



Manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide

Mercado U¹, Barbosa B²

Resumen

ANTECEDENTES: la ocurrencia de manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide está asociada con enfermedad severa.

OBJETIVO: determinar la frecuencia de manifestaciones extraarticulares de 617 pacientes con artritis reumatoide de un hospital universitario de Mexicali, Baja California, México.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo en el que se incluyeron 617 pacientes consecutivos entre 2010 y 2015, de los que 549 eran mujeres. Se formaron dos grupos: el grupo A tenía 12 meses o menos de duración de la enfermedad (n=222) y el grupo B tenía más de 12 meses (n=395). En el grupo A se determinaron anticuerpos contra péptidos cílicos citrulinados (anti-PCC2). En ambos grupos se analizó el factor reumatoide. Se investigó la frecuencia de manifestaciones extraarticulares por juicio clínico, radiológico, serológico y biopsia.

RESULTADOS: la frecuencia total de manifestaciones extraarticulares fue de 26% (157 pacientes; 19 del grupo A [con 12 meses o menos de duración de la enfermedad] y 138 del grupo B [con más de 12 meses con la enfermedad]). La manifestación extraarticular más común fue el nódulo subcutáneo en 16% (17 en el grupo A y 82 en el grupo B). El factor reumatoide fue positivo en 69 mujeres vs 14 hombres ($p=0.17$). El anti-PCC2 sérico se detectó en 12/17 sujetos con nódulos subcutáneos asociado con actividad clínica severa. Hubo correlación entre anti-PCC2 y actividad clínica de la enfermedad ($0.99, p=0.000$). La agregación de manifestaciones extraarticulares estuvo presente en 20 casos. Los síntomas sicca ocurrieron en 46 casos.

CONCLUSIONES: el nódulo subcutáneo fue la manifestación extraarticular más frecuente asociada con factor reumatoide positivo sin diferencia en el sexo. El anti-PCC2 también estuvo presente en sujetos con nódulos. Hubo agregación de manifestaciones extraarticulares en el mismo paciente en 20 casos.

PALABRAS CLAVE: artritis reumatoide, manifestaciones extraarticulares, factor reumatoide.

¹ Hospital General Mexicali y Facultad de Medicina.

² Ayudante de Investigación en Reumatología, Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali.

Recibido: 8 de marzo 2016

Aceptado: julio 2016

Correspondencia

Dr. Ulises Mercado
dr_omr_2012@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Mercado U, Barbosa B. Manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide. Med Int Méx. 2016 nov;32(6):607-611.

Med Int Méx. 2016 November;32(6):607-611.

Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis.

Mercado U¹, Barbosa B²

Abstract

BACKGROUND: Presence of extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis occurs in more severe disease.

OBJECTIVE: To determine the frequency of extra-articular manifestations of 617 patients with rheumatoid arthritis of a university hospital in Mexicali, Baja California, Mexico.

MATERIAL AND METHOD: A prospective study in which 617 consecutive rheumatoid arthritis patients were included (549 females) between 2010 and 2015. Two groups were formed: Group A included patients with ≤ 12 months of symptoms ($n=222$) and group B, patients with more than 12 months ($n=395$). Antibodies against cyclic citrullinated peptide (anti-CCP2) were analyzed in early rheumatoid arthritis patients. Rheumatoid factor was measured in both groups. Extra-articular manifestations frequency was investigated by clinical, radiological, serologic and histopathological studies.

RESULTS: The overall frequency of extra-articular manifestations was 26% (157 patients; 19 from group A, with rheumatoid arthritis ≤ 12 months and 138 from group B, with rheumatoid arthritis > 12 months). The most common extra-articular manifestation was rheumatoid nodules in 16% (17 in group A vs 82 in group B). Rheumatoid factor was positive in 69 women vs 14 men ($p=0.17$). Anti-CCP2 was present in 12/17 patients with rheumatoid nodules and severe disease ($r=0.99$, $p=0.000$). Twenty patients had two or more extra-articular manifestations. Sicca symptoms occurred in 46 patients.

CONCLUSION: Rheumatoid nodule and sicca symptoms were among the most common extra-articular manifestations associated with autoantibodies and in females. Twenty patients presented two or more extra-articular manifestations.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis; extra-articular manifestations; rheumatoid factor

¹ Hospital General Mexicali y Facultad de Medicina.

² Ayudante de Investigación en Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali.

