

Espondilite anquilosante. Formas sistémicas e associação a antigenes HLA-Classe I*

ANA TODO-BOM(1), J. ANTUNES(2), A. MARTINHO(3), B. PAIVA(4), L. TEIXEIRA(5), F. BOTELHO(6), A. RABAÇA(7), R. PROENÇA(8), J. VERÍSSIMO(8), P. SANTOS(3), H. BREDA(9), L. CARDOSO OLIVEIRA(10), C. CHEIRIA(11)

RESUMO

A Espondilite Anquilosante(EA) é uma doença crónica sistémica com envolvimento articular importante e que, frequentemente, se manifesta igualmente por lesões pulmonares e oculares. O pulmão na espondilite anquilosante apresenta predominantemente lesão fibrobolhosa dos lobos pulmonares superiores. A percentagem com que estas alterações ocorrem varia de 5 a 30% conforme as séries e decorre do quadro inflamatório crónico e difuso que então se instala. Pode evoluir para fibrose instituída, eventualmente agravada por infecção secundária por fungos e/ou por bactérias. A uveíte ocorre em 20 a 40% dos doentes. Podem surgir outras complicações oculares.

É reconhecida a base imunológica desta doença e a sua forte associação ao fenótipo HLA-B27 desempenhando estas moléculas um papel preponderante na apresentação do peptídeo artrogénico à célula T. A variabilidade estrutural dos alelos HLA-B27, permitirá induzir diferenças na capacidade de apresentação desse(s) peptídeo(s).

Assim elegeram-se como objectivo proceder à correcta caracterização clínica do doente com Espondilite Anquilosante em Portugal e determinar os Ag de MHC classe I com subtipos HLA B27 que possam estar

envolvidos na patogénese da doença na população estudada. Analisar e correlacionar a prevalência de manifestações extra articulares e outros indicadores de inflamação na doença.

Um grupo de 29 doentes com Espondilite Anquilosante foi submetido a observação clínica detalhada e exames complementares adequados. A Telerradiografia Torácica foi normal em 22 doentes. A Tomografia Axial Computorizada (TAC) com técnica de alta resolução, revelou-se um exame de maior sensibilidade identificando lesões em 55% dos casos que incluíam bolhas apicais nos lobos superiores, opacidades lineares e nodulares e/ou fibróticas, discreto espessamento brônquico e bronquiectasias. O Cintigrama de ventilação/perfusão com estudo de permeabilidade revelou existência global de lesão a nível das estruturas alveolo-capilares. O estudo funcional respiratório com gasometria arterial, foi próximo da normalidade com redução moderada dos valores de volume residual. O estudo analítico do sangue para rotinas e marcadores de actividade da doença revelou um valor médio de V.S.G. de 20.1 ± 19.6 mm/1^aH e de PCR 1.4 ± 1.7 mg/dl, observando-se alterações em estudos imunológicos realizados a 16 doentes sendo a alteração mais frequente a elevação da IgA sérica total. O exame de expectoração com pesquisa de micobactérias e de fungos foi negativo.

A tipagem HLA classe I dos subtipos HLA B27 por PCR SSP (*Polimerase Chain Reaction* com Primers Específicos de Sequência alélica) revelou domínio nítido do HLA B*2705 nos doentes e na população geral e presença em ambos os grupos do subtipo HLA B*2702.

Os autores concluem que todo o interstício pulmonar sofre alguma deterioração mais ou menos marcada com traduções imagiológicas distintas e mais precoces nos andares pulmonares superiores mesmo em doentes aparentemente assintomáticos. Devem ser valorizadas pequenas alterações no estudo funcional respiratório. Que o envolvimento ocular presente se correlaciona positivamente com actividade da doença.

- (1) Assistente Hospitalar de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra
- (2) Consultor da Carreira de Clínica Geral
- (3) Técnico Superior do Centro de Histocompatibilidade do Centro
- (4) Assistente Hospitalar de Pneumologia
- (5) Assistente Hospitalar de Imagiologia
- (6) Professor Auxiliar de Biofísica
- (7) Interno de Especialidade de Imunoalergologia
- (8) Assistente Hospitalar de Oftalmologia
- (9) Director do Centro de Histocompatibilidade do Centro
- (10) Director de Serviço de Pneumologia
- (11) Chefe de Serviço de Imunoalergologia

* A este trabalho foi atribuído o 1.º Prémio S.P.A.I.C.-UCB/STALLERGÈNES de 1998

Os subtipos do HLA B 27 mais frequentes estão também fortemente representados noutras populações caucasianas. Discute-se finalmente o significado de associações a outros fenótipos HLA classe I.

ABSTRACT

ANKYLOSING SPONDYLITIS. MULTISYSTEMIC INVOLVEMENT IN ASSOCIATION WITH HLA-CLASS I ANTIGENS

The ankylosing spondylitis (AE) is a chronic disease with involvement of articulations but also lung and eyes. The main lung manifestation is the upper lobe fibrobullous disease. The reported incidence of these complications varies from 5 to 30% according to the different studies and can lead to interstitial fibrosis. Secondary infections can worsen the prognosis. Uveitis is reported in 20 to 40% of the patients and other ocular complications can occur.

The immunologic features of the disease are recognized and its strong association to the HLA-B27 molecules which play a major role in the presentation of the arthrogenic peptide to T cell. The structural variability of HLA-B27 alleles allows to induce differences in the presentation of the peptides.

So the aim of the study was the clinical characterization of AE patients in Portugal, the identification of the main MHC class I antigens and HLA-B27 subtypes that may be involved in the disease pathogenesis in the studied population. To analyse and correlate the systemic manifestations and other inflammatory markers of the disease.

*A group of 29 patients with AE was submitted to clinical examination and complementary tests of diagnosis. The chest plain radiography was normal in 22 patients. The high-resolution computed tomography showed abnormalities in 55% of the cases and included apical fibrobullous disease, nodular and linear opacities or fibrotic linear opacities, thickening of the bronchi and bronchiectasies. The scintigraphic studies demonstrated structural alterations in the alveolar and interstitial areas. Lung function tests were almost normal with a slight decrease in residual volume. Gases in the blood were normal. In blood tests there was found ESR of 20.1 ± 19.6 mm/1stH and PCR of 1.4 ± 1.7 mg/dl values. Changes in immunologic studies were observed in 16 patients being the most frequent change the total serum IgA increase. The sputum examination with search of mycobacteria and moulds was negative. HLA typing class I and subtypes HLA B27 by PCR SSP (Polimerase Chain Reaction with Specific Primers) revealed clear predominance of HLA B*2705 both in patients and general population and the presence in both groups of HLA B*2702 subtype.*

The authors conclude that all the pulmonary interstitium suffers some deterioration in different grades with distinguished immagiologic abnormalities that is earlier in the upper lung fields even in patients apparently without any symptomatology. Small changes in lung function tests should be valorized. Eye disease correlate positively with disease activity. The HLA -B27 subtypes more frequent are also strongly present in other caucasian populations. Finally it is discussed the meaning of associations to other HLA Class I phenotypes.

INTRODUÇÃO E PERSPECTIVA HISTÓRICA

1.1 Espondilite Anquilosante

Os primeiros relatos de lesões osteo-articulares compatíveis com o diagnóstico de Espondilite Anquilosante (EA) referem-se a esqueletos de egípcios e de núbios que viveram milhares de anos antes de Cristo. Hipócrates conhecia-a e fez-lhe referência ao escrever que “as vértebras do pescoço podem ser afectadas com dor, estendendo-se o processo patológico até ao sacro”. Se bem que a descrição de esqueletos humanos com fusão vertebral tenha sido descrita já no século XVII, o mérito da descrição clássica da E.A. é geralmente atribuído aos médicos von Vladimir Betcherew (S. Petersburgo, 1893), a Adolf Strumpell (Berlim, 1897) e a Pierre Marie (Paris, 1898). Este último, sob a designação de “Spondylose Rhizomélique”, legou uma descrição clínica exaustiva, considerando que se tratava de uma doença que atingia o ráquis e interessando também a cintura escapular e a cintura pélvica. A fusão da coluna foi descrita pela primeira vez em vida, com a introdução da radiologia em 1896, enquanto que a sacro-ileíte, considerada actualmente como o sinal mais importante no diagnóstico da doença, só foi descrito em 1930. Desde há várias décadas que a associação da Poliartrite Crónica com outras doenças como a Psoríase, a E.A., a Colite Ulceroosa e as Uretrites, era conhecida. Admitia-se, no entanto que este facto traduzia, simplesmente, a sua coexistência com Artrite Reumatóide (A.R.). Esse conceito reflectia-se, inclusivamente, na designação porque era conhecida essa associação: Espondilite Reumatóide. Na classificação das doenças reumáticas da Internacional League Against Rheumatism (I.L.A.R.) em 1957, esta entidade ainda era considerada como uma variante especial da Artrite Reumatóide (A.R.), mas foram sendo progressivamente postas em evidência diferenças substanciais entre a E.A. e a A.R.. Em 1958, McEwen e col. num estudo serológico controlado, utilizando o teste de Waaler-Rose, chamaram a atenção para a diferença estatisticamente significativa da distribuição dos testes positivos para os Factores Reumatóides (F.R.) em três grupos de doentes: portadores de Artrite Reumatóide Clássica, portadores de Artrite acompanhando outras doenças, e o grupo controlo. Em consequência dos trabalhos de McEwen e col., a classificação das Doenças Reumáticas da *American*

Rheumatism Association (A.R.A.) (1963), já não considerava a E.A., a Artrite Psoriática, a Artrite Reumatóide Juvenil e o Síndrome da Reiter como variantes de Artrite Reumatóide, mas sim como Poliartrites de etiologia desconhecida.

