

Espondilite Anquilosante em paciente HLA-B27 não reagente: relato de caso

Heloísa Cintra Ferreira¹; Bárbara Matias Ribeiro¹; Diego Oliveira Santos¹; Ellen Mota Pinheiro¹; Rafaela Barros da Silva¹; Angélica Lima Brandão Simões²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

2. Docente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica do espectro das espondiloartrites, caracterizada por dor lombar inflamatória, rigidez matinal e progressão para fusão das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral. Embora frequentemente associada ao antígeno HLA-B27, sua ausência não exclui o diagnóstico. O presente estudo tem por objetivo central relatar um caso de espondilite anquilosante em paciente HLA-B27 não reagente. Paciente sexo feminino, 20 anos, HLA-B27 não reagente, com quadro de dor lombar inflamatória há um ano, rigidez matinal de 40 minutos e episódios recorrentes de edema no joelho esquerdo. Exames laboratoriais evidenciaram elevação discreta de PCR e VHS, enquanto a ressonância magnética das sacroilíacas revelou erosões e edema ósseo subcondral compatíveis com artropatia inflamatória. A avaliação da atividade da doença pelo BASDAI (6,4) e ASDAS (3,7) indicou alta atividade inflamatória. O diagnóstico foi estabelecido com base nos critérios ASAS, destacando a relevância da avaliação clínica e de imagem em pacientes HLA-B27 negativos. O manejo incluiu AINEs, sulfassalazina, fisioterapia especializada e, devido à persistência dos sintomas e alta atividade da doença, terapia biológica com golimumabe. O caso ressalta a importância de abordagens diagnósticas amplas na EA, especialmente em mulheres e pacientes HLA-B27 negativos, considerando a heterogeneidade clínica e os fatores imunogenéticos alternativos, como polimorfismos em genes imunorreguladores e vias inflamatórias mediadas por TNF- α e IL-17. Além disso, evidencia o papel crucial da ressonância magnética na detecção precoce da sacroileite e na orientação terapêutica, prevenindo atrasos no diagnóstico que poderiam comprometer a qualidade de vida e o prognóstico funcional. Este relato contribui para a compreensão das formas atípicas da EA, reforçando a necessidade de abordagem individualizada, precocidade no diagnóstico e integração entre achados clínicos, laboratoriais e de imagem para um manejo eficaz da doença.

Palavras-chave:
Espondilite
Anquilosante.
Antígeno
HLA-B27.
Jovens.

INTRODUÇÃO

A espondiloartrite (EpA) constitui um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias crônicas que compartilham características clínicas, genéticas e radiográficas, incluindo a espondilite anquilosante (EA), a artrite psoriática, a artrite reativa, a espondiloartrite enteropática e suas diversas formas indiferenciadas¹. Dentro desse espectro, a EA representa a forma radiográfica clássica da espondiloartrite axial (EpA), caracterizada por inflamação persistente das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral, levando à fusão progressiva, dor crônica e perda funcional^{2,3}.

Em relação ao perfil epidemiológico, o início da EA ocorre tipicamente em adultos jovens, entre a segunda e a terceira décadas de vida, com predomínio masculino, embora pesquisas demonstrem um equilíbrio maior entre os sexos^{4,5}. Apesar disso, em mulheres, a doença tende a se manifestar de forma mais insidiosa, com maior envolvimento periférico, dor difusa, atividade inflamatória persistente, menor dano radiográfico precoce e atraso diagnóstico, em comparação aos homens. Essa diferença de apresentação clínica pode contribuir para o subdiagnóstico e para a piora da qualidade de vida nas pacientes do sexo feminino^{1,2}.

No contexto do diagnóstico, a ressonância magnética (RM) tem papel central na detecção precoce da sacroileíte, uma vez que identifica sinais inflamatórios, como edema de medula óssea, entesite e erosões, mesmo antes das alterações estruturais visíveis em radiografias convencionais. Por isso, a RM das articulações sacroilíacas é considerada um marco no diagnóstico de pacientes com suspeita clínica, sobretudo quando outros exames laboratoriais são inconclusivos^{1,5}.

