Novas perspectivas para o diagnóstico da artrite reumatóide

New perspectives for the diagnosis of rheumatoid arthritis

LIA ANDRADE ZORZI – Doutoranda da Faculdade de Medicina da PUCRS, Monitora de Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.
INÊS GUIMARÃES DA SILVEIRA – Professora Assistente de Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUCRS; Mestre em Clínica Médica pela PUCRS.
CARLOS ALBERTO VON MÜHLEN – Professor Titular de Reumatologia e Imunologia da Faculdade de Medicina da PUCRS; Doutor em Medicina pela Universidade do Norte do Reno-Westfália, Alemanha; Coordenador do Laboratório de Imunorreumatologia da PUCRS.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da PUCRS, Serviço de Reumatologia – Av. Ipiranga, 6690 – Prédio 50, Porto Alegre, RS. – Fones: (51)3320-3015 – (51)3339-1322 – Ramal 2570 (geral) – (51)3339-6466 (reumatologia). Fax: (51)3320-3040.

✉ Endereço para correspondência:
Lia Andrade Zorzi
Rua Samuel Madureira Coelho, 46
Teresópolis, Porto Alegre, RS
zorland@hotmail.com

SINOPSE

Este artigo consiste em uma revisão da literatura médica sobre o diagnóstico da artrite reumatóide, com ênfase sobre as novas perspectivas para o mesmo. Dentre essas novas possibilidades, vários marcadores sorológicos têm-se destacado, principalmente os autoanticorpos antiperinuclear (fator antiperinuclear – FAP) e antiqueratina (anticorpo antiqueratina – AKA), pela alta especificidade. Esses podem auxiliar no diagnóstico inicial da doença, quando os critérios clássicos do *American College of Rheumatology* (ACR), de 1987, para o diagnóstico da artrite reumatóide falham em identificá-la. Além disso, a ressonância magnética (RM) tem utilidade no diagnóstico de erosões articulares em fase inicial da doença quando estas ainda não estão presentes no raio-X simples.

UNITERMOS: Artrite Reumatóide, Diagnóstico, Fator Antiperinuclear, Anticorpo Antiperinuclear, Anticorpo Antiestrato Córneo, Anticorpo Antiqueratina, Ressonância Magnética.

ABSTRACT

This article is a review of medical literature about the diagnosis of rheumatoid arthritis, mostly its new perspectives, which include antiperinuclear factor and antikeratin antibody. Both are autoantibodies considered highly specific for rheumatoid arthritis and may be useful for the diagnosis at a time when the American College of Rheumatology (ACR) criteria are not yet fulfilled. Moreover, magnetic ressonace imaging also can contribute for the diagnosis of early rheumatoid arthritis mainly by reavealing erosions when these are not detectable by radiographs, thus allowing proper treatment.

KEY WORDS: *Rheumatoid Arthritis, Diagnosis, Antiperinuclear Factor, Antikeratin Antibody, Magnetic Resonance Imaging, Antiprofilaggrin Antibody, Antifilaggrin Antibodies.*

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença que pode ser incapacitante em seus estágios finais e formas mais severas, com importante repercussão social e econômica, se não for diagnosticada em tempo e tratada adequadamente.

É de grande importância que o diagnóstico da AR seja feito no seu estágio inicial, uma vez que há dano substancial às articulações nos dois primeiros anos da doença e a intervenção terapêutica nesse período pode modificar sua evolução de forma dramática (1, 2).

Seu diagnóstico é feito com base nos critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) –, de 1987, que são insuficientes para a classificação de uma série de casos atípicos ou em estágios iniciais (3). Desses critérios, o único laboratorial é a presença do fator reumatóide (FR), que pode ser negativo em até 50% dos casos nos dois primeiros anos de evolução da AR. Nesse contexto, outros testes diagnósticos tornam-se necessários.

