

## UVEÍTE NA ARTRITE REUMATÓIDE JUVENIL

Adriana M. Roberto<sup>1</sup>

Maria Teresa R.A. Terreri<sup>2</sup>

Cláudio Len<sup>3</sup>

Cristina Muccioli<sup>4</sup>

Maria Odete E. Hilário<sup>5</sup>

1 – Estagiária do setor de Reumatologia Pediátrica da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria

2 – Professora afiliada do setor de Reumatologia Pediátrica da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria

3 – Professor visitante do setor de Reumatologia Pediátrica da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria

4 – Professora, Médica responsável pelo Setor da Úvea do Departamento de Oftalmologia

5 – Professora associada e chefe da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP - EPM)

Endereço para correspondência:

E-mail: [terreri@uninet.com.br](mailto:terreri@uninet.com.br)

## UVEÍTE NA ARTRITE REUMATÓIDE JUVENIL

**Autores:** Adriana M. Roberto; Maria Teresa Terreri; Cláudio Len;

Cristina Muccioli; Maria Odete E. Hilário.

**OBJETIVO:** Avaliar a frequência de uveíte anterior crônica em pacientes com artrite reumatóide juvenil (ARJ) e sua associação com a presença do fator anti-núcleo (FAN).

**CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Foram avaliadas retrospectivamente setenta e duas crianças com diagnóstico confirmado de ARJ, que tiveram avaliação oftalmológica através da biomicroscopia para exame da câmara anterior da úvea, determinação do FAN (imunofluorescência indireta) e fator reumatóide (FR) (prova do látex) no período inicial da doença. Para os pacientes com FAN positivo, esta avaliação foi realizada a cada 3 meses e caso contrário a cada 6 meses.

**RESULTADOS:** Das 72 crianças com ARJ, 40 (55,5%) crianças eram do sexo masculino e 36 (50%) caucasóides. A idade média de início da ARJ foi 6,4 anos (1 a 14anos) e idade média na época do estudo de 10,4 anos (1 a 19 anos). De acordo com o tipo de início da ARJ, 32 (44,4%) crianças eram pauciarticular (17 meninos e 15 meninas), 30 (41,6%) poliarticular (17 meninos e 13 meninas) e 10 (14%) sistêmico (6 meninos e 4 meninas). A presença de uveíte anterior crônica foi detectada em 5 (6,5%) crianças com idade média de 11,4 anos. Destas, 4 (80%) eram do tipo de início pauciarticular (3 meninas do tipo I, com FAN positivo e um menino do tipo I, FAN negativo), e uma menina poliarticular (FAN e FR negativos). Neste grupo a idade de início da ARJ foi em média 5,1 anos (3 a 12 anos), e a idade de início da uveíte foi em média de 9 anos (4 a 16 anos). O FAN foi positivo em 3/5 pacientes (60%) com uveíte. Dentre os pacientes com ARJ e sem uveíte (67 crianças), 8 (12%) apresentaram FAN positivo. Quanto à evolução dos pacientes com uveíte, 3 crianças tiveram apenas um episódio de uveíte e 2 crianças apresentaram 4 recorrências da uveíte com catarata sem atividade articular associada. A presença do FAN foi estatisticamente mais frequente na população de pacientes com ARJ associada com uveíte

(60%) do que naqueles sem uveíte (12%) ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSÃO:** Concluimos que apesar do pequeno número de casos de uveíte anterior crônica encontrados (6,5%), a frequência foi maior no sexo feminino e na ARJ tipo pauciarticular com presença do FAN na maioria dos casos.

## UVEITIS IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

**Objective.** To evaluate the frequency of chronic anterior uveitis in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) and its association with the presence of antinuclear antibodies (AAN).

**Patients and methods.** We studied retrospectively 72 JRA patients. All of them were submitted to slit-lamp examination of the anterior chamber at the diagnosis. Both AAN and rheumatoid factor (RF) were performed. The AAN positive patients were evaluated every 3 months and the AAN negative every 6 months.