Na Europa, a E.A. é conhecida com frequência pelos epónimos de doença de Marie-Stümpell ou doença de Betcherew.

O grande passo seguinte na nossa compreensão da doença, surgiu em 1973, quando Brewerton e col. em Londres e Sclosstein e col. em Los Angeles, trabalhando independentemente, verificaram que uma série de doentes com Poliartrite Crónica serologicamente negativa para os F.R.IgG e IgM, e com compromisso frequente das sacro-ilíacas e da coluna, apresentava numa elevada percentagem de casos, positividade para alguns dos antigénios de histocompatibilidade, em particular para o HLA B27. Em 1974, Moll da escola de Leeds, introduziu o conceito de Espondilartrites Sero-Negativas. Este novo grupo nosológico inclui: E.A., Artrite Psoriática, Síndrome de Reiter, Enteroartropatias Crónicas, Doença de Crohn, Colite Ulcerosa e Doença de Whipple. A sua etiologia é desconhecida embora reconhecida a base genética associada a HLA classe I nestas entidades clínicas.^{1,2,3,4}

A Espondilite Anquilosante (E.A.) é uma doença reumática crónica, inflamatória, evolutiva e progressiva, de etiologia desconhecida, com marcada tendência para a anquilose óssea, que afecta todas as articulações embora com maior incidência o ráquis e as articulações sacro-ilíacas. Pensa-se que haja uma predisposição familiar, que a existência de um factor infeccioso (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Chlamydia*) possa estar em causa e ainda que possa haver relação com sobrecarga física ou psíquica assim como com o frio e a humidade.^{5,6}

É uma doença multissistémica afectando preferencialmente o sexo masculino (relação masculino-feminino, aproximadamente 5:1), embora se comece a verificar um aumento na percentagem das mulheres atingidas. Estudos clássicos mostravam uma relação de 10 para 1, sendo a relação a favor do sexo masculino. Estudos mais recentes, reduziram esta relação para 4,6 para 1. Relações mais extremas como a encontrada por Calin, não foram confirmadas posteriormente.^{7,8} A presença de HLA B27 em mulheres com E.A. é semelhante à observada em homens.⁹ Existe uma controvérsia importante acerca da diferente expressividade clínica da E.A. entre sexos sendo encontrada nas mulheres uma incidência aumentada de artrite periférica, maior envolvimento cervical, mais manifestações extra-articulares e menor agressividade da doença, quando comparadas com os homens.¹⁰ No entanto nem todos os autores encontraram diferenças,^{9,11} talvez devido à diferente selecção dos casos, embora se aceite

que as manifestações radiológicas no sexo masculino, sejam mais marcadas do que no feminino. Em geral a doença tem início entre os 15 e os 30 anos de idade. Em menos de 10% dos casos, os sintomas começam mais precocemente, na infância ou na adolescência, particularmente nos países do Terceiro Mundo. O início depois dos 40 anos é raro.

A sacro-ileíte é, em geral, uma das primeiras manifestações da E.A.. A lesão inicial apresenta tecido de granulação sub-condral contendo macrófagos, mastócitos, linfócitos, plasmócitos e condrócitos. Habitualmente a cartilagem ilíaca, mais fina, sofre a erosão primeiro seguida da cartilagem sagrada, mais espessa. As margens irregularmente destruídas e escleróticas destas articulações são substituídas gradualmente por regeneração fibrocartilaginosa e, finalmente por ossificação, de forma que no estadió terminal a articulação pode estar totalmente anquilosada.

A lesão inicial na coluna vertebral consiste na presença ou no aparecimento de tecido de granulação inflamatório na junção do anel fibroso da cartilagem discal e na margem do osso vertebral. As fibras anulares externas sofrem erosão e acabam sendo substituídas por tecido ósseo, formando os primórdios de uma excrescência óssea denominada sindesmófito, que a seguir cresce por ossificação endcondral contínua, formando finalmente uma ponte sobre os corpos vertebrais adjacentes. A progressão ascendente desse processo dá origem à “coluna de bambu” observada nas radiografias. Outras lesões na coluna, incluem osteoporose difusa, erosão dos corpos vertebrais na margem discal, (lesão de Romanus), “quadratura” das vértebras e inflamação e destruição do bordo disco-osso. A artrite inflamatória das articulações apofisárias é comum e no início, existe “pannus” destruindo a cartilagem, manifestando-se a seguir com bastante frequência uma anquilose óssea. Nas articulações periféricas, a artrite na E.A. pode evidenciar uma hiperplasia sinovial, infiltração linfóide e formação de “pannus”, porém o processo carece das exuberantes vilosidades sinoviais, dos depósitos de fibrina, das úlceras e das placas de plasmócitos observadas na Artrite Reumatóide. Tratando-se de uma doença sistémica pode apresentar envolvimento pulmonar, ocular, cardíaco e intestinal.¹²

1.2 Lesão Pulmonar

A fibrose pulmonar (FP) ocorre num grupo de entidades de etiologias diversas como resultado de processos localizados ao pulmão profundo, decorrentes de quadros inflamatórios crónicos e difusos de evolução fibrosante. De facto, a presença continuada de células inflamatórias e imunocompetentes, e também de proteínas pró-inflamatórias no território broncopulmonar, condiciona a activação e proliferação fibroblástica com deposição de material fibroso no interstício do parênquima

pulmonar. A fibrose alveolo-intersticial pode condicionar a modificação da organização das estruturas pulmonares, a dilatação de espaços aéreos terminais e a colonização por microorganismos oportunistas.¹³ Independentemente da sua origem, a FP conduz a situações clínicas extremamente invalidantes, com um quadro de dispneia progressiva, sendo comum, em fases terminais, a limitação na execução de tarefas de rotina diária por grave insuficiência respiratória.¹⁴

As conectivites são entidades clínicas que cursam com processo inflamatório crónico, intercalando períodos de actividade e de remissão, envolvendo diversos órgãos e sistemas.^{15,16} O pulmão é, frequentemente, sede de lesões fibróticas que na espondilite anquilosante se caracteriza por lesão fibrobolhosa dos lobos pulmonares superiores. A percentagem com que estas alterações ocorrem varia de 5 a 30% conforme as séries, provavelmente também em função do rigor na interpretação dessas manifestações. As lesões mais precoces traduzem infiltrado dos lobos apicais que podem evoluir para processos fibróticos e bronquiectásicos, estes sedes privilegiadas de infecção secundária nomeadamente por fungos e por micobactérias.¹⁷

Embora surjam habitualmente com o decorrer da doença, estas lesões podem constituir a alteração inaugural que conduz ao diagnóstico clínico.¹⁸ Atitudes profiláticas enérgicas e o desenvolvimento de terapêutica dirigida contra a evolução de processos fibrosantes constitui uma esperança para estas situações.^{19, 20} Isto torna-se particularmente importante na espondilite anquilosante quando é reconhecida a presença frequente de patologia cardíaca valvular associada.¹⁰ É ainda, uma situação inflamatória, que associa como única, a rigidez progressiva da coluna vertebral, com restrição à mobilidade da parede torácica, mantendo-se a função pulmonar dependente quase exclusivamente da função diafragmática mantida.

1.3 Lesão Ocular

Além das manifestações pulmonares já referidas o doente com espondilite anquilosante apresenta patologia ocular crónica. Em 20% a 45% dos casos de espondilite anquilosante surgem episódios repetidos de uveíte anterior, sendo o diagnóstico suspeito por patologia ocular em cerca de 25% dos doentes.

A diminuição da acuidade visual resultante da iridociclite (uveíte anterior) aguda acompanha-se de olho vermelho, dor ocular e intensa fotofobia. A ciclite é bilateral, mas quase sempre um olho é mais precocemente afectado que o outro, sendo as recidivas também mais frequentemente unilaterais.^{21,22}

A íris, após várias lesões, mostra alterações inflamatórias inespecíficas, fibrose, aumento da vascularização

e de macrófagos carregados de pigmento. Pode haver celularização do vitreo (vitrite), edema macular cistoide e neovasos retinianos.

Na câmara anterior observam-se células inflamatórias em suspensão e precipitados queráticos. As sinéquias posteriores tendem a constituir-se rapidamente dando posteriormente origem ao anel de Vossius. Com a progressão da doença podem ocorrer sinéquias anteriores, hipópion e hifema, bem como um quadro de panuveíte. Como complicações podem surgir catarata, glaucoma e atrofia do parênquima iridiano.^{21, 22}

1.4 Complexo Major de Histocompatibilidade-MHC

O MHC, complexo HLA (Human Leucocyte Antigen) no homem, está localizado no braço curto do 6º cromossoma, 45-50 genes, e estende-se ao longo de aproximadamente 3.500 Kbp (quilo pares de bases).

Os genes do MHC são agrupados, com base nas características bioquímicas e funções biológicas dos seus produtos, em três classes.