Os anticorpos antiperinuclear (ou fator antiperinuclear – FAP) e antiestrato córneo (ou antiqueratina – AKA) podem proporcionar relevantes benefícios no diagnóstico da AR em fase inicial e auxiliar na confirmação diagnóstica de casos atípicos (3). Da mesma forma, a ressonância magnética (RM) também pode ser bastante útil no diagnóstico inicial da AR (2).

É o objetivo desse artigo, portanto, revisar dados da literatura médica recente sobre as novas possibilidades para o diagnóstico da AR, principalmente em suas formas iniciais.

ARTRITE REUMATÓIDE

A AR é uma doença inflamatória sistêmica crônica de natureza autoimune e etiologia desconhecida, que caracteriza-se clinicamente como uma poliartrite aditiva e simétrica com potencial para deformidades.

Trata-se da mais comum das doenças do tecido conjuntivo, acometendo em torno de 1% da população mundial, mais freqüentemente mulheres, na proporção de 3:1 em relação aos homens. Seu pico de incidência situa-se por volta dos 40 anos e sua prevalência aumenta conforme a idade, podendo, entretanto, acometer qualquer faixa etária (1).

A etiologia da AR permanece ainda desconhecida. Acredita-se que seja relacionada a fatores genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos. Estudos indicam predisposição genética, com prevalência de até 70% do genótipo HLA-DR4, produto do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC). Uma das principais hipóteses é de que a AR seria a manifestação de uma resposta a um agente infeccioso em um hospedeiro geneticamente suscetível (4).

Sua fisiopatogenia envolve uma resposta inflamatória inespecífica, ativada por um estímulo desconhecido. Subseqüentemente, uma resposta inicial de células T CD4 + é induzida, a qual amplifica e perpetua a inflamação. A presença de células T ativadas induz estimulação de células B policlonais e produção local de FR. Com a propagação do dano tecidual outros auto-antígenos são produzidos. Finalmente, a função dos fibroblastos sinoviais é alterada de modo que podem adquirir características destrutivas que não precisam da estimulação de células T ou macrófagos. O resultado é uma sinovite proliferativa e invasiva – o pannus articular –, que invade a cartilagem e o osso subcondral causando erosão (4).

A apresentação clínica mais comum da AR é de uma poliartrite simétrica e aditiva, atingindo principalmente as pequenas articulações das mãos. A rigidez matinal é característica. O início pode ser insidioso, com sintomas constitucionais, tais como fraqueza, fatigabilidade e emagrecimento.Com a progressão da doença sobrevêm a erosão articular e deformidades (5).

Sua evolução pode ser progressiva em cerca de 70% dos pacientes. Em cerca de 25% dos casos é intermitente, com períodos de remissão. Uma evolução mais grave, com manifestações extra-articulares e vasculite, ocorre em aproximadamente 5% dos casos (6).

O DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATÓIDE

O diagnóstico da AR baseia-se nos critérios da ACR de 1987, cuja sensibilidade e especificidade são de 91,2% e 89,3,%, respectivamente. Para se fazer o diagnóstico é necessária a presença de um mínimo de quatro critérios, por um período de seis semanas. Dos sete critérios, cinco são clínicos, a saber: rigidez matinal de pelo menos uma hora de duração, artrite de três ou mais grupos articulares, artrite de articulação da mão, artrite simétrica e nódulos reumatóides. O critério laboratorial é a presença do FR e o radiológico consiste em erosões ou osteopenia justa-articular em raio-X de mãos e punhos (7) (Quadro 1).

Infelizmente, existem dificuldades no diagnóstico diferencial com outras doenças difusas do tecido conjuntivo e com as espondiloartropatias soronegativas, usando-se como base somente esses critérios. Além disso, a presença do FR é um achado inespecífico, podendo estar presente em outras doenças reumáticas e não reumáticas, bem como em 5% das pessoas normais (8). Também pode ser negativo em 20% a 30% dos casos (3). As limitações relativas a esse auto-anticorpo têm motivado pesquisas sobre novos testes diagnósticos. Quanto às alterações radiológicas, estas podem não estar presentes na doença inicial.