Além dos aspectos clínicos e de imagem, os fatores genéticos também exercem influência significativa na fisiopatologia da EA. A associação entre a doença e o antígeno leucocitário humano HLA-B27 é amplamente estabelecida. Desde sua descoberta em 1973, o HLA-B27 se consolidou como importante marcador diagnóstico e prognóstico, presente em cerca de 90 a 95% dos pacientes caucasianos com EA e em 65 a 70% dos brasileiros^{2,5}. Ademais, a positividade para o HLA-B27 está relacionada à maior gravidade clínica, pior prognóstico funcional e maior risco de manifestações extra-articulares, como uveíte anterior e doença inflamatória intestinal^{2,5}.

Entretanto, apesar de sua forte associação, a presença do HLA-B27 não é condição obrigatória para o diagnóstico. Casos HLA-B27 não reagentes são relatados, ainda que em menor proporção, ressaltando a importância da avaliação clínica detalhada e do uso da RM como ferramenta diagnóstica essencial. Esse subgrupo de pacientes desafia os critérios tradicionais de classificação, ampliando a discussão sobre os mecanismos patogênicos da doença e a necessidade de abordagens diagnósticas individualizadas^{1,4}.

Portanto, o presente relato de caso, reveste-se de importância clínica e científica. Ele reforça que a ausência do marcador genético não exclui a doença, destaca as particularidades da apresentação feminina da EA e evidencia a relevância da RM como método diagnóstico precoce e

decisivo, contribuindo para um manejo mais preciso e evitando atrasos que poderiam comprometer a evolução clínica e a qualidade de vida da paciente.

Assim, o objetivo central do estudo foi relatar um caso de espondilite anquilosante em paciente HLA-B27 não reagente.

DESCRÍÇÃO DO CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 20 anos, natural e residente em Goiânia-GO, previamente hígida, procurou atendimento reumatológico devido à dor lombar inflamatória com início há cerca de 1 ano. O quadro era caracterizado por dor de predomínio ao amanhecer, com piora durante o repouso e melhora parcial com a movimentação. Relatava rigidez matinal prolongada com duração de 40 minutos e resposta apenas transitória ao uso intermitente de azatioprina – 50 mg – ao longo de 3 anos.

Nega história familiar de espondiloartrite e psoríase, porém o primo de primeiro grau relata doença de Crohn. Não havia relato de manifestações extra-articulares como uveíte, artrite periférica ou dactilite.

Para o estabelecimento do diagnóstico, foram utilizados os critérios do *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS), os quais consideram a presença de lombalgia de caráter inflamatório por, no mínimo, três meses, sacroileíte evidenciada por exames de imagem e pelo menos uma característica clínica de espondiloartrite, além da positividade para o antígeno HLA-B27 associada a duas ou mais características de espondiloartrite. Na aplicação desses critérios, observou-se resposta positiva para os dois primeiros parâmetros e negativa para o último. Assim sendo, foi estabelecido o diagnóstico de espondilite anquilosante, com resultado HLA-B27 não reagente.

Foi aplicado a Índice *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) - índice de avaliação da atividade da doença, que utiliza dados subjetivos (dor, rigidez matinal, avaliação global do paciente) e objetivos (proteína C-reativa ou velocidade de hemossedimentação). Obteve pontuação de 3,7, indicando atividade de doença muito alta (VR: > 3,5).

Além disso, também foi aplicado o Índice *Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index* (BASDAI) - índice usado para avaliar a atividade da doença em pacientes com Espondilite Anquilosante, calculado com base em seis perguntas sobre fadiga ou cansaço; dor no pescoço, nas costas e no quadril; dor e edema em outras articulações; grau de desconforto ao toque em regiões doloridas; rigidez matinal; duração da rigidez matinal. Obteve pontuação de 6,4, sendo que essa escala vai de 0 a 10 pontos.

Durante o exame físico, foram avaliadas as articulações das mãos, tornozelos e joelhos. À inspeção, não foram observadas deformidades ou alterações significativas nas articulações das mãos. Os tornozelos foram comparados lado a lado, sem diferença aparente de volume ou alinhamento. No exame do joelho esquerdo, observou-se leve aumento de volume articular, porém sem hiperemia ou

aumento da temperatura local. Segundo relato da paciente, o joelho apresentava episódios recorrentes de inchaço. Não foram identificadas outras alterações articulares relevantes no momento do exame.