Cromossoma 6.
Localização do Complexo Major de Histocompatibilidade - HLA.

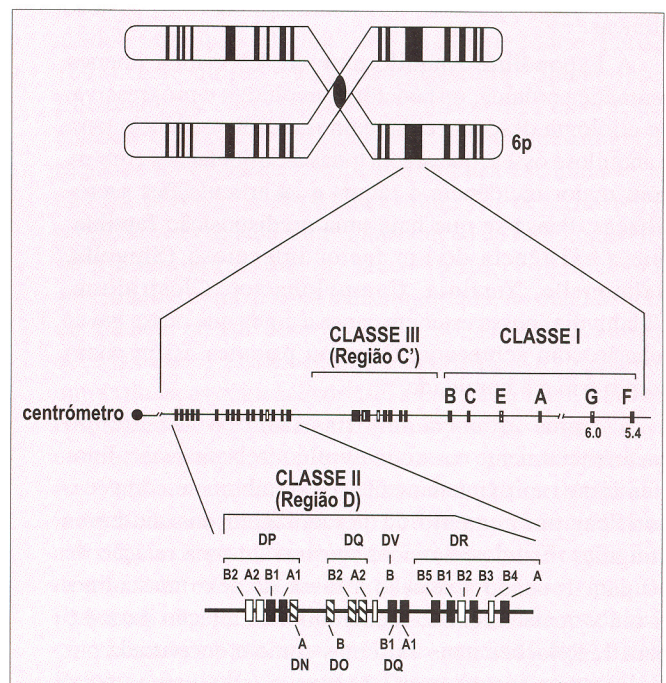


Fig. 1 - Representação esquemática do complexo HLA

Genes HLA da Classe I: São os que se encontram em posição mais telomérica e estão divididos por três loci "clássicos": HLA A, B, C. Codificam uma glicoproteína transmembranar de 44 KD (cadeia alfa) que está associada não covalentemente à B2 microglobulina (antígenos da classe I). Estes genes são altamente polimórficos sendo conhecidos presentemente mais de 96 alelos da classe I.

Para além dos genes clássicos mencionados pertencem ainda a esta classe os genes HLA E, F, G e H.

Genes HLA da Classe II: Com situação mais centromérica, codificam as moléculas HLA classe II, heterodímeros da membrana celular, compostos por uma cadeia alfa e uma beta, que desempenham um papel crucial na resposta imune a proteínas antigénicas solúveis. Os genes desta região estendem-se ao longo de 1.1 megabases de ADN e estão agrupados em 3 subregiões principais: DP, DQ e DR (ordem relativa ao centrómero).

Subregião HLA DR: É constituída por 6 loci diferentes: 1 locus DRA1 que codifica a cadeia alfa dos antígenos DR e 5 loci DRB (DRB1, B2, B3, B4 e B5) responsáveis pelas cadeias beta. Enquanto o locus DRA1 não evidencia qualquer grau de polimorfismo os loci DRB são extremamente polimórficos, em particular o locus DRB1, que codifica as cadeias polipeptídicas beta responsáveis por quase todas as especificidades antigénicas DR. O gene DRB2 é um pseudogene e os alelos dos genes DRB3 e DRB4 codificam, respectivamente, as moléculas DR52 e 53. No locus DRB5, que contribui para a produção de moléculas DR2, já foram encontrados 4 alelos diferentes.

Para a construção de um haplotipo HLA DR (combinação dos genes DR em cada cromossoma) o número de loci DRB pode variar consoante o haplotipo HLA DR, de um (DR8) a quatro (DR4, 7 e 9).

Subregião HLA DQ: É composta por dois pares de loci A e B embora somente os genes DQA1 e DQB1 sejam transcritos. Apesar de não serem conhecidos os produtos dos genes DQA2 e DQB2 parece, todavia, não haver qualquer impedimento génico à sua transcrição. Menos polimórficos que os genes DR, conhecem-se, até ao momento, 11 alelos DQA1 e 16 DQB1. As especificidades serológicas DQ não traduzem, de modo algum, a complexidade deste polimorfismo génico.

Subregião DP: Esta Subregião possui um par de genes codificantes DPA1 e DPB1 e um par de pseudogenes DPA2 e DPB2. Não existindo regiões de hiper-variabilidade alélica proeminentes, apresenta, contudo, algum polimorfismo, sobretudo do gene DPB1.

Em suma, podemos afirmar que o polimorfismo evidenciado pelos diferentes loci HLA é devido, não só à multiplicidade de famílias génicas que constituem as várias subregiões (DR, DQ, DP) mas, também, a um forte polialelismo génico que se vai reflectir na sequência aminoacídica dos seus produtos. Este polimorfismo é ainda reforçado pelo facto de os heterodímeros alfa e beta poderem ser codificados pelos respectivos genes A e B quer em posição cis (com ambos os genes no mesmo cromossoma) quer em trans (genes em cromossomas diferentes). Isto aumenta o número de combinações possíveis entre as cadeias proteicas alfa e beta e, consequentemente, o polimorfismo das moléculas HLA classe II.^{23,24}

1.5 Associação HLA-Doença

A descoberta da associação entre o HLA B27 e Espondilite Anquilosante em 1973, foi um esclarecimento importante e forneceu a primeira evidência da relação entre o complexo de histocompatibilidade e a doença. Considera-se que presença do HLA B27 num doente com Espondilite Anquilosante, constitui um indicador de malignidade e mau prognóstico, embora estudos epidemiológicos recentes mostrem que esta ocorre apenas em aproximadamente 2% da população que é HLA B27 positiva. A prevalência da positividade do HLA B27 situa-se em menos de 1% nos asiáticos e negros africanos e chega até aos 50% entre certas tribos nativas americanas. A prevalência de HLA B27 é de 5-10% nas populações de raça branca, de 3-4% nos negros da América do Norte e de 4% em Mexicanos mestiços. O antígeno é positivo em cerca de 80% a 90% dos casos nos doentes de raça branca com Espondilite Anquilosante. É referida baixa incidência da doença na raça negra surgindo formas de início tardio e habitualmente graves cuja predisposição familiar é quase inexistente. Nas famílias dos doentes com espondilite anquilosante, verificou-se que dos parentes adultos do primeiro grau que herdaram HLA B27, 10-20% são portadores da doença. A taxa de concordância em gémeos univitelinos foi calculada como sendo de $\leq 60\%$.^{25,26}

A forte associação ao fenotipo HLA-B27 é um indicador do componente genético e imunológico desta doença. Este facto sugere que as moléculas HLA B27 desempenharão um papel preponderante na apresentação do peptídeo artrítogénico à célula T. Contudo, a variabilidade estrutural dos alelos HLA-B27, permitirá induzir diferenças na capacidade de apresentação desse(s) peptídeo(s). Por outro lado, determinados subtipos, apesar de estruturalmente diferentes, poderão partilhar resíduos aminoacídicos específicos, em posições chave da molécula, o que lhes permitirá fixar o(s) peptídeo(s), viabilizando a sua apresentação aos receptores citotóxicos da célula T.

É também possível que estes peptídeos sejam derivados /induzidos pela proliferação de bactérias gram negativas intra-celulares. O HLA B27 pode funcionar como uma via de conexão entre vários factores exógenos com vários quadros clínicos.²⁷

Assim afigura-se importante proceder à correcta caracterização clínica do doente com espondilite anquilosante em Portugal e determinar os antígenos HLA classe I que possam estar envolvidos na patogénese da doença na população estudada.

OBJECTIVOS

Estabeleceu-se como objectivo deste trabalho pesquisar a ocorrência de patologia respiratória em doentes com EA, sem antecedentes de doença pulmonar conhecida, e avaliar a influencia que factores genéticos,

particularmente antigénios HLA classe I, possam ter na população estudada, tendo em conta a gravidade e a actividade da doença à data do estudo.

METODOLOGIA

Um grupo de 29 doentes com diagnóstico confirmado de Espondilite Anquilosante, numerados de 1 a 29, foi seleccionado de acordo com os seguintes critérios

Crítérios de Nova York (modificados)

Diagnóstico:

- Critérios clínicos:
 - a) Dor lombar e rigidez com mais de 3 meses de evolução, que melhora com o exercício e não alivia com o repouso
 - b) Limitação da mobilidade da coluna lombar tanto no plano sagital como no frontal
 - c) Limitação da expansibilidade do tórax relativamente aos valores normais corrigidos para a idade e para o sexo;
- Critérios radiológicos:
 - a) Sacro-ileíte bilateral de grau ≥ 2
 - b) Sacro-ileíte unilateral de grau ≥ 3

Classificação:

- E.A. definida
Se os critérios radiológicos estão associados a pelo menos um dos critérios clínicos.
- E.A. provável
 - a) estiverem presentes 3 critérios clínicos;
 - b) critérios radiológicos presentes sem nenhum sinal ou sintoma dos critérios clínicos (devem ser consideradas outras causas de sacro-ileíte).