NOVAS PERSPECTIVAS

O objetivo da pesquisa de marcadores sorológicos na AR é a obtenção de sensibilidade e especificidade adequadas, bem como valor prognóstico. Vários testes vêm sendo desenvolvidos, sem alcançar todos esses objetivos. Entre eles estão os anticorpos anti-RANA, anti-RA 33, anticélula endotelial, anticolágeno do tipo II e, salientando-se, antiperinuclear e antiqueratina (9, 10, 11).

O fator antiperinuclear (FAP)

O FAP é um auto-anticorpo descrito por Nienhuis e Mandema em 1964 (12). Está presente em doenças reumáticas e reage com um antígeno localizado no citoplasma de células da mucosa oral de humanos (antígeno antiperinuclear). Esse antígeno deriva dos grânulos quérato-hialinos da mucosa oral e foi demonstrado que a pró-filagrina é o seu principal componente. Entende-se, desse modo, que a pró-filagrina seja o principal alvo do FAP (13, 14, 15).

Um razoável número de estudos têm apontado o FAP como tendo alta especificidade para a AR, sendo útil no diagnóstico laboratorial, especialmente nos primeiros anos da doença, quando o FR pode não estar presente e os critérios da ACR ainda não preenchidos (3, 16). Também já foi identificado antecedendo as manifestações clínicas (17).

Quadro 1 – Critérios do ACR para o diagnóstico da AR

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATÓIDE
1. Rigidez matinal: rigidez articular matinal de pelo menos 1 hora de duração.
2. Artrite de 3 ou mais grupos articulares: edema ou derrame articular envolvendo simultaneamente pelo menos 3 grupos articulares, observada por médico. Os 14 grupos possíveis são: interfalangianas, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangianas.
3. Artrite de articulação de mãos: artrite de articulação de punhos, metacarpofalangianas ou interfalangianas proximais.
4. Artrite simétrica: envolvimento bilateral, simultâneo, dos grupos articulares citados no ítem dois.
5. Nódulos reumatóides: nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou regiões justa-articulares, observados por médico.
6. Fator reumatóide: fator reumatóide sérico detectado por qualquer método cujo resultado seja positivo em menos de 5% dos indivíduos normais.
7. Alterações radiográficas: erosões ou osteopenia justa-articular observadas em radiografias de mãos e punhos em incidência póstero-anterior.

Para o diagnóstico são necessários pelo menos 4 dos 7 critérios. Critérios de 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos 6 semanas.

Na literatura mundial, a sensibilidade do FAP varia de 39% a 87% e a sua especificidade de 73% a 99%. Essas diferenças devem-se a variações quanto aos doadores de células da mucosa oral, às técnicas utilizadas e às populações estudadas. Em dois estudos brasileiros foram achados sensibilidade de 57% e 59% e especificidade de 98% e 95% (1, 3).

Em um estudo utilizando metanálise foi encontrada sensibilidade de 75% e especificidade de 93% (18) (Tabela 1).

Berthelot, em um estudo bem conduzido, pesquisou a presença do FAP em 60 pacientes com poliartrite de início recente, sem os critérios para AR, e concluiu que ao final de três anos 40 pacientes tinham o diagnóstico de AR. Desses, 18 tiveram a presença do FAP antes que os critérios do ACR fossem preenchidos. Além disso, ao final do estudo, 21 pacientes tinham a presença do FR, enquanto que 31 eram positivos para o FAP (16).

No estudo brasileiro realizado por Santos, o desempenho do FAP foi superior ao do FR no diagnóstico da AR, sendo também mais específico. O FR foi menos prevalente na AR de até dois anos de evolução, enquanto que o FAP manteve-se constante em todos os estágios da doença. Ainda nesse estudo, o FAP foi positivo em 50% dos pacientes com FR negativo na AR de início recente (menos de dois anos de evolução), sendo sua sensibilidade nesse período de 65,6% contra 50% do FR (3).

