Youssef PP: Spondyloarthropathies: an overview. *Int Med J* 32: 40-46, 2002.
13. Moll JMH, Haslock I, Macrae IF, Wright V: Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine* 53: 343-463, 1974.
14. Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Veys EM: The role of gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Acta Clinica Belgica* 51: 340-349, 1996.
15. Braun J, Sieper J: The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Op Rheumatol* 8: 275-287, 1996.
16. Khan MA: Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 136: 896-907, 2002.
17. Dougados M, Hochberg MC. Why is the concept of spondyloarthropathies important? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16: 495-505, 2002.
18. Wright V, Watkinson G: The arthritis of ulcerative colitis. *Brit Med J* 2: 670-675, 1965.
19. Wright V, Watkinson G: Sacro-iliitis and ulcerative colitis. *Brit Med J* 2:675-680, 1965.
20. Haslock I, Wright V: The musculo-esqueletal complications of Crohn's disease. *Medicine* 52: 217-225, 1973.
21. Dekker-Saeyns BJ, Meuwissen SGM, Van der Bergen-Loonen EM, De Haas WHD, Agenant D, Tytgat GNJ: Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 37: 33-35, 1978.
22. Münch H, Purrmann J, Reis HE et al: Clinical features of inflammatory joint and spine manifestations in Crohn's Disease. *Hepato-gastroenterol* 33: 123-127, 1986.
23. Maeda K, Okada M, Yao T, et al: Intestinal and extraintestinal complications of Crohn's disease: predictors and cumulative probability of complications. *J Gastroenterol* 29: 577-582, 1994.
24. Veloso FT, Carvalho J, Magro F: Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 23: 29-34, 1996.
25. Silva RQ, Garcia JB, Sanchez AF, et al: Artropatia axial silente en la enfermedad inflamatoria intestinal. Características clínicas, radiológicas y genéticas. *Rev Clin Espanhola* 198: 124-128, 1998.
26. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 42: 387-391, 1998.
27. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos O, Nicilakis D, Kogevas M: Clinical Patterns of Crohn's Disease in Greece: a follow-up study of 155 cases. *Digestion* 61: 121-128, 2000.
28. Salvarani C, Vlachonikolis IG, Van der Heide DM et al: Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 12: 1307-1313, 2001.
29. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M: Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 27: 2860-2865, 2000.
30. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT: The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients of inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN Study). *Rheumatol* 40: 1256-1261, 2001.
31. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT: Prevalence of Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (The IBSEN Study). *J Rheumatol* 29: 511-515, 2002.
32. Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV: Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 34: 781-786, 2002.
33. Dougados M, Van der Linden SR, Huitfeldt B, et al: The European Spondyloarthropathy Study Group: The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 34: 1218-1227, 1991.
34. Goldfarb M, Leite N, Rubistein J et al: Manifestações reumáticas na retocolite ulcerativa idiopática. Estudo de 98 casos no HSE e revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol* 25: 53-56, 1985.
35. Souza MHL, Troncon LEA, Rodríguez CM et al: Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise de suas características clínicas em um Hospital Universitário do sudeste do Brasil. *Arq Bras Gastroenterol* 339: 98-105, 2002.
36. Lanna CCD: Manifestações articulares, cutâneas, oculares, e pesquisa do HLA B27 em pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa atendidos em Hospital de referência em Minas Gerais. 147f. (Tese Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. 2004.
37. Mielants H, Veys EM: The gut in the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 17: 7-10, 1990.
38. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos

- M: Gut inflammation and spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 18: 1542-1551, 1991.
39. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C et al: The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol* 22: 2273-2278, 1995.
  40. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E: Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterol* 110: 1696-1703, 1996.
  41. De Keyser F, Mielants H: The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. *J Rheumatol* 30:2306-2307, 2003.
  42. Neumann V, Wright V: Arthritis associated with bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1983; 12: 767-793.
  43. Smale S, Ravinder SN, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I: Inflammatory bowel disease and spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 44: 2728-2736, 2001.
  44. Holden W, Orchard T, Wordsworth P: Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 29: 513-530, 2003.
  45. Al-Shamali MA, Kalaoui M, Patty I, Hasan F, Khajah A, Al- Nakib B: Ulcerative colitis in Kuwait: a review of 90 cases. *Digestion* 67:218-224, 2003.
  46. Soren A. Joint affections in regional ileitis. *Arch Intern Med* 117:78-83, 1966.
  47. Lindstrom C, Wramsby H, Ostberg G: Granulomatous arthritis in Crohn's disease. *Gut* 13: 257-259, 1972.
  48. Hermans PJ, Fievez ML, Descamps CL, Aupaix MA: Granulomatous synovitis and Crohn's disease. *J Rheumatol* 11: 710-712, 1984.
  49. Mielants H, Veys EM, Goethals K, Van der SC, Ackerman C: Destructive lesions of small joints in seronegative spondyloarthropathies: relation to gut inflammation. *Clin Exp Rheumatol* 8: 23-7,1990.
  50. Maher JM, Strosberg JM, Rowley RF, Farber M: Jaccoud's arthropathy and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 19: 1637-1639, 1992.