Foram submetidos à seguinte abordagem:

1. **Inquérito Clínico** abordando os seguintes aspectos: Início da doença; extensão das deformidades articulares; graus de incapacidade, existência de manifestações sistémicas; medicação instituída; queixas pulmonares e história de exposição ambiental. Avaliação da massa corporal
2. **Telerradiografia torácica** de alta kilovoltagem com almofada de ar em posição postero-anterior e de perfil esquerdo, com aparelho Thoramat (Siemens)
3. **Estudo funcional respiratório**, com medição de volumes por espirometria (Flow screen Jaeger), determinação da pletismografia corporal (Bodyplethysmograph Jaeger) incluindo capacidade vital (CV), volume expiratório máximo num segundo (VEMS), índice de Tiffenau, débito expiratório máximo a 50% da CV (DEM50), resistência das vias aéreas e gasometria arterial (repouso/exercício). Os resultados percentuais são expressos

de acordo com tabela aferida pela idade, sexo, altura e peso corporal.

4. **Exame oftalmológico** realizado a todos os doentes constando de avaliação de acuidade visual, biomicroscopia do segmento anterior e observação do fundo ocular.
5. **Estudo analítico do sangue:** hemograma com fórmula leucocitária; velocidade de sedimentação globular (V.S.G.) e de Proteína C Reactiva (PCR); doseamento de imunoglobulinas séricas totais, doseamento de alfa1 antitripsina, precipitinas e IgE específica a *Aspergillus*.
6. **Exame de expectoração** com pesquisa de micobactérias e de fungos.
7. **Tomografia axial computadorizada (TAC)**, realizada num aparelho de Somatom ART (Siemens), com uma matriz de imagem de 512x512. Aquisição feita com os doentes em decúbito dorsal e inspiração profunda, não tendo sido administrado contraste iodado endovenoso. Foi utilizada uma técnica de alta resolução. A aquisição foi feita com 120kv, 50mA e o tempo de 3s. Os cortes de 2 mm de espessura foram executados desde o vértice às hemicúpulas diafragmáticas, com avanços de 5mm até à crossa da aorta e de 10mm da crossa às hemicúpulas. Reconstrução com algoritmo de alta resolução espacial. As imagens foram fotografadas com largura de janela de 1800 UH e centro de janela de -700UH.
8. **Cintigrafia Pulmonar.** Dez doentes seleccionados arbitrariamente e doze indivíduos saudáveis efectuaram este exame. Para isso foram posicionados deitados para vista posterior para uma câmara de raios gama e instruídos para, no início do exame, fazerem uma apneia inspiratória à capacidade pulmonar total de duração máxima, no início da qual foi injectado no bocal uma actividade de 740 MBq (20mCi) de ^{133}Xe . A partir da apneia, os doentes começam a respirar a volume corrente, para o espirómetro, durante 5 minutos, para fazer o período de equilíbrio. Após este tempo, a válvula é aberta e passam a respirar para o exterior, também a volume corrente durante 10 minutos, para a realização do período de *washout*. Imediatamente depois, e mantendo a mesma posição, o doente é injectado em 128 MBq de ^{99m}Tc -MAA, para a obtenção da imagem funcional de perfusão.

Durante todo o período de realização do exame, é adquirida para o computador, informação para matrizes de 64x64 elementos de resolução, em *frame mode*, de modo sequencial. Cada *frame* tem duração individual de 10 segundos. Após a aquisição da informação, desenham-se áreas de interesse, sobre cada pulmão e após subtracção da actividade de fundo obtêm-se curvas actividade/

/tempo. Estas curvas, após processamento matemático apropriado, permitem obter os tempos médios de *washout*, os quais são proporcionais à ventilação pulmonar. Obtêm-se assim os valores dos tempos médios de *washout* para terços pulmonares e para o pulmão total. O mesmo tipo de procedimento é feito em cada elemento de resolução de imagem, o que permite gerar imagens paramétricas da ventilação, após escolha de uma escala de cores conveniente.

Durante o período de apneia inspiratória é também adquirida informação, em *frame mode*, para matrizes de 64x64 elementos de resolução, com duração individual de 0,2 segundo. Com os valores da actividade para a área pulmonar e em cada *frame*, obtêm-se curvas actividade/tempo, para as quais são calculados os parâmetros característicos. Obtemos assim, os tempos médios de desaparecimento do ¹³³Xe inalado, para terços pulmonares e para o pulmão total, os quais são indicadores do processo de transferência daquele gás através da barreira alvéolo-capilar. Geram-se igualmente imagens paramétricas da permeabilidade, após cálculo dos tempos médios de transferência para cada elemento de resolução de imagem, e escolha de uma escala de cores conveniente.

Os resultados aparecem expressos em médias com o respectivo desvio padrão. As comparações entre os tempos médios de *washout*, relação ventilação/perfusão e tempos médios de transferência nos indivíduos normais e no grupo dos doentes portadores de Espondilite Ancilopoiética, foram feitas utilizando o teste de Student para amostras não emparelhadas. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas sempre que o p era inferior a 0,05.

9 Tipagem HLA -A, B e C Em todos os doentes e num grupo controlo de 42 indivíduos procedeu-se à caracterização alélica da especificidade HLA -A, B e C por ARMS-PCR SSP com um conjunto local de Primers e subtipagem HLA B 27 com um Kit comercial (Dynal,Oslo,Normay) por técnicas de Biologia Molecular dos doentes e de uma população de controlo. Procedeu-se à análise de grupos de reactividade cruzada dos produtos dos genes de HLA-A, B, C. Procedeu-se também à análise dos resíduos amonoacídicos que contribuem para a formação do bolso A-F.

RESULTADOS

Na amostra estudada, com a média de idades de 47.0±1.6 anos, sendo 24 do sexo masculino, verificou-se um tempo médio de evolução da doença = 11.3±7.6 anos.

Todos os doentes estavam medicados com anti-inflamatórios não esteroides, ansiolíticos, cálcio e calcitonina em períodos de crise e com caracter irregular.

Não havia história de exposição ambiental, hábitos tabágicos ou ingestão crónica de outros fármacos em nenhum dos doentes estudados. Não foram referidos antecedentes prévios de patologia pulmonar.

Relativamente aos parâmetros analíticos foi encontrado, à data da observação, um valor médio de V.S.G. de 20.1±19.6 mm/1^aH e de PcR 1.4±1.7mg/dl.

Os estudos imunológicos do sangue revelaram alterações em 16 doentes, sendo a alteração mais frequente a elevação da IgA sérica total observada em 7 doentes com valores compreendidos entre 4,5 e 7,7 e média de 5.27g/l. Foi observada elevação da IgE sérica total em 5 doentes com valor médio de 218,2 KU/L (máximo:342, mínimo:104) e da alfa 1 antitripsina sérica em dois doentes (2,13 e 2,41g/l). Foram observados valores inferiores aos parâmetros normais de acordo com a referência em dois doentes, apresentando um redução do valor de alfa 1 antitripsina sérica e outro do valor de IgA sérica total. Oito doentes apresentavam simultaneamente elevação dos valores de VS e de PcR, um elevação isolada da VS e outro da PcR. O exame de expectoração revelou apenas a presença de flora microbiana inespecífica. A pesquisa de anticorpos anti-*Aspergillus* foi sempre negativa.

Quadro I. Valores séricos mais significativos

Doente	IgA	Vs	PcR	AAT
2	-	17	1.0	-
3	4.5	11	-	-
4	7.7	36	2.2	-
5	5.8	28	1.3	-
8	4.7	46	2.6	-
10	-	24	-	-
13	-	-	4.0	-
14	-	-	-	.79
15	-	18	.9	-
18	5.0	18	-	-
19	-	41	3.3	-
20	-	88	7.0	2.4
26	4.5	34	.9	-
29	4.7	-	2.1	-

IgA:Imunoglobulina A em g/l
Vs-Velocidade de Sedimentação Eritrocitária em mm
PcR-Proteína C Reactiva em mg/dl
AAT-Alfa 1 Antitripsina em g/l

Os parâmetros funcionais respiratórios revelaram os seguintes valores absolutos - expressos em litros os volumes e em litros por segundo os débitos-e/ou percentuais dos teóricos : Capacidade Vital 3.8 ± 1.0 (1.99 a 6.35) e $97.1\% \pm 17.8\%$ (68.7% a 132%) VEMS $3.26 \pm .9$ (1.72 a 5.40) e $100.2\% \pm 18.6\%$ (69.3% a 140%); DEM50 $102.4\% \pm 25.9\%$ (48.5% a 147%); Índice de Tiffeneau 84.9 ± 4.4 ; Volume Residual $76.4\% \pm 24.9\%$ (23% a 146%); Volume de Gás Intra-torácico $79.4\% \pm 18.8\%$ (48.1 a 114.9). A Resistência foi de 0.14 ± 0.08 (de 0.07 a 0.37) KPa*s/l . (fig 1)

A Gasometria arterial (em repouso): PO₂- 95.9 ± 15.1 (71 a 128)mmHg; PCO₂- 39.9 ± 4.6 (31.7 a 45)mmHg; Saturação 97.4 ± 1.1 ; (após exercício): PO₂- 101.7 ± 16.7 (74 a 139) mmHg; PCO₂ 40.1 ± 3.5 (31 a 46.7) mmHg; Saturação - 97.2 ± 1.1 . (fig 2)

Relativamente ao volume residual foi observado um valor médio reduzido e ainda uma acentuada discrepância