**Results.** Forty patients were girls (55.5%) and 36 were caucasoid (50%). The mean age at JRA onset was 6.4 years old (range = 1 to 14 years) and the mean age in the beginning of the study was 10.4 years old (range = 1 to 19 years). According to the type of disease at onset, 32 were pauciarticular (44.4%) (17 boys), 30 were polyarticular (41.6%) (17 boys) and 10 systemic (14%) (6 boys). We observed chronic anterior uveitis in 5 patients (6.5%) (mean age = 11.4 years). Among them, 4 (80%) had pauciarticular ARJ at disease onset (3 type I girls with positive AAN and 1 type I boy with negative AAN) and 1 girl with polyarticular (negative AAN and RF). In this group the mean age at JRA onset was 5,1 years old and the mean age of uveitis onset was 9 years old. AAN was positive in 3/5 patients (60%) with uveitis. AAN was positive in 12% of the patients without uveitis (n = 67). Among the patients with uveitis, 3 had only one flare and the other 2 had 4 flares with cataract. The frequency of AAN was statistically higher in the patients with uveitis ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Although the incidence of uveitis in our study was lower than the literature, the frequency of uveitis was higher in the girls, in the pauciarticular group and in the AAN positive patients.

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide juvenil (ARJ) é a artropatia crônica mais freqüente na infância, caracterizada por inflamação das articulações e comprometimento de outros órgãos (como coração e olhos).

Dentre as manifestações extra-articulares mais freqüentes da ARJ encontra-se a uveíte anterior crônica não granulomatosa (ou iridociclite) muitas vezes levando a comprometimento da visão<sup>1</sup>. A iridociclite crônica consiste em uma inflamação da íris e corpo ciliar com duração superior a 3 meses. Sua incidência é variável. Em nosso meio a ARJ é responsável por 1,5% a 5,2% das uveítes na infância<sup>2,3</sup>. A uveíte ocorre com maior freqüência nas meninas com oligoartrite, menores de 6 anos de idade e com a presença do FAN<sup>4</sup>. Allemann e col. estudaram 77 pacientes com ARJ por um período de 9 anos e apenas 8 (10,4%) apresentaram comprometimento ocular, sendo 5 (62,5%) do tipo pauciarticular e 3 (37,5%) poliarticular<sup>5</sup>. Em outro estudo a uveíte foi encontrada em 20% das crianças com ARJ pauciarticular e em 5% da poliarticular<sup>6</sup>. A uveíte é rara em crianças com ARJ de início sistêmico.

A uveíte anterior crônica é de evolução bilateral em 65% dos casos<sup>7</sup>. As manifestações mais precoces são devido ao acúmulo de células inflamatórias na câmara anterior e formação de sinéquias na evolução. Geralmente é assintomática, mas menos de 2% dos pacientes podem queixar-se de lacrimejamento, dor, fotofobia, cefaléia, hiperemia conjuntival ou diminuição da acuidade visual. Eventualmente pode haver reagudização da iridociclite e não há uma relação direta entre a atividade da artrite e uveíte<sup>8</sup>.

A uveíte pode preceder o aparecimento da artrite ou, mais freqüentemente, aparecer nos primeiros 5 ou até 10 anos de doença<sup>4,7</sup>.

Estima-se que 25% dos pacientes com ARJ associada à uveíte anterior crônica evoluam com complicações sérias e irreversíveis como catarata, ceratopatia em faixa, sinéquia posterior, glaucoma, edema e degeneração cistóide de mácula<sup>9</sup>.

Há poucos relatos na literatura sobre a histopatologia da uveíte na ARJ. Algumas alterações como o aumento na vascularização da íris com infiltrados linfocitários e de células plasmáticas têm sido descritos<sup>8</sup>. Os níveis de imunoglobulinas (Ig G principalmente) estão aumentados no humor aquoso, assim como no vítreo. Segundo Bloom e col. estes anticorpos são significativamente mais freqüentes na população com ARJ tipo pauciarticular e poliarticular, do que nos pacientes com ARJ sistêmica e nos controles normais<sup>8</sup>. A ativação de complemento (C3 e C1q no humor vítreo sugere a presença de imunocomplexos<sup>4</sup>.