Correspondence

Dr. Ulises Mercado
dr_omr_2012@yahoo.com

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una poliartritis destructiva autoinmunitaria asociada con genotipos con epítope compartido (HLA-DRB1) en poblaciones

caucásicas. Las manifestaciones extraarticulares se han asociado con dos autoanticuerpos que parecen intervenir en la patogénesis: el factor reumatoide, una inmunoglobulina M contra la porción Fc de IgG, y los anticuerpos contra



proteínas citrulinadas, detectadas como péptidos cílicos citrulinados (anti-PCC). La citrulinación (modificación de residuos de arginina a citrulina postraducción mediante la enzima peptidilarginina deiminasa) está presente en manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide, mayormente en sujetos con subtipo HLA-DRB1. La citrulinación se ha detectado en sujetos con nódulos subcutáneos y fibrosis pulmonar.¹

De acuerdo con la revisión de la bibliografía, la prevalencia de manifestaciones extraarticulares varía según el área geográfica y la raza. Hasta ahora no hay un acuerdo acerca de qué manifestaciones extraarticulares deben incluirse y la definición de caso. Algunos estudios incluyen complicaciones extraarticulares; por ejemplo, anemia y comorbilidades asociadas.² Este estudio incluye las manifestaciones extraarticulares más características de 617 pacientes con artritis reumatoide de un solo hospital mediante juicio clínico, ultrasonido, radiología, serología, estudios de laboratorio de rutina e histopatología.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que se incluyeron 617 pacientes revisados en la consulta externa entre 2010 y 2015. Todos los pacientes cumplieron los nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide de 2010 y de 1987.^{3,4} Los pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo A (n=222) incluyó a pacientes con artritis reumatoide de 12 o menos meses desde la aparición de los síntomas (intervalo: 2-12 meses) y el grupo B (n=395) con síntomas de artritis reumatoide de más de 12 meses (mediana 6 años, intervalo: 14-35 meses). Se incluyeron 549 mujeres y 68 hombres con edad mediana de 44 años (intervalo: 18-80) y 436 (71%) tuvieron factor reumatoide positivo a aglutinación por látex $\geq 1:80$, intervalo: 80-5,120 o ≥ 64 UI/dL. De los 222 pacientes del grupo A, anti-PCC2 (>5 U/mL) se detectó en 192 casos (86%). Todos los pacientes recibían tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad. Los

pacientes del grupo A iniciaron tratamiento triple con metotrexato, sulfasalazina o cloroquina y dosis bajas de prednisona (2.5 a 5.0 mg/d), mientras que el grupo B recibió tratamiento doble o triple de acuerdo con la duración de la enfermedad y secuelas. Los pacientes se sometieron a examen físico, laboratorio de rutina, análisis de autoanticuerpos, ultrasonido abdominal, radiografía de tórax, visita al servicio de Oftalmología y estudio histopatológico.

Análisis estadístico

Se utilizaron porcentajes, medianas y prueba de χ^2 para la diferencia entre nódulos subcutáneos en mujeres y hombres y seropositividad a factor reumatoide. La relación entre títulos de anti-PCC y actividad clínica en sujetos con nódulos subcutáneos se realizó con la correlación de Spearman. Un valor de *p* menor de 0.05 se consideró significativo.

RESULTADOS

La frecuencia total de manifestaciones extraarticulares fue de 26% (157 pacientes; 19 del grupo A [con artritis reumatoide de menos de 12 meses de evolución] y 138 del grupo B [con artritis reumatoide de más de 12 meses de evolución]). La mayoría de los pacientes eran del sexo femenino. El factor reumatoide fue positivo en 436 de 617 pacientes (71%). La manifestación extraarticular más común fue el nódulo subcutáneo, que se identificó en 99 (16%) casos (17 en el grupo A vs 82 del grupo B, *p*=0.000). De los 99 nódulos subcutáneos, 69 mujeres tenían factor reumatoide positivo y 13 negativo, mientras que hubo 15 hombres con factor reumatoide positivo y 0 seronegativos. Los síntomas sicca se encontraron en 7% (46 pacientes, 2 del grupo A y 44 pacientes del grupo B). Estos casos pueden corresponder a síndrome de Sjögren; sin embargo, no se obtuvo anti-Ro/La, biopsia labial o prueba de Schirmer. Hubo cinco casos de escleritis (1%), tres (0.75%) con fibrosis pulmonar, 3 (0.75%) con síndrome

de Felty (leucopenia, esplenomegalia y artritis reumatoide de larga evolución) y un caso (0.2%) de vasculitis necrosante sistémica en pacientes con artritis reumatoide tardía (Cuadro 1). Anti-PCC2 estuvo presente en 12 de 17 pacientes con artritis reumatoide temprana (mediana de 312 U/mL, intervalo: 26-927) asociado con nódulos subcutáneos. Hubo correlación entre títulos de anti-PCC y actividad clínica severa en sujetos con nódulos subcutáneos (0.99, $p=0.000$). En 20 pacientes se encontró agregación de manifestaciones extraarticulares, como la existencia de nódulos, síntomas sicca o nódulos, síntomas sicca y síndrome de Felty.