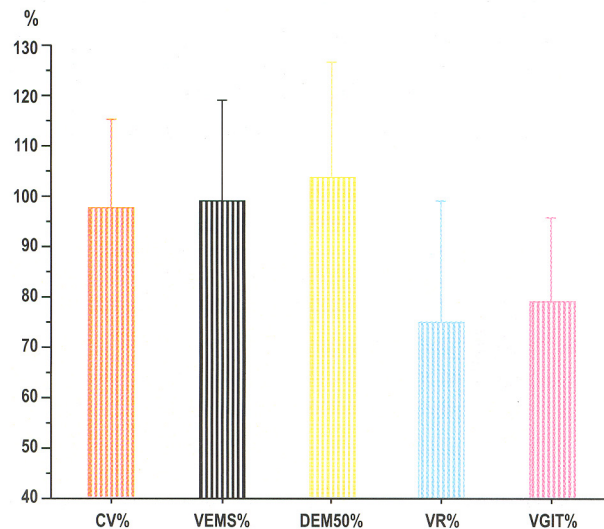


Figura 1. Parâmetros funcionais respiratórios (valores percentuais dos teóricos previsíveis)

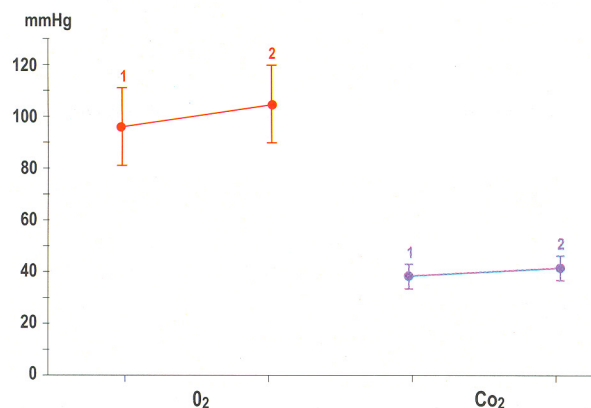


Figura 2. Gasometria arterial 1: repouso; 2: esforço.

de valores. Com efeito em 18 doentes foram observados valores iguais ou inferiores a 75% dos teóricos previsíveis e em 4 valores superiores a 100% do previsto. Quatro doentes no grupo de 18 com redução do VR apresenta também valores de CV reduzidas, inferiores a 75% do teórico previsível. Apenas 3/29 doentes tinham valores de VEMS e 4/29 doentes valores de Dem50 inferiores a 75% do teórico (quadro 1), de acordo com o reduzido envolvimento das vias de condução aérea. As diferenças observadas nos gases do sangue, tendencialmente aumentadas pelo exercício, tanto para o oxigénio como para o dióxido de carbono, não revelaram significado estatístico entre as duas determinações efectuadas.

A Telerradiografia Torácica não mostrou qualquer alteração em 22 doentes e mostrou brônquios espessados em 4 doentes, reforço reticular em 4 doentes, engurgitamento vascular em 4 doentes, opacidades lineares nos vértices em 3 doentes.

As Tomografias Axiais Computorizadas mostraram lesões compatíveis com processos inflamatórios ou fibrosantes em curso e ainda de destruição alveolar embora com formas ainda incipientes. Nesta amostra

Quadro II - Lesões encontradas na Tomografia Axial Computorizada(TAC)

Doente	BALS	BrE	BrR	OLNA	OLF
3	*				
5					*
6					*
9				*	*
11		*			
12				*	*
13				*	*
14	*				
15	*	*			
16	*				*
17	*				
18	*				
19					*
22	*	*			
24				*	*
26		*			

BALS - Bolhas apicais nos lobos Superiores

BrE - Brônquios espessados

BrR - Bronquiectasias

OLNA - Opacidades lineares e nodulares apicais

OLF - Opacidades lineares fibróticas

* Presentes * Presentes e intensas

foram observadas bolhas apicais nos lobos superiores em 7 doentes, sendo bilaterais em cinco deles, opacidades lineares e nodulares apicais em 4 doentes e ainda opacidades lineares fibróticas em 7 doentes, tendo localização apical em seis desses doentes. Cinco doentes apresentavam discreto espessamento brônquico e um bronquiectasias (quadro II) (fig. 3, 4, 5).

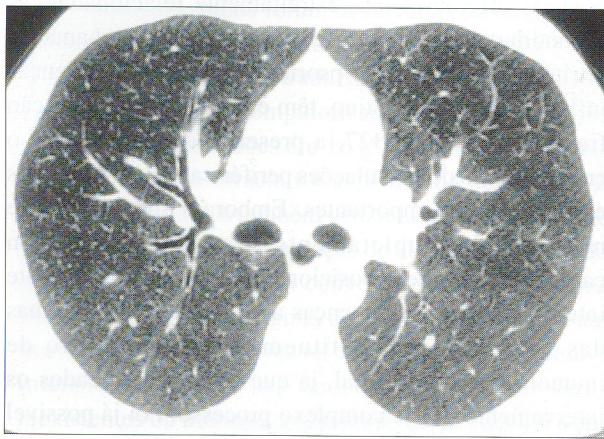


Figura 3 - Corte TAC revelando espessamento brônquico

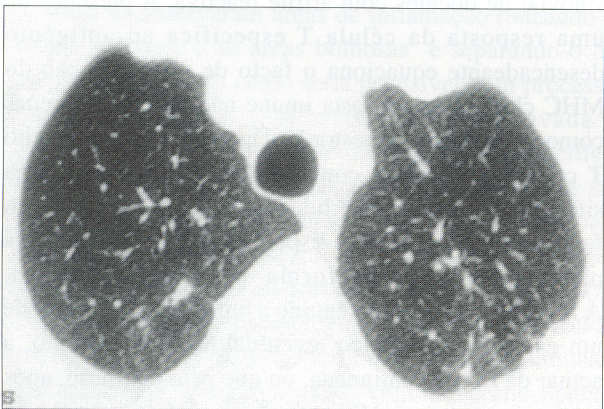


Figura 4 - Corte de TAC revelando opacidade lineares e nodulares

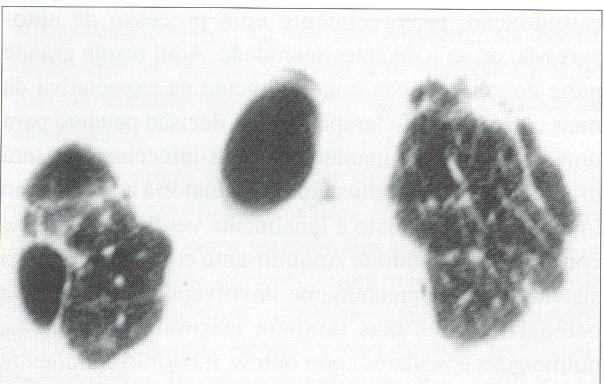


Figura 5 - Corte de TAC revelando bolhas e opacidade não septais

Nos Cintigramas os resultados foram os seguintes: Ventilações consideradas próximas dos normais com valores de 68 ± 27 segundos para um valor normal de 59 ± 19 (MED \pm SD) segundos. Não há diferenças estatisticamente significativas. O índice de Ventilação/

/Perfusão V/Q encontrado foi de 1.42 ± 0.45 ligeiramente inferior ao normal que foi de 1.46 ± 0.35 (MED \pm SD) mas sem diferenças estatisticamente significativas. Relativamente à análise da permeabilidade estes doentes estudados apresentaram valores de 21 ± 4.2 seg, inferiores aos normais que apresentavam valores de 34.6 ± 12.1 (MED \pm SD) seg. Há diferenças estatisticamente significativas ($t = 3,9$; $p = 0,0006$) (quadro III) (fig.6,7,8).

Quadro III - Lesões encontradas nos Cintigramas Pulmonares

Doente	PSE	PME	PIE	PSD	PMD	PID	PET	PDT	V/QT	VT
4	15	16	14	17	19	17	15.5	17.7	1.9	138.3
9	26	32	23	32	33	25	27.0	30.0	1.2	42
12	18	20	21	19	19	20	19.7	19.3	1.7	60.2
13	19	21	20	23	23	18	20.0	21.3	1.8	59.5
16	22	23	13	24	26	20	19.3	23.3	1.1	44.6
19	12	18	18	8	18	177	16	14.3	1.1	55.7
20	-	-	-	-	-	-	-	-	1.5	57.5
22	21	27	13	26	28	29	20.3	27.6	1.39	65
28	14	24	22	14	28	21	20.0	21.0	1.64	88.5

P - Permeabilidade (S-Superior; M-Médio; I-Inferior; E - Esquerdo; D-Direito; T-Total)

V/Q - Índice

V - Ventilação



Figura 6 - Imagens de Cintigrama Pulmonar de indivíduo saudável (controle)

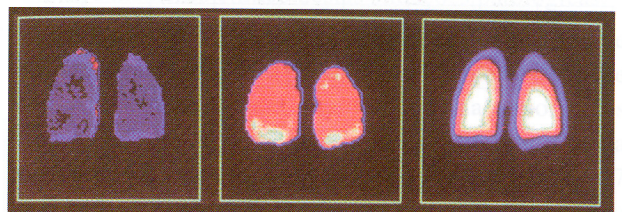


Figura 7 - Imagens de Cintigrama Pulmonar de Doente 12, com alterações da permeabilidades