Exames laboratoriais demonstraram velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada 42 mm/h (VR: até 19 mm/h) e proteína C-reativa (PCR) discretamente aumentada 9 mg/L (VR: < 5 mg/L). O exame de tipagem genética para HLA-B27 apresentou resultado não reagente.

A ressonância magnética das articulações sacroilíacas (Figura 1 e 2) evidenciou edema medular, indicando inflamação ativa nos ossos dessas articulações, compatível com atividade da espondilite anquilosante. Além disso, a ressonância magnética do joelho esquerdo (Figura 3 e 4) revelou espessamento sinovial e derrame articular, achados que reforçam a presença de processo inflamatório ativo, sugerindo artrite periférica associada à doença.

A paciente iniciou tratamento com anti-inflamatório não esteroidal (AINE) para controle da dor – dipirona 1g/dia –, além de drogas antirreumáticas modificadoras do envelhecimento (DMARDs) – sulfassalazina 2g/dia – para controle da doença. Além disso, foi encaminhada para fisioterapia especializada, com foco em exercícios de alongamento da cadeia posterior, fortalecimento muscular e preservação da mobilidade da coluna. Foram também solicitados exames de imagem para acompanhamento da doença nas articulações sacroilíacas e no joelho esquerdo, conforme citado anteriormente. Após 6 meses de seguimento, apresentou melhora parcial dos sintomas, porém manutenção de rigidez matinal leve. Considerando a idade precoce de início e o risco de progressão estrutural, foi iniciada terapia imunobiológica com golimumabe 50 mg/mês, via subcutânea, mantido acompanhamento trimestral, com programação de reavaliação clínica e laboratorial.

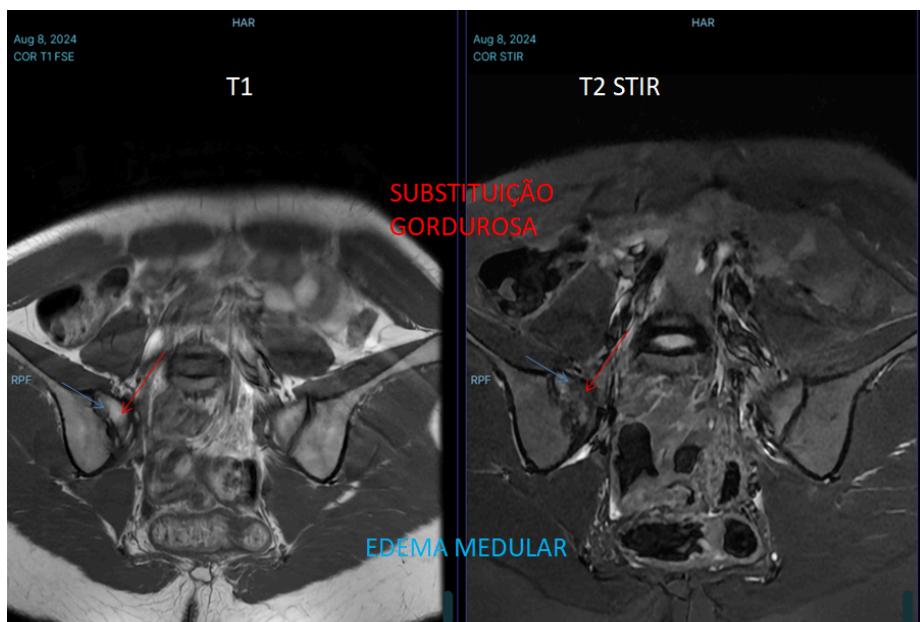


Figura 1 - Ressonância magnética das articulações sacroilíacas - edema medular.

Fonte: arquivo pessoal - AP. Goiânia, 2024.