A positividade do FAN se associa com a uveíte crônica. O FAN é significativamente mais freqüente em crianças com ARJ oligoarticular e uveíte (65-88%) do que naquelas com ARJ sem uveíte<sup>4</sup>.

O nosso estudo teve como objetivo avaliar a freqüência de uveíte anterior crônica em pacientes com ARJ e sua associação com a presença do FAN.

## **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **Pacientes**

Foram avaliadas 72 crianças com diagnóstico de ARJ, classificadas segundo o Colégio Americano de Reumatologia (1986), acompanhadas no Setor de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM e que tiveram avaliação oftalmológica no Departamento de Oftalmologia da mesma instituição.

### **Métodos**

O estudo consistiu em avaliação clínica e oftalmológica dos pacientes com diagnóstico confirmado de ARJ e determinação do FAN (imunofluorescência indireta) e fator reumatóide (FR) (prova do látex) no período inicial da doença.

A avaliação oftalmológica consistiu de exame biomicroscópico para a análise da câmara anterior. Para os pacientes com FAN positivo, esta avaliação foi realizada a cada 3 meses e caso contrário a cada 6 meses.

A biomicroscopia é realizada através de um aparelho que fornece um feixe de luz potente por uma fenda, por isso também chamada de lâmpada de fenda, que permite a microscopia de tecidos vivos. É o exame de escolha para avaliação da córnea, segmento anterior dos olhos e até mesmo vítreo e túnica íntima e média, facilitando a observação direta da estrutura histológica normal e análise crítica das alterações patológicas existentes<sup>10</sup>.

### **Análise estatística**

Para a comparação do grupo de pacientes com ARJ e uveíte com aqueles com ARJ e sem uveíte em relação à positividade do FAN foi utilizado o teste estatístico de Fischer.

## RESULTADOS

Das 72 crianças com diagnóstico confirmado de ARJ, 40 (55,5%) eram do sexo masculino e 36 (50%) caucasóides. A idade média de início da ARJ foi 6,4 anos (1 a 14 anos), com idade média na época do estudo de 10,4 anos (1 a 19 anos). De acordo com o tipo de início da ARJ, 32 (44,4%) crianças eram pauciarticular (17 meninos e 15 meninas), 30 (41,6%) poliarticular (17 meninos e 13 meninas) e 10 (14%) sistêmico (6 meninos e 4 meninas).

As características clínicas dos pacientes com ARJ estão representadas na Tabela 1.

A presença de uveíte anterior crônica foi detectada em 5 (6,5%) crianças com idade média de 11,4 anos. Destas, 4 (80%) eram do tipo de início pauciarticular (3 meninas do tipo I, com FAN positivo e um menino do tipo I, FAN negativo), e uma menina poliarticular (FAN e FR negativos). Neste grupo a idade média de início da ARJ foi 5,1 anos (3 a 12 anos), e a idade média de início da uveíte foi 9 anos (4 a 16 anos). Uma paciente apresentou uveíte após 13 anos do diagnóstico de ARJ em remissão, e os demais após um ano de doença em atividade.

O FAN foi positivo em 3/5 pacientes (60%) com uveíte. O padrão predominante foi o homogêneo e pontilhado fino (2), seguido do pontilhado fino (1). Dentre os pacientes com ARJ e sem uveíte (67 crianças), 8 (12%) apresentaram FAN positivo (6 pauciarticular e 2 poliarticular) e 3 (4,5%) apresentaram FR positivo (2 do subtipo pauciarticular e 1 poliarticular) (Tabelas 2 e 3).

Quanto à evolução dos pacientes com uveíte, três crianças tiveram apenas um episódio de uveíte (uma menina pauciarticular, uma menina poliarticular e um menino pauciarticular). Duas crianças do tipo pauciarticular apresentaram 2 recorrências da uveíte sem atividade articular associada e evoluíram com catarata como complicação oftalmológica tardia.