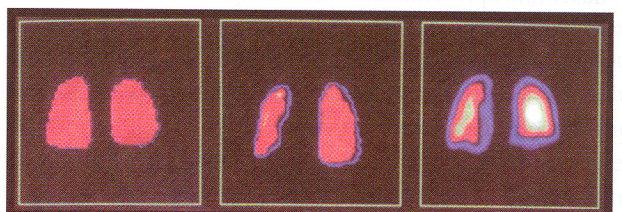


Figura 8 - Imagens de Cintigrama Pulmonar de Doente 4, com alterações da permeabilidade e da ventilação

Quadro IV - Tipagem HLA classe I a doentes com Espondilite Anquilosante

Doente	HLA-A		HLA-B		HLA-BW		HLA-C	
1	03	3201	35		04	06	0102	04
2	01	02	2705	51	04	04	02	
3	01	02	08	2705	04	06	02	0701
4	01	03	2705		04		0102	02
5	02		2705	5	04	04	02	16
6	02		15	2705	04	06	02	04
7	03	3201	2702	44	04	04	02	0501
8	02		18	2705	04	06	02	
9	31	02	2705	4001	04	06	0102	0304
10	24	33	39	4501	06	06	1203	1601
11	01		07	2705	04	06	02	0702/3
12	26	3201	08	4501	06	06	0602	0701
13	01	29	08	44	04	06	0701	1612
14	03	24	35	5001	06	06	04	1203
15	11	2301	2705	4901	04	04	0701	02
16	02	24	15	57	04	06	0303	1801
17	02	30	08	2705	04	06	02	701
18	02	03	2705	4001	04	06	0102	0304
19	24	02	2705	39	04	06	0102	1203
20	02	29	07	2705	04	06	02	0702/03
21	02	29	39	44	04	06	1203	1601
22	02	24	2705	55	04	06	02	
23	02	3201	2705	44	04	04	0102	04
24	02		07	2705	04	06	01	0702/03
25	24	2501	18	2705	04	06	02	1203
26	02	11	35	52	04	06	04	1202
27	02	68	2705	55	04	06	0102	0303
28	03	11	2702	35	04	06	02	04
29	02	24	08	2705	04	06	02	1701

Apenas num doente o diagnóstico de Espondilite Anquilosante foi efectuado após episódios repetidos de uveíte anterior. Um doente do sexo feminino e 4 do sexo masculino apresentavam sinais antigos de uveíte anterior; dois deles com sinéquias posteriores e um com precipitados queráticos-Doentes 3,5,13,20,23 e 26. Não foram observadas alterações do segmento posterior em qualquer doente.

A tipagem MHC classe I revelou positividade para HLA-B27 em 22/29 doentes (76%) sendo presente em 8.7% da população portuguesa caucasiana. O HLA-B*2705 em 90.9% dos doentes e 78.6% dos controlos, o

HLA-B*2702 em 9.1% dos doentes e 17.9% dos controlos. Em 3.5% dos controlos foi identificado o HLA-B*2707.(quadro IV).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A Espondilite Anquilosante inclui-se num grupo de doenças diferentes mas estreitamente relacionadas, as espondilartropatias. Todas estas situações, das chamadas artrites reactivas, artrite psoriásica e artrite das doenças inflamatórias do intestino, têm em comum a associação frequente ao HLA-B27, a presença de sacroileíte, o envolvimento de articulações periféricas e manifestações extraarticulares importantes. Embora a sua patogenese não esteja completamente clarificada, existem características que a posicionam como particularmente interessante entre as doenças auto-imunes.^{29,30} Algumas das suas formas constituem um modelo vivo de imunologia experimental, já que estão identificados os intervenientes neste complexo processo. Foi já possível identificar antígenos bacterianos no líquido e membrana sinovial de doentes com artrite reactiva. A presença de uma resposta da célula T específica ao antígeno desencadeante equaciona o facto de a intervenção do MHC classe I na resposta imune não funcionar apenas como um elemento de restrição. Da interacção do linfócito T com o antígeno e com o MHC pode resultar uma situação de hipersensibilidade e lesão ou eclodir um fenómeno auto-imune. A Espondilite Anquilosante será provavelmente uma forma de artrite reactiva. A investigação tem perseguido a hipotética existência de um estímulo antigénico, eventualmente bacteriano, a actuar de forma continuada, ou que pelo contrário, após iniciar o processo inflamatório se remete ao silêncio permitindo que este prossiga independentemente da sua estimulação, provavelmente num processo de auto-agressão ou seja de auto-imunidade. Aqui reside grande parte da controversia e naturalmente na expectativa da mais correcta opção terapêutica. A decisão penderá para uma opção predominantemente anti-infecciosa ou será privilegiada a terapêutica anti-inflamatória e até mesmo imunossupressora. Isto é igualmente verdade quando se considera a Espondilite Anquilosante como uma doença sistémica consequentemente envolvendo as estruturas osteoarticulares mas também estruturas cardíacas, pulmonares e oculares entre outras. Existirão certamente a nível articular estruturas locais que favorecem a localização inicial e preferencial a esses níveis em indivíduos predispostos.³¹ Interessa pois saber se existirá uma base genética para a patologia adquirir um carácter mais sistémico envolvendo nomeadamente estruturas pulmonares e oculares e com que frequência será possível detectar estas complicações evolutivas.

Relativamente à patologia pulmonar as alterações mais frequentemente descritas na E.A.^{32,33,34,35} incluem lesão intersticial pulmonar com lesões fibróticas ou fibronodulares, doença fibrobolhosa dos lobos pulmonares superiores a que pode associar-se envolvimento brônquico com espessamento de paredes e eventual aparecimento de bronquiectasias. Conforme apresentado acima, nos casos agora estudados foram observadas na imagiologia torácica e particularmente na Tomografia Axial Computorizada imagens traduzindo todas estas situações. A Tomografia Axial Computorizada foi um método muito sensível revelando lesões em 16 (55%) doentes enquanto a telerradiografia torácica foi considerada normal em 22 doentes. Estes dados também vêm relatados noutras séries em que se procede à comparação de elementos fornecidos por TAC e por radiologia convencional.³⁶ De salientar ainda o facto de, em alguns doentes estarem presentes mais de um tipo de alteração, algumas com considerável intensidade, apesar das queixas respiratórias serem inexistentes ou mínimas e não tendo motivado, até à data do estudo, orientação médica específica.

Não se observaram áreas de inflamação rodeando o tecido fibrótico e as áreas bolhosas e separando-o de parênquima normal como seria previsível num processo evolutivo unifocal. Foi também já comprovada a existência de alveolite subclínica do tipo linfocítico mesmo antes de ocorrerem lesões de fibrose em doentes com E.A. sem outros factores de risco e de forma independente da medicação que cumprem,³⁷ a exemplo aliás do que acontece noutras doenças reumatológicas.³⁸ É até difícil afirmar-se com segurança, mesmo efectuando uma biópsia a céu aberto revelando inflamação pulmonar, que num determinado momento está a decorrer apenas um processo nesse estadio evolutivo, sem existirem nesse momento zonas de fibrose noutras áreas pulmonares. Aparentemente, todo o interstício sofre alguma deterioração mais ou menos marcada com traduções imagiológicas distintas e mais precoces nos andares pulmonares superiores.

Foram ainda encontradas situações de brônquios espessados em quatro doentes e bronquiectasias em apenas um, número inferior em termos relativos ao indicado noutras séries¹⁷ e que não condicionaram repercussão importante no estudo funcional ventilatório. A gasometria após esforço nestes doentes revelou um aumento tendencial no valor de PaO₂ (95.9 para 101.7mmHg) e da PaCO₂ (39.9 para 40.1 mmHg) sem significado importante.

Aliás, é também de referir que na presente série o exame bacteriológico de expectoração foi negativo em todos os doentes estudados tal como a pesquisa de *Aspergillus* na mesma. Outras séries apontam envol-

vimento pulmonar com tradução na TAC pulmonar em cerca de 70% dos doentes, sendo a patologia intersticial pulmonar e as bronquiectasias as mais frequentemente referidas.^{36,39,40,41,42}

O recurso mais frequente e precoce à TAC pulmonar tem permitido alargar os conceitos estabelecidos pela radiologia torácica convencional, também neste campo.

Os dados fornecidos pela análise dos cintigramas são concordantes com a existência de lesão pulmonar em fases muito precoces da doença conforme foi também evidenciado na TAC. Com efeito, os valores obtidos para os tempos de transferência alvéolo-capilar do ¹³³Xe sugerem haver alteração acentuada na estrutura da barreira alvéolo-capilar, uma vez que os tempos de transferência se encontram reduzidos substancialmente em todos os andares pulmonares assim como na globalidade. Estes dados indicam envolvimento do interstício pulmonar profundo.

De notar que não há diferenças estatisticamente significativas nas ventilações e nas relações ventilação/perfusão, quando comparamos os valores obtidos com os do grupo de normais também estudados. Estes dados sugerem envolvimento desprezível das grandes vias de condução.

Assim, neste grupo de doentes, que não apresenta alterações clínicas de patologia pulmonar, existirá um compromisso intersticial marcado, não só do interstício interalveolar mas igualmente do interbronquiolar, sem comprometimento da árvore brônquica.

O facto da alveolite subclínica se associar a anomalias do parênquima pulmonar conforme observado na T.A.C. e nos estudos cintigráficos faz pressupor que esta possa potencialmente associar-se ao desenvolvimento futuro de F.P. o que deverá motivar atenta reflexão durante o acompanhamento clínico destas situações patológicas.