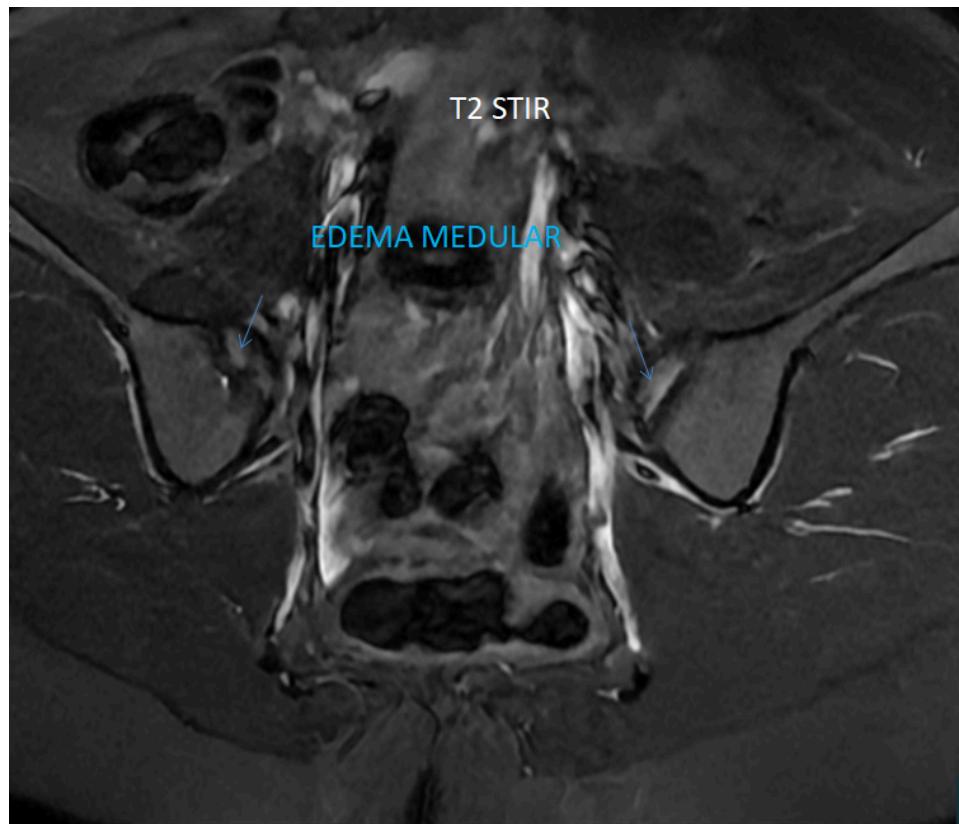


Figura 2 - Ressonância magnética das articulações sacroilíacas - edema medular.

Fonte: arquivo pessoal - AP. Goiânia, 2024.