Tais achados são compatíveis com os de Youinou, que demostrou a presença do FAP em 54% dos pacientes estudados com AR de menos de uma ano de evolução contra 11% do FR (19).

No outro estudo brasileiro, de 1998, realizado em Porto Alegre por Silveira (1), foi encontrada importante associação entre a reatividade do FAP e o sexo masculino, dado novo na literatura mundial. Nesse estudo, o FAP foi detectado em 59% dos pacientes nos dois primeiros anos de evolução da AR e o FR em 77%, com um total de 22 pacientes nesse grupo. Nesse período, dos cinco pacientes soronegativos, dois (40%) tinham FAP reagente. Considerando todos os pacientes com AR (90 pacientes), 80% apresentavam FR reagente e desses, 62% tiveram FAP reagente. Dos pacientes com FAP reagente, 88% também tiveram FR reagente.

Quanto ao valor prognóstico do FAP, nos dois estudos brasileiros não foi encontrada relação entre o FAP e atividade, remissão e grau da doença, achados compatíveis com os de Kurki, na Finlândia, que seguiu pacientes com AR por oito anos, realizando testes seriados para o FAP, FR e raio-X. Kurki concluiu que o FAP não se presta para marcador de formas de doenças mais severas e progressivas (20). Entretanto, há controvérsias na literatura quanto ao papel prognóstico do FAP. Nesse aspecto, o FR permanece sendo mais eficaz (1, 21).

A pesquisa do FAP requer como substrato células epiteliais da mucosa oral de humanos. Esse substrato passa por um teste de imunofluorescência indireta para a detecção do auto-anticorpo (Figura 1) (22). Infelizmente, a pesquisa de rotina do FAP em laboratórios é atualmente inviável por dificuldades técnicas (13). Em Porto Alegre, o teste já está disponível. Conclui-se, dessa maneira, que o teste do FAP realmente pode ser útil tanto no diagnóstico precoce da AR quanto na confirmação de formas atípicas da doença, apresentando em diversos estudos maior especificidade que o FR. Trata-se de uma ferramenta a mais que pode otimizar o diagnóstico quando acrescentado aos critérios já existentes, não apresentando, entretanto, valor prognóstico (23, 24).

Tabela 1 – Sensibilidade (S) e especificidade (E) do FAP em pacientes com AR e controles (CO) conforme a literatura mundial.

Autor	Ano	País	AR/CO (n)	S (%)	E (%)
Keil (22)	1972	Alemanha	108/306	39	99
Nienhuis (9)	1964	Holanda	105/516	49	99
Silveira (1)	1998	Brasil	90/121	57	98
Vivino (13)	1989	EUA	75/150	59	73
Santos (3)	1997	Brasil	176/274	59	95
Berthelot (18)	1998	França	429/171	66	88
Berthelot (18) *	1998	França	939/1914	75	93
Youinou (23)	1990	França	100/506	76	94
Hoet (15)	1991	Holanda	63/227	81	85
Janssens (24)	1988	Bélgica	127/262	87	96

* Estudo utilizando metanálise.

O anticorpo antiqueratina (AKA)

O AKA é um auto-anticorpo cujo alvo antigênico é a filagrina, proteína da epiderme humana que também é encontrada na camada superficial do epitélio do esôfago do rato, sendo este último material usado como substrato na sua pesquisa (14). Foi identificado, em 1979, por Young et al. (25) e como reagia com o estrato córneo do epitélio esofágico do rato, presumiu-se que o alvo do anticorpo era a queratina, uma vez que esta é o principal componente protêico do estrato córneo. Assim como o FAP, é considerado altamente específico para a AR. De fato, esses dois auto-anticorpos dividem muitas características, clínicas e laboratoriais (9, 14).