Relativamente a marcadores de inflamação e de actividade da doença foi possível constatar a ausência de alterações imunológicas significativas na maioria dos doentes, o que está de acordo com a literatura nesta patologia. Foi a forte associação da E.A. ao HLA-B27 que levou investigadores a questionarem-se sobre uma provável base imunológica subjacente à fisiopatologia desta doença. A possível intervenção de factores bacterianos a exemplo do que acontece com outras artrites reactivas sero-negativas tem sido motivo de particular atenção em trabalhos recentes. A presença de IgA dirigida contra antígenos bacterianos em fases mais activas da doença parece ser a alteração mais constantemente apontada.^{43,44,45} Neste trabalho, 7/35 doentes revelou elevação significativa da IgA sérica total, que, nesta fase, não foi objecto de avaliação de especificidade antigénica.

Este aumento tradutor de fases de actividade da doença,^{37,46} tal com os valores elevados da velocidade de sedimentação eritrocitária e em maior grau da proteína C reactiva, não se correlacionou de forma evidente com a presença de lesões pulmonares detectadas na TAC.

No doente que apresentava uma redução do valor de alfa 1 antitripsina foram observadas na TAC torácica bolhas nos lobos superiores, nos segmentos apicais direito e esquerdo. A redução deste inibidor das proteases pode favorecer o aparecimento mais precoce da lesão característica da patologia estudada. Existem evidências de que a presença de Fenótipos de α_1 AT mais raros, M secundário, F, S ou Z, não sendo mais frequentes nos doentes com E.A. comparativamente à população geral, constituem, nesta patologia, um factor de risco acrescido para a distensão pulmonar e dificuldade na capacidade de difusão na membrana alvéolo-capilar.⁴⁷

Analisando parâmetros analíticos do sangue relativamente à presença de patologia ocular foram encontrados indicadores evidentes de actividade da doença nos seis doentes que apresentavam uveíte na observação oftalmológica. A percentagem de doentes em que foi possível confirmar a existência de uveítes (20%) igualou-se ao das séries da literatura que apontam valores mais baixos de envolvimento ocular nesta patologia.²²

A ligação entre HLA-B27 e susceptibilidade e para a espondilite anquilosante foi relatada em diversos trabalhos. O HLA B27 representará uma família de 11 alelos (B*2701-11) que podem variar em função dos grupos populacionais estudados. O HLA B*2705 parece estar largamente difundido tal como foi observado entre a nossa população; o B*2702 parece estar limitado às populações caucasianas e com elevada frequência entre os habitantes do médio Oriente e Norte de África estando o B*2703 presente no Oeste de África. O B*2706, B*2703 e B*2709 são frequentemente mencionados como factores de associação negativa.⁴⁸ Curiosamente entre os dinamarqueses com a doença apenas foi observado o sub-tipo B*2705 ao contrário dos controlos que apresentavam B*2705 em 90% e B*2702 em 10% das determinações.⁴⁹ De igual modo num trabalho desenvolvido na Indonésia não encontraram os sub-tipos B*2701, B*2702, B*2703, B*2708, B*2709 em qualquer dos indivíduos estudados, estando o B*2706 também ausente em todos os doentes, ao contrário da população saudável onde este último estava presente em 81% dos estudados.⁵⁰ Os sub-tipos B*2706 e B*2704 são próximos diferindo pouco nas composições aminoacídicas, embora apenas o último apareça relacionado com a doença. A maior diferença entre eles reside na Tyr do C - terminal proeminente entre os péptidos ligados ao B2704. Aliás a utilização do Tyr como uma ancora do C-terminal é o único aspecto

funcional partilhado pelos sub-tipos associados à EA, B*2705, B*2702 e B*2704 e ausente no B*2706, o que de facto sugere constituir um achado crítico para a intervenção desta molécula na patogenia da doença.⁵¹ A comparação dos peptídeos ancora do C terminal evidenciados no B*2702 e B*2705 que são principalmente monómeros de arginina na posição P2, difere da especificidade da molécula B*2709 que aceita resíduos hidrofóbicos apenas no C terminal. A substituição do Val por Tyr no C Terminal reduz fortemente a ligação às moléculas B*2709.⁵² Um trabalho desenvolvido por D'Amato revelou que o HLA-B*2709 difere do alelo mais frequentemente ligado à doença HLA-B*2705 pela substituição (His vs Asp) na posição 116 e parece influenciar pela sua posição a ligação de peptídeos às moléculas de HLA classe I. As diferenças de carga e tamanho desta substituição aparentemente exclui a aceitação de peptídeos artrogénicos.⁵³ É sabido que polimorfismo no exon 2 do HLA B27 influencia *in vitro* a sua função como um elemento de restrição. Parece pois que a E.A. será bastante rara em portadores do HLA B 2703⁵⁴ e de HLA B 2706.⁵⁵

Um estudo realizado no Reino Unido revelou um predomínio de prevalência do sub-tipo HLA B2702 e ausência de diferenças significativas de doentes relativamente à população geral.⁵⁶ Um outro estudo realizado na Europa do Norte e Rússia apenas revelou a presença do B*2705 (86 a99%) e de B*2702, tipagens não diferindo indivíduos saudáveis dos doentes.⁵⁷ Na Alemanha os subtipos encontrados foram os mesmos, também com distribuição incluindo saudáveis e doentes, embora os últimos apresentem valores mais elevados do sub-tipo B*2702. (58). Na população caucasiana hispânica o sub-tipo predominante é o B*2705 seguido do B*2702. ⁵⁹ E no Japão os sub-tipos dominantes são o B*2704 e B*2705, o primeiro mais predominante, ambos presentes na população e ambos associados à doença.⁶⁰ Neste trabalho foram encontrados os sub-tipos B*2705 e B*2702 em percentagens próximas entre os doentes e os saudáveis, estando nos últimos também presente o sub-tipo B*2707.

Estão igualmente referidos arranjos B27/C na E.A. Em mexicanos foi observada a presença preferencial de B*2705/Cw*0102, B*2705/Cw*020022 e B*2702/Cw*02022.⁵⁹ No nosso trabalho a associação B*2705/C*0102 esteve presente em 35% dos doentes, sem se registarem diferenças importantes relativamente ao estadio da doença.

A presença de HLA-B40 parece aumentar, ainda mais, (3 vezes) o risco de desencadear a doença. Neste grupo o HLA-B40 esteve presente em dois doentes ambos com HLA B*27 e ambos com marcadores indicativos de lesão

extra-articular importante. O alelo HLA-B39, particularmente frequente entre os doentes HLA B27 negativos,⁶¹ foi identificado em três doentes -10% sendo dois HLA B27 negativos. Também está descrita associação ao HLA B 60, numa forma muito menos marcada, mas presente também em doentes negativos para o HLA-B27. O HLA-B 60 pode funcionar como um gene de susceptibilidade para a doença independente do HLA B27. Pode ainda funcionar como um elemento de restrição na apresentação artrogénica do peptídeo ou funcionar ele próprio como um peptídeo antigénico. Não foi encontrado qualquer doente com este fenótipo na presente série. Outras associações MHC nomeadamente em relação a HLA-A não se têm estabelecido de modo inequívoco.⁶²

