

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Factor reumatoide en vasculitis ANCA asociadas

Rheumatoid factor in ANCA associated vasculitis

Laura Sorrentino, Demelza Yucra, Alejandro Brigante, Adriana Hamaui, Diana Dubinsky

Servicio de Reumatología, Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: vasculitis ANCA; factor reumatoideo; pronóstico; daño renal; diálisis.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (118-122)

RESUMEN

Introducción: las pruebas de factor reumatoide (FR) se utilizan principalmente para el diagnóstico de artritis reumatoidea (AR), sin embargo, también pueden estar presentes en otras enfermedades. Su significado clínico en contexto de vasculitis ANCA asociadas (VAA) todavía es incierto. El objetivo de este estudio fue establecer el significado clínico y pronóstico del FR en pacientes con VAA.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional, retrospectivo. Se evaluaron pacientes con diagnóstico de VAA (granulomatosis con poliangitis -GPA-, poliangitis microscópica -PAM- y granulomatosis eosinofílica con poliangitis -GPEA-), mayores de 18 años, con FR solicitado antes del inicio del tratamiento. Se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, tipo de VAA, duración de la enfermedad, tratamiento, órganos afectados, *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), *Five Factor Score* (FFS), eritrosedimentación, proteína C reactiva, requerimiento de diálisis, asistencia respiratoria mecánica, mortalidad y causa de muerte. Se calculó el *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para determinar la fuerza de asociación entre las variables.

Resultados: incluimos 32 pacientes en los que encontramos 31,2% de FR positivo. Comparados con aquellos con FR negativo, no hubo diferencias significativas con respecto a manifestaciones clínicas, ni actividad de la enfermedad medida por el BVAS y reactantes de fase aguda. La presencia de factor reumatoide se asoció a menor ingreso a diálisis (OR 0.14 IC 0,02-0,8; $p=0,02$) y mortalidad ($p=0,04$). No hubo diferencias significativas con respecto al FFS.

Conclusiones: en nuestro estudio la presencia de FR en pacientes con vasculitis ANCA se asoció a menor requerimiento de diálisis y menor mortalidad. Estos hallazgos no se correlacionaron estadísticamente con el FFS. No se encontró asociación entre la presencia de FR y el compromiso de órgano, actividad de la enfermedad, ni requerimiento de asistencia respiratoria mecánica.

ABSTRACT

Contacto de la autora: Laura Sorrentino
E-mail: sorrentinolau@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 20/06/2022
Fecha de trabajo aceptado: 17/07/2022

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: ANCA vasculitis; rheumatoid factor; prognosis; kidney damage; dialysis.

Introduction: rheumatoid factor tests are mainly used for the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA); however, it may also be present in other diseases. Its clinical significance in the context of ANCA associated vasculitis (AAV) is still uncertain.

The objective was to establish the clinical and prognostic significance of RF in patients with AAV.

Materials and methods: a retrospective observational study was carried out. Patients with a diagnosis of AAV (GPA, MAP and AGEP) over 18 years of age with RF requested before the start of treatment were evaluated. The following data were collected: age, sex, type of AAV, disease duration, treatment, affected organs, Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), Five Factor Score (FFS), erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, dialysis requirement, attendance mechanical ventilation, mortality and cause of death. The odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95%CI) were calculated to determine the strength of association between variables.

Results: we included 32 patients in whom we found 31.2% positive RF. Compared to those with negative RF, there were no significant differences with respect to clinical manifestations, nor disease activity measured by BVAS and acute phase reactants. The presence of the rheumatoid factor was associated with lower admission to dialysis (OR 0.14 CI 0.02-0.8 $p=0.02$) and mortality ($p=0.04$). There were no significant differences with respect to FFS.

Conclusions: in our study, the presence of RF in patients with ANCA vasculitis was associated with a lower requirement for dialysis and lower mortality. These findings were not statistically correlated with the FFS. No association was found between the presence of RF and organ involvement, disease activity, or mechanical ventilation requirement.

INTRODUCCIÓN

Los factores reumatoides son anticuerpos dirigidos contra la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG). El factor reumatoide (FR), descrito inicialmente por Waaler y Rose en 1940 y medido comúnmente en la práctica clínica, es de tipo IgM, aunque se han descrito otros tipos de inmunoglobulinas, incluidas IgG e IgA.

Las pruebas de FR se utilizan principalmente para el diagnóstico de artritis reumatoidea (AR), sin embargo, también pueden estar presentes en otras enfermedades reumáticas¹ y otras afecciones, incluidas infecciones agudas y crónicas², y enfermedades neoplásicas³. No obstante, su significado clínico en el contexto de vasculitis ANCA asociadas (VAA) todavía es incierto.