O AKA também foi estudado pelo brasileiro Santos (3), que constatou sensibilidade de 40% e especificidade de 98%, contra 59% e 95%, respectivamente, do FAP e 68% e 91% do FR. Apesar de ter sido o mais específico dos três auto-anticorpos, seu desempenho no diagnóstico da AR não foi superior ao do FAP em função da baixa sensibilidade do teste. Dentre os casos soronegativos para o FR nos dois primeiros anos da doença somente 25% foram positivos para o AKA. Assim

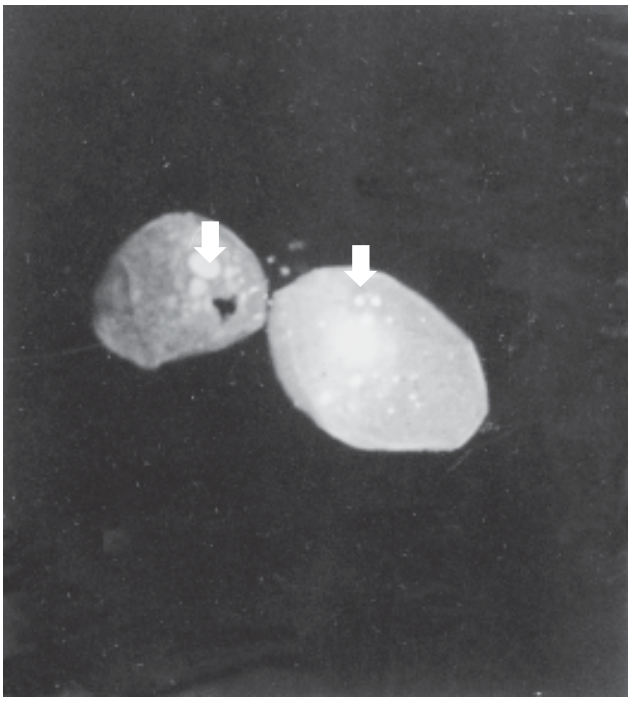


Figura 1 – Células positivas para o FAP. Células da mucosa oral de doador humano, após terem passado por processo de imunoflourescência indireta, monstrando os grânulos quérato-hialinos corados ao redor do núcleo, conforme indicam as setas, que caracterizam a positividade para o FAP.

como ocorreu com o FAP, a sensibilidade do AKA manteve-se constante durante todo o curso da doença, ao passo que a do FR foi menor nos dois primeiros anos. O AKA também não demostrou associação com atividade ou remissão da doença nesse estudo (21).

Um estudo longitudinal prospectivo de 1995 seguiu 69 pacientes com poliartrite de início recente por três anos (9). Foi encontrado sensibilidade e especificidade de respectivamente 36,7% e 100% para o AKA, 28,6% e 95% para o FAP e 40,8% e 90% para o FR. Dos 41 pacientes com AR, 4,9% tiveram o surgimento tardio do FR, fato que não ocorreu com o AKA e FAP, que estavam presentes desde a primeira avaliação nos pacientes positivos para estes auto-anticorpos.A associação que apresentou melhores resultados no diagnóstico da AR foi do FR pelo método de látex e AKA, sendo que a adição do teste do AKA ao teste do látex aumentou significativamente o valor diagnóstico, sensibilidade e valor preditivo negativo, sem alterar a especificidade e valor preditivo positivo. O autor chegou a sugerir o uso rotineiro dessa associação no diagnóstico da AR.

No estudo de Kurki, o AKA esteve presente em 26, o FAP em 54 e o FR em 75, de um total de 133 pacientes. Dos pacientes positivos para o AKA, todos apresentavam poliartrite erosiva, embora o estudo não tenha encontrado associação entre o AKA e formas mais severas da doença (20).