Aparentemente os diferentes subtipos nos diferentes grupos populacionais terão influência na susceptibilidade para a doença e terão capacidade para modelar a sua expressão e gravidade clínica. A pesquisa de envolvimento extra-articular é imperativa numa patologia com custos sócio-económicos consideráveis para obviar a deterioração eminente destas situações, para a global compreensão da sua etiopatogenia e, em última instância, para um adequado controlo terapêutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Rheumatism I populations Lawrence J.S. London Heineman 1977.
2. Rheumatological Diseases Prakast 1992.
3. Reumatologia Clinica J. Rotés Queirolo.
4. **Westman P., Leirisalo-Repo M., Partanen J., Koskimies S.** A comparative study of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis and HLA-B27 positive peripheral reactive arthritis. *Arthritis Rheum* (6) Jun 1996:943-949.
5. **Tani Y., Tiwana H., Hukuda S. e col.** Antibodies to klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and Rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (24) Jan 1997:109-114.
6. **Sprekels SH, Van Kregten E, Feltkamp.** IgA antibodies against klebsiella and other gram negative bacteria in ankylosing spondylitis and acute anterior uveitis. *Clin Rheumatol* (15) Jan 1996: 48-51.
7. **Gerald P. Rodnan, Ralph Schumacher.** Primer on the Rheumatic Diseases.
8. Epidemiologic aspects, clinical features, and management of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994,(6) 354-359.
9. **Archer JR.** HLA-B27 and its role in Arthritis. *Rheumatol Europe* 1994.
10. **Harrison.** Principles of Internal Medicine.
11. **Grant J., Husby G.** The Epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 22:319-334,1993.
12. **Telo de Moraes, J.C.** Temas de Imagiologia Osteo-Articular - 2º 1991:303-315.
13. **Robalo Cordeiro AJA.** Fibrose Pulmonar. *Rev Portuguesa de Pneumologia* 1995; 1:7-16.
14. **Chieira C.** Conectivites. *Via Pneumológica* 1993; 1: 42-7.
15. **Doll NJ, Salvaggio JE.** Pulmonary Manifestation of the Collagen Vascular Diseases. *Seminars in Respiratory Medicine* 1984; 5: 273-81.
16. **Baydur A, Mongan ES.** Thoracic Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Respiratory Medicine* 1988; 9:305-17.
17. **Hunninghake G., Fauci.** Pulmonary Involvement in the Collagen-Vascular Diseases. Pathogenesis of the Pulmonary Lesions in the Collagen-Vascular Diseases.
18. **Ferdoutsis M., Bouros D., Meletis G., Patsourakis G., Siafakas.** Diffuse interstitial lung disease as an early manifestation of ankylosing spondylitis. *Respiration* 1995; 62(5):286-289.
19. **DeRemee RA.** New approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 427-8.
20. **Hunninghake GW, Kalica A.** Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Crit Care Med* 1995; 151: 915-8.
21. **J.Flament, D.Storck.** Oeil et pathologie generale. *Société Française D'ophtalmologie:* 1998.
22. **J.P. Faure, E.Bloch-Michel P.le Hoang E.** Immunopathologie de L'oeil Société Française D'ophtalmologie: *Vadot,* 1988.
23. *Immunologie Revillard.* 1995.
24. **Ivan Roitt.** Essential Immunology. 1994.
25. **Auli Toivanen, MD, Paavo Toivanen, MD.** Epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects of reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Current Opinion in Rheumatology* (7) 1995:279-283.
27. **Joachim Sieper, Jurgen Braun Arthritis & Rheumatism.** Pathogenesis of Spondylarthropathies: Persistent Bacterial Antigen, Autoimmunity or both? (38) Nov 1995: 1547-1554.
29. **Inman R D, Scofield R H.** Etiopathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 6:360-70,1994.
30. **Sieper J, Braun J.** Pathogenesis of Spondylarthropathies. *Arthritis & Rheumatism*, 38, 11, Nov 1995, 1547-54.
31. **Gao XM, Wordsworth P, McMichael A.** Collagen specific Cytotoxic T lymphocyte responses in patients with ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Eur J Immunol*, 24:1665-70,1994.
32. **Hakala M, Kontkanen E, Koivisto O.** Simultaneous presentation of upper lobe fibrobulbous disease and spinal pseudarthrosis in a patient with ankylosing spondylitis. *Am Rheum Dis*, 49:9,1990 Sep,728-9.
33. **Schonfeld N, Matthiessen W, Grassot A.** Complications of Pulmonary involvement in Bechterew's disease. *Aktuelle Radiol*, 1:5,1991 Sep,249-52.
34. **Tanoue LT.** Pulmonary involvement in collagen vascular disease: a review of the pulmonary manifestations of the Marfan Syndrome, Ankylosing Spondylitis, Sjögren's Syndrome and relapsing polycondritis. *J. Thoracic Imag.*, 7:2,1992 Mar,62-77.
35. **Jeandel P, Bonnet D, Chouc Py et al.** Demonstration of subclinical pulmonary alveolitis in spondylarthropathies. *Rev Rheum Ed Fr*, 61:5,1994, May, 301-9.
36. **Falasci F., Sbragia P., Trippi D., Neri E., Cambi L., Federiconi E.** Study of bullous fibrosis of the upper lobes in ankylosing spondylitis with high-resolution computerized tomography. *Radiol Med*, 92,(4) Out,1996: 358-362.
37. **Jeandel P., Bonnet D., Chouc PY, e col.** Demonstration of subclinical pulmonary alveolitis in spondylarthropathies. *Rev Rhum Ed Fr*, 61 (5) May, 1994: 301-309.
38. **Todo-Bom A., Chieira C., Filipe C. e col.** Alveolite Sub-Clinica na Artrite Reumatoide. *Via Pneumológica* IV (2) 1991.

39. **Casserly I., Fenlon H., Breatnach E., Sant S.** Lung Findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis-correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol* 36(6) Jun 1997:677-682.
40. **Fenlon H., Casserly I, Sant S., Breatmach E.** Plain radiographs and thoracic high-resolution CT in patients with ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol* 168 (4) April 1997:1067-1072.
41. **Chanana A., Sharma O.** Pulmonary involvement in unusual multisystem disorders. *Curr Opin Pulm Med* 3(5) Sep, 1997: 384-390.
42. **Ferdoutsis M,Bowos D,Meletis G,et al.** Diffuse interstitial lung disease as an early manifestation of ankylosing spondylitis Diffuse interstitial lung disease as an early manifestation of ankylosing spondylitis. *Respiration* 62:5,1995,286-9.
43. **Tani Y,Tiwana H,Hukuda S,et al.** Antibodies to Klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 1:24,1997 Jan,109-14.
44. **Creemers MC,Van't Hof M A,Franssen MJ,et al.** Disease activity in Ankylosing Spondylitis: Selection of a core set of variables and a first set in the development of a disease activity score. *Br J Rheumatol*, 9:35,1996 Sep,867-73.
45. **Sprenkels SH, Van Kregten E, Feltkamp TE.** IgA antibodies against Klebsiella and other Gran-negative bacteria in Ankylosing Spondylitis and acute anterior uveitis. *Clin Rheumatol*,15,sup 1,1996 Jan,48-51.
46. **Creemers M.C., Van't hof MA., Franssen MJ e col.** Disease activity in Ankylosing Spondylitis: selection of a core set of variables and a first set in the development of a disease activity score. *Br J Rheumatol* (9) Set1996:867-873.
47. **Eulry F., Marotel C.,Lechevalier D., Hagueauer D., Crozes P., Magnin J.** Respiratory involvement in ankylosing spondylarthritis: Relations to alpha-1-antitrypsin phenotypes and tobacco consumption. *Rev Rhum Ed Fr*, 61 (6) Jun ,1994: 405-414.
48. **Gonzalez-Roces S., Alvarez M., Gonzalez S. & col.** HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 49 (2) Feb, 1997:116-123.
49. **Baech J.,Schmidt-Olsen S., Steffensen R., Varming K., Grunnet N., Jersild C.** Frequency of HLA-B27 subtypes in a Danish population and in Danish patients with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 49 (5) May, 1997:499-502.
50. **Nasution A.,Mardjuadi A., kunmartini S & col.** HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropathy. *J. Rheumatol*, 24 (6) Jun. 1997 :1111-1114.
51. **Garcia F., Marina A., Lopez de Castro J.** Lack of carboxyl-terminal tyrosine distinguishes the B*2706-bound peptide repertoire from those of B*2704 and other HLA-B27 subtypes associated with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 49 (3) Mar, 1997:215-221.
52. **Fiorillo M.,Meadows L, D'Amato M., Shabanowitz J., Hunt D., Appella E., Sorrentino R.** Susceptibility to ankylosing spondylitis.correlates with the C-terminal residue of peptides presented by various HLA-B27 subtypes. *Eur J. Immunol* 27(2),Fev 1997:368-373.
53. **M.D'Amato,M.T.Fiorillo, C.Carcassi, A. Mathieu, A. Zuccarelli, P.P. Bitti, R. Tosi & R. Sorrentino.** Relevance of residue of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J. Immunol* 25:3199-320,1995.1994:295-308.
54. **Hill A V,Allsopp CE,Anstey N M,Greenwood BM,McMichael A J.** HLA Classe I typing by PCR:HLA B 27 and an african B27 subtipte. *Lancet* 1991;337:640-2.
55. **Reveille J., Suarez Almazor M., Russell A.,e col.** HLA in ankylosing spondylitis: is HLA-B27 the only MHC gene Involved in disease pathogenesis? *Semin Arthritis Rheum* 23.
56. **Brown M A,Pile K D,Kennedy L Ge al.** HLA class I associations of anKilosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1996;55:268-270.
57. **Erdes S., Gusev I., Krylov M., Benevolenskaia L.** Spondyloarthropathies and HLA-B27 subtypes in the populations of the Russian North. *Ter Arch*,69(5)1997 :41-43.
58. **Frankenberger B., BreitKopf S., Albert E., Scholz S., Keller E., Schattenkirchner M.,Weiss E.,Kellner H.J.** Routine molecular genotyping of HLA -B27 in spondyloarthropathies overcomes the obstacles of serological typing and reveals an increased B*2702 frequency in ankylosing spondylitis. *Rheumatol*, 45 (5) May 1997 :899-903.
59. **Lopez-Larrea C.,Gonzales -Roces S., Dminguez O., e col.** Characterization of B27 haplotypes by oligotyping and genomic sequencing in the Mexican Mestizo population with ankylosing spondylitis: juvenile and adult onset. *Hum Immunol*, 43, 1995:174-180.
60. **Yamaguchi A., Ogawa A.,Tsuchiya N., Shiota M., Mitsui H., Tokunaga K., Tadokoro K., Juji T., Ito K.J.** HLA-B27 subtypes in Japanese with seronegative spondyloarthropathies and healthy controls. *Rheumatol*, 23 (7) Jul 1996 :1189-1193.
61. **Yamaguchi A., Tsuchiya N., Mitsui H., e col.** Association of HLA-B29 with HLA-B27 negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum* 38, 1995 : 1672-1677.
62. **Lopez Larrea C,Sugirachato K,Mehra NK,et al.** HLA B27 sub types in Asian patients with ankylosing spondylites. Evidence for new associations. *Tissu antigens* 1995; 45:169.