Las VAA son un grupo de vasculitis necrotizantes sistémicas que afectan predominantemente a los vasos de pequeño y mediano calibre (arteriolas, capilares y vénulas). Según sus características clínicas, analíticas e histológicas, se han descrito tres variantes: poliangeitis microscópica (PAM), caracterizada por glomerulonefritis necrotizante rápidamente progresiva y capilaritis pulmonar; granulomatosis con

poliangeitis (GPA), presenta afectación de la vía aérea superior e inferior, y glomerulonefritis necrotizante; y granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GPEA), se manifiesta con lesiones cutáneas, afectación del parénquima pulmonar, asma y eosinofilia periférica.

Un estudio observacional sugiere que la presencia de FR en pacientes con VAA se correlaciona con la actividad de la enfermedad, mayor prevalencia de daño neurológico, y probablemente peor pronóstico a expensas de diálisis y asistencia respiratoria mecánica (ARM), esto último con resultados no estadísticamente significativos⁴. Otro estudio retrospectivo detectó una tasa de falsos positivos de FR de 39,1% en pacientes con VAA. Su presencia se asoció a manifestaciones cutáneas en GPEA, pero no a recaídas o desarrollo de AR en el seguimiento⁵.

El objetivo del presente estudio fue establecer el significado clínico y pronóstico del FR en pacientes con VAA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo. De las bases de datos del Servicio de

Reumatología de nuestra institución, se evaluaron pacientes con diagnóstico de VAA (GPA, PAM y GEPA) mayores de 18 años, desde junio de 2015 a diciembre de 2019, con FR solicitado antes del inicio del tratamiento.

Se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, tipo de VAA, duración de la enfermedad, tratamiento, órganos afectados, *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), *Five Factor Score* (FFS), eritrosedimentación, proteína C reactiva, requerimiento de diálisis, ARM, mortalidad y causa de muerte.

La detección de ANCA se realizó por inmunofluorescencia indirecta (IFI) arrojando resultados positivos o negativos. La especificidad antigénica de mieloperoxidasa (MPO) y PR3 (proteína 3) se realizó por ensayo inmunoenzimático (ELISA), considerándose valor normal menor a 5 U/ml en ambos casos. El FR se determinó a través del método turbidimétrico con látex siendo el valor normal menor a 30 UI/ml. El complemento se midió a través de la fracción C3 (valor normal: 55-120 mg/dl) y C4 (valor normal: 20-50 mg/dl). El valor normal de proteína C reactiva fue menor a 5 mg/L, y de eritrosedimentación de 1-15 mm/h en mujeres y de 1-10mm/h en hombres.

Las variables continuas se expresaron como media±desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) según correspondiera, y las variables categóricas se presentaron como número y porcentaje. Para la comparación de medias entre grupos, se realizó la prueba de t de Student, y para las variables no paramétricas, la prueba de U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon usando la prueba de chi² o test de Fisher según correspondiera.

Se realizó estadística inferencial. Se calculó el *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para determinar la fuerza de asociación entre variables, teniendo en cuenta como varia-

bles independientes la presencia o ausencia de FR, y como variables dependientes, las manifestaciones clínicas, diálisis, ARM y mortalidad. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se empleó el *software* Jamovi v. 2.2.5.

RESULTADOS

De 45 pacientes atendidos en el período mencionado, se les solicitó factor reumatoide a 32 en los que encontramos 31,2% de FR positivo. La edad media de la población fue de 55,3±15,5 años (59,3% mujer). La mayoría (n=15) cumplía criterios para granulomatosis con poliangeitis (GPA), 13 pacientes para poliangeitis microscópica (PAM) y cuatro granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA). La media de seguimiento fue de 20,5±14,6 meses. Las características demográficas se detallan en la Tabla 1.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, la media de BVAS fue de 20±8,7, con valores similares en ambos grupos ($p=0,42$). No hubo diferencias significativas con respecto a las manifestaciones clínicas, actividad de la enfermedad medida por BVAS, ni reactantes de fase aguda en ambos grupos. Del total de pacientes, 18 tenían ANCA positivo, 12 ANCAp y dos pacientes ANCA negativo.

El anti-CCP se solicitó solo en cuatro pacientes y fue negativo. La media de eritrosedimentación fue de 77,4±37 mm/h, sin diferencias significativas en ambos grupos, y de PCR 93,7±85 mg/L, con una media mayor en el grupo FR positivo (120±93,9 mg/L) pero sin resultados estadísticamente significativos ($p=0,24$). Las características clínicas y de laboratorio se especifican en las Tablas 2, 3 y 4.