O AKA, a exemplo do FAP, tem demostrado utilidade no diagnóstico da AR, destacando-se pela sua alta especificidade. Conforme foi relatado anteriormente no texto, divide muitas características com o FAP, sendo também promissor nesse sentido. De fato, foi comercializado recentemente nos EUA como um teste de imunofluorescência a partir do epitélio de esôfago de rato (*Inova Diagnostics*, San Diego, CA).

A ressonância magnética (RM)

Durante o primeiro ano do desenvolvimento da AR, a inflamação sinovial articular progride para erosão da cartilagem em até 47% dos pacientes (26). Atualmente, o padrão-ouro para o diagnóstico de dano articular na AR é a presença de erosões ao raio-X. Entretanto, o raio-X é normal na maioria dos casos no momento do diagnóstico e não permite detecção de inflamação sinovial inicial, a qual pode preceder o dano articular (27). Geralmente, são necessários entre 6 e 12 meses antes que as erosões possam ser confirmadas radiologicamente e durante esse período o médico é obrigado a realizar tratamento empírico de acordo com indicadores clínicos de sinovite. Esses, não predizem o prognóstico com acurácia (28). Desse modo, existe o risco do adiamento do tratamento com drogas imunomoduladoras até o momento em que as erosões são radiologicamente aparentes e o dano articular irreversível já ocorreu. Nesse momento, um exame com maior sensibilidade, como a RM, mostra-se muito útil (2, 28) (Figura 2).

Um estudo realizado em 1996 no Japão analisou 27 pacientes com suspeita de AR em fase inicial, sem alterações radiológicas. Foi concluído que a adição de RM aos critérios do ACR de 1987 para o diagnóstico da AR em fase inicial aumenta tanto a sensibilidade quanto o valor preditivo negativo para 100% e especificidade para 73%, com acurácia de 89% (2) (levando-se em conta que a sensibilidade e especificidade dos critérios da ACR são reduzidos para 87,5% e 62,1%, respectivamente, quando os pacientes são limitados àqueles sem alteração radiológica (7)).

Outro estudo de 1998 realizado na Nova Zelândia comparou achados radiológicos e de RM de 42 pacientes com tempo médio de início dos sintomas de 4 meses.Concluiu que dos 19 pacientes que apresentavam erosões na RM, 14 (73,7%) não apresentavam erosões ao raio-X (28).

Ambos os estudos concluíram que existe espaço para o uso da RM no diagnóstico inicial da AR, sendo essa de grande utilidade na detecção precoce de erosões quando comparada ao raio-X. Devido ao alto custo, contudo, seu uso rotineiro não está indicado, sendo desnecessária naqueles pacientes em que o diagnóstico da AR já foi