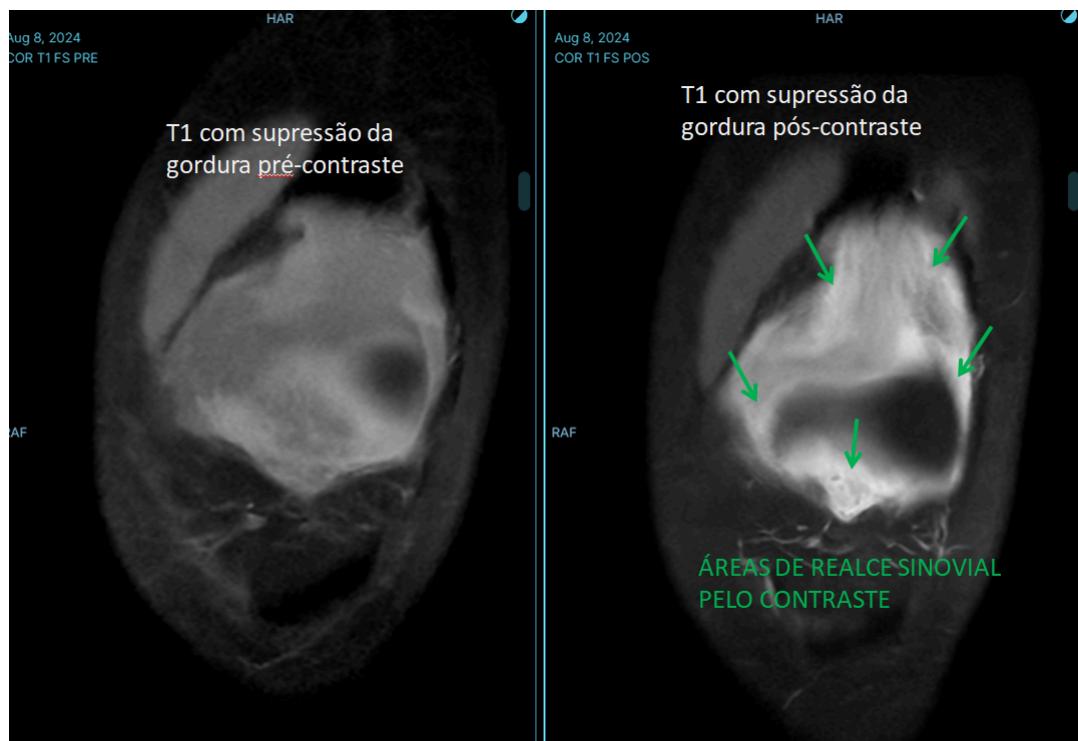


Figura 3 - Ressonância magnética do joelho esquerdo - espessamento sinovial.

Fonte: arquivo pessoal - AP. Goiânia, 2024.

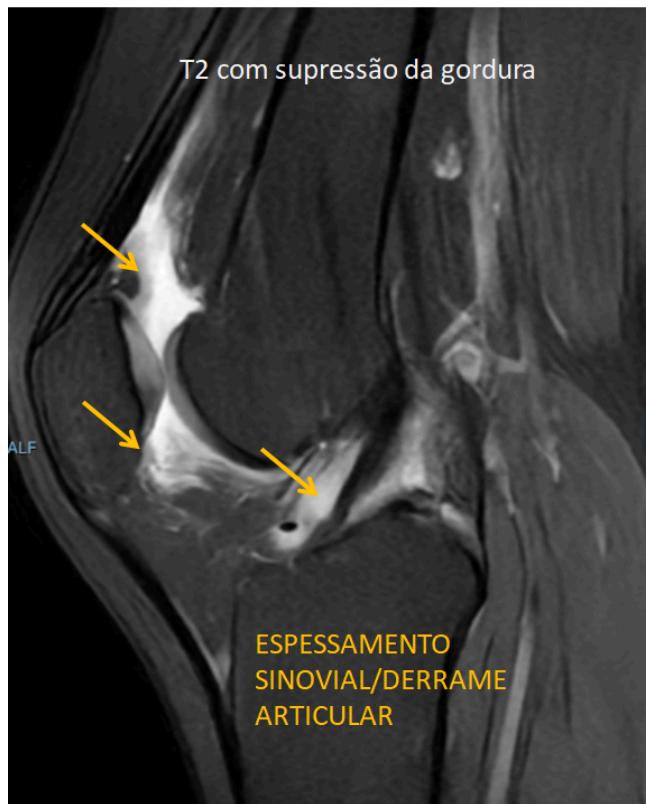


Figura 4 - Ressonância magnética do joelho esquerdo - espessamento sinovial e derrame articular.

Fonte: arquivo pessoal - AP. Goiânia, 2024.

ASPECTOS ÉTICOS

O presente relato será apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todo o material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, em cumprimento aos princípios éticos e legais estabelecidos na Resolução 466/2012 e na Carta Circular 166/2018.

O principal risco do relato é a quebra de sigilo, que será minimizado com o anonimato dos dados coletados. Ademais, os prontuários serão transcritos e armazenados juntamente ao banco de dados da equipe de pesquisa, onde somente os pesquisadores terão acesso.

Os benefícios diretos e indiretos relacionados com a colaboração da paciente nesta pesquisa são de discutir a espondilite anquilosante HLA-B27 não reagente e auxiliar a comunidade científica, além de contribuir para o esclarecimento de possíveis dúvidas que possam surgir diante do caso, e descrever a conduta tomada após o diagnóstico de espondilite anquilosante HLA-B27 não reagente.

Os dados coletados serão destinados para o desenvolvimento de um relato de caso que posteriormente será apresentado na 29ª Mostra de Saúde da UniEVANGÉLICA e publicado em revistas científicas da área, periódicos ou cadernos de resumos.