DISCUSIÓN

La prevalencia de manifestaciones extraarticulares varía de acuerdo con la zona geográfica y la definición de caso. Por ejemplo, en 587 pacientes de clínicas italianas, las manifestaciones extraarticulares ocurrieron en 41% (240 pacientes) y las causas más comunes fueron los síntomas sicca (18%) y los nódulos subcutáneos

(17%) con factor reumatoide positivo y el sexo masculino;⁵ sin embargo, los nódulos subcutáneos se observaron solamente en 3% de 98 pacientes con manifestaciones extraarticulares de una cohorte de 140 en Arabia Saudita. De acuerdo con los investigadores, la artritis reumatoide en la población árabe está asociada con HLA-DR10, mientras que en caucásicos la asociación es con HLA-DR4 y HLA-DR; sin embargo, este estudio careció de un grupo control y el porcentaje de nódulos subcutáneos fue de 3%, aunque una revisión corrigió este dato en 30%. Otro estudio efectuado en población árabe con artritis reumatoide mostró asociación con el genotipo HLA-DRB1, comparado con un grupo control.⁶⁻⁹

Los resultados de un hospital universitario de 526 pacientes de Turquía mostraron una frecuencia de manifestaciones extraarticulares de 38% (202 pacientes).¹⁰ La manifestación extraarticular más común fue el nódulo subcutáneo (18%) asociado con pacientes con factor reumatoide y más alto en hombres que

Cuadro 1. Manifestaciones extrarticulares en 617 pacientes con artritis reumatoide

	Artritis reumatoide de 12 meses o menos (n=222)	Artritis reumatoide de más de 12 meses (n=395)	p
Sexo (F-M)		363/32	0.000
Edad (años, mediana)	43	49	
Factor reumatoide IgM positivo, número (%) $\geq 1:80$ o ≥ 64 UI/mL	157 (71)	279 (71)	0.000
Factor reumatoide IgM negativo, número (%)	65 (29)	116 (29)	
Nódulos subcutáneos, número (%)	17 (8)	82 (21)	0.000
Mujeres con factor reumatoide IgM positivo	11	58	0.17
Mujeres con factor reumatoide IgM negativo	1	9	
Hombres con factor reumatoide IgM positivo	5	9	
Síntomas sicca, núm.	2	44	
Escleritis		5	
Fibrosis pulmonar		3	
Síndrome de Felty		3	
Vasculitis		1	
Más de una manifestación extraarticular	12	8	



en mujeres. Una revisión de una cohorte de 609 casos de artritis reumatoide diagnosticados entre 1955 y 1994 seguidos hasta el año 2000 con mediana de 11.8 años (límites: 0.1-42.8 años) reveló que las manifestaciones extraarticulares ocurrieron en 247 pacientes (41%). La manifestación extraarticular más común fue el nódulo subcutáneo en 172 pacientes con incidencia anual acumulativa de 3.5%.¹¹

La frecuencia total de manifestaciones extraarticulares en nuestro estudio fue de 26%, comparada con los estudios previos. Nosotros incluimos solamente cinco de las manifestaciones extraarticulares más comunes clínicamente reconocibles. El nódulo subcutáneo fue la más frecuente en ambos grupos, 17 en pacientes con artritis reumatoide temprana y 82 con la enfermedad tardía. Estos nódulos ocurrieron en sujetos con factor reumatoide y anti-PCC2 positivos. El estudio histopatológico mostró la necrosis fibrinoide central con fibroblastos en la periferia. Se cree que son resultado de vasculitis de vasos pequeños. En los pacientes con artritis reumatoide temprana los nódulos subcutáneos no fueron resultado de la administración de metotrexato; éstos se detectaron en la exploración física al ingreso y sin tratamiento previo.

En pacientes con artritis reumatoide temprana de menos de 12 meses desde el inicio de los síntomas los títulos de anti-PCC2 en sujetos con nódulos subcutáneos se correlacionaron con el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI), que no requiere reactantes de fase aguda (0.99, $p=0.000$). Un índice de CDAI mayor de 22 indica enfermedad severa, de 10 a 22, actividad moderada, de 2.8 a 10, actividad leve y de 2.8 o menor indica remisión. La mediana de anti-PCC2 fue de 28.3 (límites: 9.6-54). Un estudio reciente realizado por investigadores mexicanos reportó relación entre concentraciones séricas de anti-PCC en sujetos con nódulos subcutáneos.¹²

Por último, en una carta al editor¹³ se reporta agregación de manifestaciones extraarticulares en el mismo paciente. Esta observación la encontramos en 20 pacientes, ya sea nódulos subcutáneos y síntomas sicca o nódulos, síntomas sicca y síndrome de Felty.

REFERENCIAS

1. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, Harle P, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2007;46:70-75.
2. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2007;5:907-927.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-2581.
5. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:213-217.
6. Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med* 2009;3:189-193.
7. Al-Arfaj AS. Characteristics of rheumatoid arthritis relative to HLA-DR in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2001;22:595-598.
8. Al-Swailen R, Al Rayes M, Sobki S, Arfin M, Tariq M. HLA-DRB1 association in Saudi rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2006;26:1019-1025.
9. Almoallin HM, Al Harbi LA. Rheumatoid arthritis in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2014;35:1442-1454.
10. Calguneri M, Ureten K, Ozturk MA, Onat AM, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: Results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:305-308.
11. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extrarticlar disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risks factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-727.
12. Gonzalez-Lopez L, Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, Flores-Chavez A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and anti-mutated citrullinated vimentina (anti-MCV) relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res* 2014;2014:1-10.
13. Turesson, McClelland RL, Christianson T, Matteson E. Clustering of extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:1-4.