Con respecto a los desenlaces, se observó menor asociación con ingreso a diálisis permanente y mortalidad en el grupo FR positivo (Tabla 5). Las causas de muerte fueron sepsis (n=3) y complicación de vasculitis (n=4).

	Total n=32	FR+ n=10 (31,2%)	FR- n=22 (68,7%)	p
Edad en años (M ± SD)	55,3±15,5	55,7±12,9	55,1±16,8	0,92
Mujeres n (%)	19 (59,3)	6 (18,7)	13 (40,65)	0,96
GEPA n (%)	4 (12,5)	1	3	1,77
GPA n (%)	15 (46,8)	5	10	0,81
PAM n (%)	13 (18,75)	4	9	0,96
Seguimiento en meses (M±SD)	20,5±14,6	18±14,1	21,6±15	0,52

GEPA: *granulomatosis eosinofílica con poliangeitis*; GPA: *granulomatosis con poliangeitis*;
PAM: *poliangeitis microscópica*; M: *media*; SD: *desvío estándar*; FR: *factor reumatoide*.

Tabla 2: Características de laboratorio I.

	Total (32)	FR+ (10)	FR- (22)	OR (IC 95%)	p
ANCA c	18	7	11	1,5 (0,32-6,83)	0,59
ANCA p	12	2	10	0,3 (0,05-1,74)	0,16
ANCA negativo	2	1	1	2,33 (0,13-41,5)	0,53
CCP +	0/4*	0/3	0/1	N/A	
MPO +	10	4	6	1,77 (0,36-8,58)	0,47
PR3 +	11	4	7	1,42 (0,30-6,73)	0,65

ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo; CCP: anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado; MPO: mieloperoxidasa; PR3: proteinasa; 3 OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; FR: factor reumatoide; N/A: no aplica.

*De 32 pacientes solo se solicitó anti-CCP a cuatro.

Tabla 3: Características de laboratorio II.

	Total (32)	FR+ (10)	FR- (22)	p
ERS mm/h (M±SD)	77,4±37	74,3±33	78,8±39,4	0,75
PCR mg/dL (M±SD)	93,7±85	120±93,9	81,8±80	0,24
C3 mg/dl (M±SD)	102,8±22,7	105±21,4	101,5±23,7	0,69
C4 mg/dl (M±SD)	20,2±7,8	19,9±7,7	20,4±8	0,86
Título FR (Me, RIC)	18,9 (13,5-46)	73 (49-186)	14 (10-19)	0,001

FR: factor reumatoide; ERS eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; C3: componente 3 del complemento; C4: componente 4 del complemento; M: media; SD: desvío estándar; Me: mediana; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 4: Manifestaciones clínicas.

Manifestación	Total	FR+, n (%)	FR-, n (%)	OR (IC 95%)	p
Artritis/artralgias (n, %)	9 (28)	4 (40)	5 (22,7)	2,26 (0,45-11,3)	0,31
Cutáneo (n, %)	4 (12,5)	1 (10)	3 (13,6)	0,7 (0,06-7,74)	1,77
Ocular (n, %)	6 (18,7)	2 (20)	4 (18)	1,12 (0,17-7,45)	0,9
Sinusal (n, %)	9 (28)	3 (30)	6 (27,2)	1,14 (0,22-5,92)	0,87
Pulmonar (n, %)	22 (68,7)	8 (80)	14 (63,6)	2,28 (0,38 - 13,5)	0,35
Cardiovascular (n, %)	1 (3,1)	1 (10)	0	N/A	0,13
Intestinal (n, %)	2 (6,25)	1 (10)	1 (4,5)	2,33 (0,13-41,55)	0,53
Renal (n, %)	26 (81,2)	7 (70)	19 (86,3)	0,36 (0,06-2,27)	0,27
Neurológico (n, %)	11 (34,3)	5 (50)	6 (27,2)	2,66 (0,56-12,6)	0,21
BVAS (media±DS)	20±8,7	21,8±11,8	19,1±7		0,42
FFS 0 (n, %)	15 (46,8)	7 (70)	8 (36,3)	4,08 (0,81-20,37)	0,07
FFS 1 (n, %)	17 (53,1)	3 (30)	14 (63,6)	0,24 (0,04-1,22)	0,07

FR: factor reumatoide; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; FFS: Five Factor Score.

Tabla 5: Requerimiento de diálisis, asistencia respiratoria mecánica y mortalidad.