  51. Norton KI, Eichenfield AH, Rosh JR, Stern MT, Hermann G: Atypical arthropathy associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 88: 948-952, 1993.
  52. Boyer F, Fontanges E, Miossec P: Rheumatoid arthritis associated with ulcerative colitis: a case with severe flare of both diseases after delivery. *Ann Rheum Dis* 60: 901, 2001.
  53. Ball GV: Arthritis and Inflammatory Bowel Disease. *Alabama J Med Scienc* 22: 35-36, 1985.
  54. Ansell BM, Wigley RAD: Arthritic manifestations in regional enteritis. *Ann Rheum Dis* 23: 64-72, 1964.
  55. Hyla JF, Franck WA, Davis JS: Lack of association of HLA-B27 with radiographic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 3: 196-200, 1976.
  56. Purrmann J, Zeidler H, Bertrams J et al: HLA antigens in ankylosing spondylitis associated Crohn's disease. Increased frequency of the HLA phenotype B27, B44. *J Rheumatol* 15: 1658-1661, 1988.
  57. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB: The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 55: 401-412, 1976.
  58. Reveille JD: HLA B27 and the seronegative spondyloarthropathies. *Am J Med Scienc* 316: 239-249, 1998.
  59. Donadi E: Aspectos moleculares do complexo principal de histocompatibilidade: como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças reumáticas. *Rev Bras Reumatol* 41: 225-236, 2001.
  60. Gofton JP: Epidemiology, tissue type antigens and Bechterew's syndrome (ankylosing spondylitis) in various ethnical populations. *Scand J Rheumatol* 32: 166-168, 1980.
  61. Khan MA: HLA and ankylosing spondylitis. In: Calabro JJ, Carson DW. *Rheumatology England, MTP* p.23-44, 1987.
  62. Moraes Jr. HV: Uveíte anterior aguda e HLA B27: valor diagnóstico e prognóstico. *Rev Bras Oftalmol* 55: 53-62, 1996.
  63. Ferreira E, Ward FE, Amos DB: HL-A in a Brazilian population: evidence for new HL-A specificities-histocompatibility testing 1975. In: Kissmeyer-Nielsen G. Copenhagen, Munksgaard, 1975.
  64. Carvalho MAP, Campos WR, Araujo CAA, Lacerda RR, Orefice F: Uveítes anteriores não granulomatosas, espondiloartropatias e HLA B27. *Rev Bras Reumatol* 39: 195-202, 1999.
  65. Faustino PC, Terreri MT, Andrade CT, Len C, Hilário MO: Características clínicas das espondiloartropatias na infância: análise de 26 pacientes. *Rev Ass Med Bras* 47: 216-220, 2001.
  66. Bomtempo CAS: Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de pacientes com espondiloartropatias, com especial referência ao antígeno leucocitário humano B27. 123f. Tese (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
  67. Chahade WB, El-Koury AB, Szwarz IS: Incidência do HLA-B27 em espondilite anquilosante em caucasóides brasileiros. Associação dos locos A, B e C/ espondilite anquilosante/ tuberculose pulmonar. *Rev Bras Reumatol* 19: 23-26, 1979.
  68. Rachid A: Espondilite anquilosante B27 positivas e B27 negativas. Cortejo clínico, laboratorial e radiográfico. *Rev Bras Reumatol* 19: 107-127, 1979.
  69. Ramalho ES, Freitas GG, Kosminsky S, Cavalcanti FS, Menezes FC, Leite MSS: Espondilite anquilosante: estudo epidemiológico em trinta casos. *Rev Bras Reumatol* 29:1-2, 1989.
  70. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Primary Ankylosing spondylitis: Patterns of disease in a brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 28: 560-565, 2001.
  71. Brown MA, Crane AM, Wordsworth BP: Genetic aspects of susceptibility, severity, and clinical expression in ankylosing spondylitis. *Curr Op Rheumatol* 14: 354-360, 2002.
  72. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Gautreau C et al: The role of HLA genes in familial spondyloarthropathy: a comprehensive study of 70 multiplex families. *Ann Rheum Dis* 61: 201-206, 2002.
  73. Miehle W, Schattenkirchner M, Albert D, Bunge M: HLA DR4 in ankylosing spondylitis with different patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 44: 39-44, 1985.
  74. Morris RI, Metzger AL, Bluestone R, Terasaki PI: HL- A- W27 – a useful discriminator in the arthropathies of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 290: 1117-1119, 1974.
  75. Dekker-Saeyns BJ, Meuwissen SGM, Van der Bergen-Loonen EM, De Haas WHD, Meijers KAFR, Tytgat GNJ: Clinical characteristics and results of histocompatibility typing (HLA B27) in 50 patients with both ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 37: 36-41, 1978.
  76. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Botelberghe L: HLA B27 related arthritis and bowel inflammation. Par 2. ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA B27 arthritis. *J Rheumatol* 12: 294-298,1985.
  77. Nagant De Deuxchaisnes C, Huaux JP, Fiasse ER: Ankylosing spondylitis, sacroiliitis, regional enteritis and HLA – A27. *Lancet* 1:1238,1974.