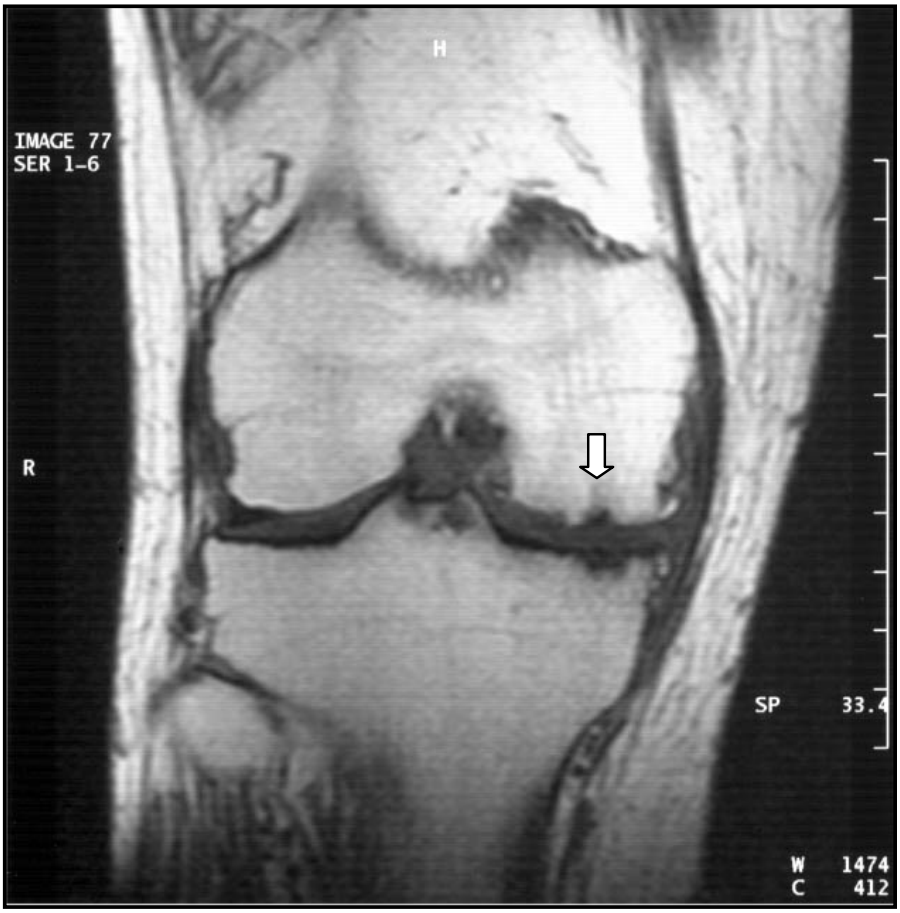


Figura 2 – RM de artrite reumatóide. Imagem de RM de joelho de paciente com AR evidenciando erosões articulares, conforme indica a seta.

feito (2, 28). Sua principal indicação, então, está na dúvida diagnóstica e prognóstica no primeiro ano de doença.

CONCLUSÃO

Tanto o FAP quanto o AKA mostram-se úteis no diagnóstico da AR, principalmente em fases iniciais da doença, quando os critérios do ACR podem ser insuficientes. São ambos altamente específicos para AR, o mesmo não ocorrendo com o FR, bastante sensível, porém sabidamente inespecífico. O teste do FAP tem suas principais utilidades diagnósticas nos casos de AR soronegativa e no diagnóstico diferencial com outras doenças do tecido conjuntivo e espondiloartropatias soronegativas.

Além disso, também a RM pode contribuir para elucidar a presença de erosões em fase precoce e dessa forma permitir o tratamento que pode modificar o curso da doença, evitando deformidades.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a preciosa colaboração do Dr. José Francisco Vieira (Disciplina de Radiologia da Faculdade de Medicina do Hospital São Lucas da PUCRS), que tanto enriqueceu o presente artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SILVEIRA IG. Estudo clínico-laboratorial do fator antiperinuclear na artrite reumatóide. [Dissertação] Porto Alegre: faculdade de medicina PUCRS; 1998.
2. SUGIMOTO H, TAKEDA A, MASUYAMA J, FURUSE M. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. Radiology 1996; 198:185-92.
3. SANTOS WS, SILVA NP, ATRA E, ANDRADE LEC. Valor diagnóstico do fator antiperinuclear e do anticorpo antiestrato córneo na artrite reumatóide. Rev Bras Reumatol 1997; 37:551-60.
4. LIPSKY PE. Rheumatoid arthritis. In Fauci, Braunwald, Isselbacher et al eds. Harrison's principles of internal medicine, 14 th ed. New York, Mc Graw-Hill, 1998; 1880-8.
5. CAMPBELL HA. Rheumatoid arthritis. Practitioner 1986; 230:353-7.
6. SCOTT DL, HUSKISSON EC. The course of rheumatoid arthritis. Baillières Clin Rheumatol 1992; 6:1-21.
7. ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, MCSHANE DJ, FRIES JF, COOPER NS ET AL. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification or rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31:315-24.
8. MANNIK M. Rheumatoid factors. In McCartey DJ ed. Arthritis and allied conditions, 11th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989; 762-71.
9. CORDONNIER C, MEYER O, PALAZZO E et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. Br J Rheumatol 1996; 35:620-4.
10. BELIZNA C, TERVAERT JWC. Specificity, pathogenicity, and clinical value of antiendothelial cell antibodies.Semin Arthritis Rheum 1997; 27:98-109.
11. BORG AA. Antibodies to cytokeratins in inflammatory arthropathies.Semin Arthritis Rheum 1997; 27:186-95.
12. NIENHUIS RLF, MANDEMA E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1964; 23:97-9.
13. VIVINO FB, MAUL GG. Histologic and electron microscopic characterization of the antiperinuclear factor antigen. Arthritis Rheum 1990; 33:960-9.
14. SEBBAG M, SIMON M, VINCENT C, MASSON-BESSIERRE C, GIRBAL E, DURIEUX JJ, SERRE G. The antiperinuclear factor and the socalled antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1995; 95:2672-9.
15. HOET RMA, BOERBOOMS AMT, ARENDS M, RUITER DJ, VAN VENROOIJ WJ. Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear

factor and profilaggrin. Ann Rheum Dis 1991; 50: 611-8.
16. BERTHELOT JM, MAUGARS Y, CASTAGNÉ A, AUDRAIN M, PROST A. Antiperinuclear factors are present in poliarthritis before ACR criteria for rheumatoid arthritis are fulfilled. Ann Rheum Dis 1997; 56:123-5.
17. AHO K, VON ESSEN R, KURKI P, PALOSUO T, HELIÖVAARA M. Antikeratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process. J Rheumatol 1993; 20: 1278-81.
18. BERTHELOT JM, GARNIER P, GLEMAREC J, FLIPO RM. Diagnostic value for rheumatoid arthritis of antiperinuclear factor at the 1:100 threshold. Study of 600 patients and meta-analysis of the literature. Rev Rheum (Engl Ed)1998; 65:9-14.
19. YOUINOU P, LE GOFF P, MIOSSEC P ET AL. Intérêt des anticorps anti-périnucléaires dans le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Mal Osteoartic 1983; 50:441-6.
20. KURKI P, VON ESSEN R, KAARELA K, ISOMÄKI H, PALOSUO T, AHO K. Antibody to stratum corneum (antikeratin antibody) and antiperinuclear factor: markers for progressive rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1997; 26:346-9.
21. SANTOS WS, FERNANDES ARC, SILVA NP, ATRA E, ANDRADE LEC. Significado clínico do fator antiperinuclear e anticorpo antiestrato córneo na artrite reumatóide. Rev Bras Reumatol 1997; 37 :309-16.
22. KEIL E, HEIL G, LITZE G, SEIDEL K. Demonstration of an antiperinuclear factor in patients with rheumatic diseases, liver diseases, and lung tuberculosis using fluorescence technic. Z Gesamte Inn Med 1972; 27:82-5.
23. YOUINOU P, LE GOFF P, DUMAY A, LELONG A, FAUQUERT P, JOUQUAN J. The antiperinuclear factor I: clinical and serologic associations. Clin Exp Rheumatol 1990; 8:259-64.
24. JANSSENS X, VEYS EM, VERBRUGGEN G, DECLERCQ L. The diagnostic significance of antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988; 15:1346-50.
25. YOUNG BJJ, MALLYA RK, LESLIE RDG, CLARK CJM, HAMBLIN TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. Br Med J 1979; 2:97-9.
26. FEX E, JONSSON K, JOHNSON U, EBERHARDT K. Development of radiographic damage during the first 5-6 years of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. Br J Rheumatol 1996; 35:1106-15.
27. VAN DER HEIJDE DM, VAN LEEUWEEN MA,VAN RIEL PL et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three year prospective follow up of patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992; 35:26-34.
28. MCQUEEN FM, STEWART N, CRABBE J et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. Ann Rheum Dis 1998; 57:350-6.