A presença do FAN foi estatisticamente mais frequente na população de pacientes com ARJ associada com uveíte (60%) do que naqueles 8 (12%) pacientes sem uveíte ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

A nossa incidência de uveíte (6,5%) foi menor que a encontrada na literatura. Cabral e col. encontraram uveíte em 20% das crianças com ARJ pauci e 5% poliarticular<sup>6</sup>. Isto talvez se explique devido a características de nossa população ou a falha no encaminhamento de pacientes, que ficam sendo acompanhados apenas pelos oftalmologistas.

Em nosso estudo, 4 crianças com tipo de início pauciarticular, uma criança do tipo poliarticular e nenhuma do tipo sistêmico apresentaram uveíte, o que está de acordo com a literatura que descreve maior frequência de uveíte na ARJ pauciarticular<sup>5,6</sup>.

Os fatores de risco determinantes de uveíte nas crianças com ARJ estão relacionados ao sexo feminino, idade de início da artrite inferior a 6 anos, tipo de início pauciarticular, duração da artrite de 4 anos ou menos, positividade do FAN e presença do HLADR5<sup>1,6,7,11,12</sup>. No nosso estudo também encontramos os mesmos fatores de risco: a maioria das crianças com uveíte eram do sexo feminino, idade de início da artrite menor que 6 anos, de tipo de início pauciarticular e com tempo de duração da artrite de 1 ano.

Segundo Allemann e col., a positividade do FAN foi 4 vezes mais freqüente nos pacientes com comprometimento oftalmológico do que nos controles com ARJ (5,8%)<sup>5</sup>. Outros estudos já demonstraram a importância do exame oftalmológico freqüente e detalhado em pacientes com FAN positivo, principalmente se pertencentes ao grupo pauciarticular. Nesse subgrupo a presença de anticorpos antinucleares é alta (cerca de 80%) e associada à alta incidência de iridociclite crônica<sup>2</sup>.

No nosso estudo a presença do FAN foi detectada em 3 meninas com ARJ pauciarticular tipo I e uveíte anterior crônica, e foi estatisticamente mais freqüente nos pacientes com uveíte do que sem uveíte (60% e 12,5% respectivamente). Este auto-anticorpo é considerado um preditor do comprometimento oftalmológico.

Dentre as crianças com comprometimento ocular, 100% apresentaram fator reumatóide (FR) negativo, achado que está de acordo com o estudo de Galea e col.<sup>9</sup>. A positividade

para FR parece associar-se a um menor risco de uveíte, semelhante ao que ocorre na artrite reumatóide do adulto<sup>13</sup>.

Em relação às complicações da uveíte crônica, 2 meninas com ARJ pauciarticular tipo I tiveram 2 recorrências da uveíte com catarata. Em 1989, Kanski descreveu 277 pacientes com artrite crônica juvenil e iridociclite; destes, 42% desenvolveram catarata e 17% glaucoma<sup>13</sup>.

A importância da avaliação periódica com biomicroscopia em pacientes com ARJ se deve ao fato do comprometimento oftalmológico ser geralmente assintomático, sendo a uveíte detectada na maior parte das vezes na avaliação oftalmológica de rotina<sup>14</sup>. Esta deve ser feita a intervalos trimestrais para aqueles com FAN positivo e semestrais para aqueles com FAN negativo, por um período de 7 a 10 anos, mesmo quando o quadro inflamatório articular está em remissão<sup>4</sup>. O diagnóstico e tratamento precoces diminuem o aparecimento de seqüelas<sup>12,15</sup>.