DISCUSSÃO

A EA é uma doença inflamatória autoimune crônica caracterizada por dor lombar de padrão inflamatório e rigidez progressiva, geralmente associada ao antígeno HLA-B27, presente em cerca de 90% dos casos. Entretanto, a paciente descrita neste relato apresenta características atípicas, pois é do sexo feminino, possui 20 anos e apresenta HLA-B27 não reagente, o que confere relevância clínica e científica à singularidade do caso⁵.

Embora o HLA-B27 seja considerado o principal fator genético associado à EA, sua ausência não exclui o diagnóstico, uma vez que o processo patogênico pode envolver múltiplos genes e vias imunológicas alternativas⁶. Estudos apontam que o sistema HLA é altamente polimórfico e que existem diferentes subalelos de HLA-B27, nem todos relacionados à doença. Essa diversidade genética, somada à influência de fatores ambientais e imunológicos, pode explicar a ocorrência de EA em indivíduos HLA-B27 negativos⁵.

Entre os possíveis mecanismos alternativos, destaca-se a participação de outros alelos do complexo principal de histocompatibilidade. Há evidências de que alelos como HLA-B13 e HLA-B37 compartilham propriedades estruturais semelhantes ao HLA-B27, especialmente em seus sítios de ligação peptídica e no epítopo Bw4, promovendo reatividade cruzada de linfócitos T e desregulação das células *Natural Killer* (NK) — processos que favorecem o desenvolvimento da inflamação axial mesmo na ausência do HLA-B27⁷.

Além das variações genéticas *Major Histocompatibility Complex* (MHC), polimorfismos em genes imunorregulatórios também podem contribuir para a susceptibilidade à EA. Polimorfismos em Cluster de Diferenciação 28 (CD28) e Antígeno 4 de Linfócito T Citolítico (CTLA4), relacionados à ativação e à inibição de linfócitos T, respectivamente, estão associados ao aumento do risco da doença, tanto em indivíduos HLA-B27 positivos quanto negativos. Alterações nesses pontos de controle da resposta imune levam à ativação persistente dos linfócitos T e à manutenção da inflamação crônica, demonstrando que a desregulação imunológica pode ocorrer independentemente da presença do HLA-B27⁸.

Outro aspecto relevante é o papel das citocinas pró-inflamatórias, especialmente Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) e Interleucina 17 (IL-17), na perpetuação da inflamação articular. O estudo demonstra que níveis elevados de TNF- α correlacionam-se com maior atividade clínica da doença (BASDAI ≥ 4), independentemente do status HLA-B27, o que justifica a boa resposta de pacientes HLA-B27 negativos ao tratamento com agentes anti-TNF, como o golimumabe. Além disso, a ativação do eixo IL-23/IL-17 reforça o caráter multifatorial da inflamação axial e evidencia a importância das vias de citocinas na manutenção da resposta imune patológica^{5,9}.

O uso de Golimumabe (50 mg/mês) se justificou pelos valores elevados obtidos no índice BASDAI (> 4) e a falha terapêutica no uso de AINEs e DMARDs por tempo prolongado, que são critérios

da terapia convencional a serem considerados para a escolha desta conduta terapêutica, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Espondilite Anquilosante – Ministério da Saúde (2025). Além disso, em comparação com outros anti-TNFs (como infliximabe, adalimumabe e etanercepte), o golimumabe apresenta eficácia comprovada em estudos clínicos, como o GO-RAISE trial, que demonstrou melhora significativa nos índices de atividade da doença – BASDAI e ASAS – e nos marcadores laboratoriais inflamatórios – PCR e VHS –, com boa tolerabilidade e posologia mensal, o que favorece a adesão terapêutica do paciente¹⁰.

Sob o ponto de vista epidemiológico, a EA acomete predominantemente homens jovens, com pico de incidência entre 20 e 30 anos. O fato de a paciente em questão ser uma mulher de 20 anos ressalta a atipicidade do caso, já que o sexo feminino apresenta manifestações clínicas mais brandas e progressão radiográfica mais lenta, o que contribui para o diagnóstico tardio e possível subnotificação de casos em mulheres⁷.

