

Brenol C.V., Veit, T., Chies, J.A., Brenol, J.C.T., Martinelli, P., Cavalheiro, L., Azeredo, A., Rosa, R., Cantori, G., Hinckel, C., Schneider, P., Tesch, R., Viecceli, D., Gasparin, A., Kohem, C., Xavier, R.M.

Serviço de Reumatologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – UFRGS.
Claiton.brenol@gmail.com

Objetivo

Determinar se o polimorfismo de 14 pb do gene HLA-G está associado com maior suscetibilidade à doença, com características clínicas e como fator preditor da resposta à terapia em pacientes portadores de AR tratados com uma estratégia tratamento-alvo com MTX.

Métodos

Uma coorte prospectiva composta de 309 pacientes consecutivos foi estabelecida entre Junho de 2007 e Dezembro de 2009. Estes pacientes foram avaliados para suscetibilidade e características clínicas de AR. Controles caucasianos saudáveis da mesma área geográfica e origem étnica foram selecionados. Adicionalmente, um subgrupo de 188 pacientes com AR ativa (CDAI>2.8) anteriormente não submetidos a decisões terapêuticas baseadas em escores de atividade da doença foram incluídos na análise de resposta clínica ao MTX e seguidos por um período de 14 meses (± 5.29). Pacientes e controles foram genotipados para o polimorfismo de 14 pb por PCR com *primers* específicos para o éxon 8 do gene HLA-G. Uma análise multivariada foi realizada para investigar o efeito da homozigose para a deleção no polimorfismo 14pb do HLA-G sobre as mudanças no CDAI e DAS28.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de 309 pacientes com AR e distribuição genotípica do polimorfismo de 14 pb de HLA-G

| Características | Pacientes com AR Total n=309 (%) | Distribuição Genotípica entre os Pacientes com AR | | | | P§ |
|---------------------------------|---|---|--------------------------|--------------------------|-------|----|
| | | +14bp/+14bp n=55 (%) | +14bp/-14bp n=153 (%) | -14bp/-14bp n=101 (%) | | |
| Sexo Feminino | 249 (80.6) | 41 (74.5) | 121 (79.1) | 87 (86.1) | 0.174 | |
| Idade em anos | 60.6 \pm 12.4 | 62.9 \pm 12.4 | 59.4 \pm 12.0 | 61.2 \pm 13.0 | 0.184 | |
| Idade no Diagnóstico | 45.9 \pm 7.4 | 47.3 \pm 12.6 | 44.1 \pm 13.7 | 44.7 \pm 13.7 | 0.080 | |
| Tempo de Diagnóstico | 14.7 \pm 7.4 | 15.6 \pm 6.7 | 15.3 \pm 7.7 | 13.4 \pm 7.3 | 0.09 | |
| Positividade do FR | 267 (86.4) | 50 (90.9) | 127 (83.0) | 90 (89.1) | 0.214 | |
| Erosões | 273 (88.3) | 46 (83.6) | 138 (90.2) | 89 (88.1) | 0.428 | |
| Subluxação Atlanto-Axial | 32 (10.6) | 9 (16.4) | 17 (11.4) | 6 (6.1) | 0.128 | |
| Nódulos Reumatóides | 64 (21.2) | 15 (27.3) | 28 (18.8) | 21 (21.4) | 0.420 | |
| Manifestações Extra-Articulares | 83 (27.5) | 19 (34.5) | 39 (26.2) | 25 (25.5) | 0.428 | |
| DAS28 | 3.9 \pm 1.3 | 3.8 \pm 1.3 | 3.8 \pm 1.3 | 4.0 \pm 1.3 | 0.750 | |
| HAQ | 1.2 \pm 0.75 | 1.19 \pm 0.8 | 1.2 \pm 0.8 | 1.2 \pm 0.7 | 0.944 | |

Resultados

Apesar das diferentes percentagens de pacientes usando MTX no baseline e ao final do seguimento, não houve diferenças estatisticamente significativas [148 (78.7) vs. 157 (83.5); $p=0.292$]. A média de incremento da dose de MTX comparado ao baseline foi respectivamente 14.7 \pm 4.8 vs. 17.4 \pm 4.7 ($p<0.001$). Em análise multivariável, os modelos foram significativamente associados a mudanças no CDAI (R ajustado $2=0.467$; $p<0.001$) e mudanças no DAS28 (R_{ajustado} $=0.353$; $p<0.001$). O modelo DAS28 apontou os principais efeitos estatisticamente significativos do baseline do DAS28 (R_{2 semi parcial} $=0.261$; $p<0.001$), gênero (R_{2 semi parcial} $=0.034$; $p=0.003$) e a interação entre a homozigose da deleção para 14 pb e o uso do MTX (R_{2 semi-parcial} $=0.017$; $p=0.031$) como preditores independentes de resposta.

Tabela 2. Características clínicas de pacientes com AR antes e após estratégia terapêutica intensiva (14 meses). N=188.

| Características Clínicas | Visita 1 | Visita 4 | Valor P |
|--------------------------|------------------|------------------|---------|
| CDAI | 21.3 (12.0-30.2) | 12.8 (6.0-22.4) | <0.001* |
| DAS28 | 5.0 \pm 1.4 | 4.2 \pm 1.4 | <0.001* |
| Articulações Edemaciadas | 4.00 (1.0-8.0) | 2.00 (0.0-4.0) | <0.001* |
| Articulações Dolorosas | 8.00 (2.0-12.0) | 3.0 (1.0-9.0) | <0.001* |
| VSG | 26.0 (14.0-39.0) | 23.0 (12.0-40.8) | 0.218 |

Na análise estratificada pela presença de homozigose para a deleção, houve uma tendência para diferentes médias ajustadas da mudança no DAS28 discriminado pelo uso de MTX no subgrupo -/-14-bp HLA-G (-1.4 \pm 0.3 vs. -0.4 \pm 0.5; $p=0.071$), o que não foi observado entre outros genótipos (-1,1 \pm 0,2 vs. -1,3 \pm 0,4; $p=0.496$). Entre os 309 pacientes com AR (média de idade 60.6 \pm 12.4 anos), não foram observadas diferenças nas freqüências alélicas em relação às características clínicas, incluindo escores de atividade e funcionais. Também não foram observadas diferenças significativas nas freqüências genotípicas e alélicas entre pacientes com AR e controles. Na análise de resposta clínica, medianas e médias dos escores de atividade da doença melhoraram ao final do estudo (CDAI: 21.3 (12,0-30,2) vs. 12.8 (6,0-22,4), $p<0.001$; DAS28: 5.0 vs. 4.2, $p<0.001$; respectivamente).

Conclusão

A ocorrência de homozigose para deleção de 14 pb no gene HLA-G foi independentemente associada com melhor resposta ao MTX em uma coorte prospectiva de paciente com AR. Os achados trazem à luz um promissor marcador genético que precisa ser replicado em coortes independentes maiores. Estudos futuros são necessários para que se possa identificar perfis genéticos capazes de selecionar individualmente os pacientes mais propensos a respostas ótimas ao MTX.