Concluimos que apesar do pequeno número de casos de uveíte anterior crônica encontrados (6,5%), a frequência foi maior no sexo feminino e na ARJ tipo pauciarticular com presença do FAN na maioria dos casos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROSENBERG, A. M. - Uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. **Sem. Arthr. Rheum.** 1987; 16 (3): 158-173.
2. ORÉFICE, F; CARVALHO, M. A. P.; MOREIRA, C.; CRUZ, F. A. - Uveítes reumáticas. **Separata Especial dos Arq. Bras. Oftalmol.** 1981; 44 (2): 10-17.
3. PETRILLI, A. M.; BELFORT JR,R.; MOREIRA, J. B. C., NISHI, M. - Uveítes na infância em São Paulo. **Arq. Bras. Oftalmol.** 1987; 50 (5): 203-206.
4. CASSIDY, J. T. & PETTY, R. E. - Textbook of Rheumatology, third edition, 1995, p. 158.
5. ALLEMANN, N.; LOTTENBERG, C. L.; ARAÚJO, L. H. P.; GOLDENBERG, J.; ABREU, M. T. A. - Manifestações oculares na artrite reumatóide juvenil. **Arq. Bras. Oftalmol.** 1993; 56 (5): 249-253.
6. CABRAL, D. A.; PETTY, R. E.; MALLESON, P. N.; ENSWORTH, S.; McCORMICK, A.; SHROEDER, M. L. - Visual prognosis in children with chronic anterior uveitis and arthritis. **J. Rheumatol.** 1994; 21: 2370-237.
7. KANSKI, J. J. Juvenile Arthritis and uveitis. **Surv. Ophthalmol.** 1990; 34: 253-267.
8. BLOOM, J. N.; NI, M.; MOORE, T. L.; OSBORN, T. G.; HAGEMAN, G. S. - Serum antiocular antibodies in patients with juvenile rheumatoid arthritis. **J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.** 1993; 30: 243-248.
9. GALEA, P.; D'AMATO, B.; GOEL, K. M. - Ocular complications in juvenile chronic arthritis. **Scott. Med. J.** 1985; 30: 164-167.
10. TASMAN, W.; JAEGER, E. A. - Clinical Ophthalmology Diseases of the uvea, 1993, vol. 4, cap. 42, p. 1.
11. NEUTEBOOM. G.H.G.; HERTZBERGERTEN, C. R.; de JONG J.; van den BRINK, H. G.; FELTKAMP, T. E. W. - Antibodies to a 15 kD nuclear antigen in patients with juvenile chronic arthritis and uveitis. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 1992; 33: 1657-1660.

12. KOTANIEMI, K.; SEPPÄNEN, O. K.; KARMA, A. S. - A population-based study on uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. **Clin. Exper. Rheumatol.** 1999; 17: 119-122.
13. KANSKI, J. J. - Screening for uveitis in juvenile chronic arthritis. **Br. J. Ophthalmol.** 1989; 73: 225-228.
14. BOONE, M. I.; CRUZ, O. A. - Screening for uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1998; 35 (1): 41-3.
15. SOUTHWOOD, T. R.; RYDER, C. A. J. - Ophthalmological screening be based on the risk of developing chronic iridocyclitis? **Br. J. Rheumatol.** 1992; 31: 633-634.

## Tabelas

TABELA 1. Características clínicas dos pacientes com ARJ

Características	Tipo de ARJ			Total n=72
	Pauciarticular n=32	Poliarticular n=30	Sistêmico n=10	
Masc./Fem.	17/15	17/13	6/4	40/32
Com uveíte	4	1	-	5
FAN positivo	9	2	-	11
FR positivo	2	1	-	3
HLAB27 positivo	3	1	-	4

FAN – fator antinuclear; FR – fator reumatóide

TABELA 2. Pacientes com ARJ de acordo com a presença ou não de uveíte.

	Pauciarticular	Poliarticular	Sistêmico	Total
Com uveíte	4	1	-	5
Sem uveíte	28	29	10	67
Total	32	30	10	72

TABELA 3. Positividade do FAN de acordo com a presença ou não de uveíte.

	FAN positivo	FAN negativo	Total
Com uveíte	3	2	5
Sem uveíte	8	59	67

Teste estatístico de Fisher  
p = 0,02