Assim, a combinação de fatores genéticos não clássicos, como polimorfismos imunorregulatórios e vias inflamatórias mediadas por TNF- α e IL-17, mostra-se suficiente para desencadear o processo inflamatório axial característico da EA, justificando a manifestação clínica observada nesta paciente, mesmo sendo HLA-B27 não reagente^{6,7,8,9}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente relato evidencia a importância de uma abordagem diagnóstica ampla na EA, especialmente em casos que fogem ao perfil clássico da doença. O relato apresentado da paciente HLA-B27 não reagente reforça que a ausência desse marcador genético não exclui o diagnóstico, sendo fundamental a integração entre achados clínicos, laboratoriais e de imagem para a confirmação da doença. A ressonância magnética, nesse contexto, mostrou-se essencial para a identificação precoce da sacroileite e para a condução terapêutica adequada.

Além disso, o caso destaca as particularidades da manifestação feminina da espondilite anquilosante, frequentemente associada a sintomas menos específicos e atraso no diagnóstico, o que pode comprometer a qualidade de vida e o prognóstico funcional. A resposta satisfatória ao tratamento com anti-inflamatórios e à terapia biológica reforça a relevância de uma abordagem individualizada, centrada na precocidade do diagnóstico e na adequação terapêutica.

Por fim, este estudo contribui para a ampliação do conhecimento sobre as formas atípicas da espondilite anquilosante, evidenciando a necessidade de se reconhecer os mecanismos imunogenéticos alternativos e a heterogeneidade clínica da doença. Dessa forma, enfatiza-se o papel desse relato de caso como ferramenta essencial para aprimorar o raciocínio clínico e promover o avanço científico no campo das doenças reumatológicas.

REFERÊNCIAS

- ¹ANGELI, Ricardo et al. Comparative study of two laboratory techniques for the detection of HLA-B27 in patients with axial spondyloarthritis: a cross-sectional analysis. **Advances in Rheumatology**, 64, 42, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-024-00383-x>.
- ²PEREIRA, Gabriel et al. Sacroiliac and spine imaging in spondyloarthritis: Does phenotype or sex matter? **Advances in Rheumatology**, 64, 68, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-024-00411-w>.
- ³GOKTEN, Dilara et al. Low Frequency of HLA-B27 in Ankylosing Spondylitis Patients from Turkey: insights from the Thrace Region. **Medical Science Monitor**, 31:e948449, 2025. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.948449>.
- ⁴FRANCO, Mariana et al. Espondilite anquilosante: do diagnóstico ao tratamento. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação – REASE**, v. 10, n. 10, p. 2174–2181, 2024. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v10i10.16181>.
- ⁵LARA-ARMI, Fernanda et al. TNF-alpha and IL-17 cytokine levels in Brazilian patients with ankylosing spondylitis after anti-TNF therapy. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 59, e22746, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902023e22746>.
- ⁶ALTAF, Hamza et al. Decoding human leukocyte antigen B27; its active alleles in Ankylosing Spondylitis and computational insights of potential inhibitors: HLA-B27 in AS; its variants and inhibitors. **Science Direct - Human Immunology**, v. 86, i. 3, p. 111303, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2025.111303>.
- ⁷NAGIT, Ruxandra-Elena et al. Expanding the Genetic Framework: Insights into Non-HLA-B27 Contributions to Axial Spondylarthritis. **Medicina - Autoimmune Diseases: Advances and Challenges (MDPI)**, 61 (5), 793, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina61050793>.
- ⁸YU, Kuang-Hui et al. CD28 and CTLA4 polymorphisms associated with ankylosing spondylitis: a study in the context of HLA-B27. **BMC Immunology**, 26, 38, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-025-00720-9>.
- ⁹LARA-ARMI, Fernanda et al. Optimization of HLA*B27 ALLELE Genotyping by PCR-SSP. **Science Direct - Clinics**, v. 75, e1840, 2020. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1840>.
- ¹⁰BRASIL, Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório preliminar: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondiloartrite Axial – Consulta Pública nº 13/2025. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2025.