	Total	FR +	FR -	OR (IC 95%)	p
ARM (n, %)	8 (25)	3 (30)	5 (22,7)	1,45 (0,27-7,81)	0,66
Diálisis (n, %)	16 (50)	2 (20)	14 (63,6)	0,14 (0,024-0,8)	0,02
Mortalidad (n, %)	7 (21,8)	0	7 (31,8)		0,04

FR: factor reumatoide; ARM: asistencia respiratoria mecánica; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo encontramos una frecuencia de FR positivo del 31,2%, sin poder establecer su significado clínico. Trabajos previos hallaron una frecuencia de entre 39,1% y 61%^{4,5}. La presencia de FR se asoció a menor ingreso a diálisis y mortalidad, lo que podría conferir mejor pronóstico renal en estos pacientes en comparación a los que presentaron FR negativo.

El papel protector renal del FR se ha estudiado en otras enfermedades. En el lupus eritematoso sistémico (LES) se describió que podría ser un factor protector de daño renal⁷⁻⁸.

Se ha demostrado que la reactividad del FR con los complejos solubles de antígeno-anticuerpo forma inmunoprecipitados con mayor sedimentación que llevan a que se fagociten fácilmente y, por lo tanto, es menos probable que se depositen en los glomérulos renales⁸.

En un estudio sobre superposición de vasculitis ANCA y AR se sugiere que ambas entidades comparten una predisposición genética que incluye HLA o genes como el PTPN22 (proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22), polimorfismos en la uteroglobina, una proteína multifuncional con propiedades antiinflamatorias y NF- κ B2 (factor nuclear Kappa Beta), que es un factor de transcripción que regula la expresión de una amplia gama de genes de respuesta inmune. En parte, esto podría explicar la coexistencia de ambas entidades y probablemente la presencia de FR en VAA⁶.

Con respecto a las limitaciones, quizás por el bajo tamaño muestral, no se han podido establecer asociaciones sólidas entre el FR y su significado en términos de manifestaciones clínicas y pronóstico. Esto tampoco nos permitió comparar las distintas variantes de vasculitis (GPA, GEPA y PAM) y su relación con la presencia de FR. Es probable que el carácter unicéntrico del estudio represente un sesgo de selección de pacientes, dado que las características demográficas y el nivel socioeconómico de nuestra población difieren a las de otros centros, lo que puede tener implicancias en el pronóstico de la enfermedad. Además, el diseño retrospectivo podría haber ge-

nerado ciertas limitaciones en el seguimiento de los pacientes y, por ende, en la pérdida de datos. Por último, la mayoría de los pacientes no contaba con anti-CCP solicitado, ni tampoco se compararon otros parámetros asociados a AR (como radiografías de manos y pies) para establecer características relacionadas con la enfermedad.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio la presencia de FR en pacientes con vasculitis ANCA se asoció a menor requerimiento de diálisis y menor mortalidad. Estos hallazgos no se correlacionaron estadísticamente con el FFS. No se encontró asociación entre la presencia de FR y el compromiso de órgano, actividad de la enfermedad, ni requerimiento de asistencia respiratoria mecánica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991;91(5):528-34. doi: 10.1016/0002-9343(91)90190-9.
2. Lienesch D, Morris R, Metzger A, Debuys P, Sherman K. Absence of cyclic citrullinated peptide antibody in nonarthritic patients with chronic hepatitis C infection. *J Rheumatol* 2005;32(3):489-93.
3. Brickmann K. Superior specificity of anti-citrullinated peptide antibodies in patients with chronic lymphocytic leukaemia and arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements* 2010;28.
4. Watanabe S, Gono T, Nishina K, Sugitani N, Watanabe E, Yabe H, et al. Rheumatoid factor is correlated with disease activity and inflammatory markers in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *BMC Immunol* 2017;18(1). doi: 10.1186/s12865-017-0234-8.
5. Moon J-S, Lee DD-H, Park Y-B, Lee S-W. Rheumatoid factor false positivity in patients with ANCA-associated vasculitis not having medical conditions producing rheumatoid factor. *Clin Rheumatol* 2018 Oct;37(10):2771-2779. doi: 10.1007/s10067-017-3902-4.
6. Draibe J, Salama AD. Association of ANCA associated vasculitis and rheumatoid arthritis: a lesser recognized overlap syndrome. *Springerplus* 2015 Feb 1;4:50. doi: 10.1186/s40064-015-0835-8.
7. Helin H, Korpela M, Mustonen J, Pasternack A. Rheumatoid factor in rheumatoid arthritis associated renal disease and in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(6):508-11. doi: 10.1136/ard.45.6.508.
8. Turner-Stokes L. Does rheumatoid factor protect lupus patients from the development of nephritis? *Annals of the rheumatic diseases*. *Annals of the rheumatic diseases* 1989;48:14-6.