MESAS REDONDAS EM REUMATOLOGIA

MESAS REDONDAS EM REUMATOLOGIA

ARTRITE REUMATÓIDE

DIA 8 DE ABRIL, 2010

THE SPANISH REGISTRY BIOBADASER

Juan J Gomez-Reino
Hospital Clínico Universitario, Santiago, Spain

The Spanish registry of biologics BIOBADASER was launched in February 2001. Up to 2007, it included patients with rheumatic conditions treated with biologics from 100 hospitals around Spain. Initial BIOBADASER goals were active surveillance of safety of biologics in patients with rheumatic diseases, identification of adverse events, estimation of risks of adverse events and analysis of retention rates. Main characteristics of the registry were: a) it registered around 60% of all patients with rheumatic diseases treated with biologics in Spain; b) participation was encouraged but not compensated; c) It was audited by the Research Unit of the Spanish Society of Rheumatology, weekly on-line and once a year on site; d) it did not collect data on efficacy; and e) it was supported by the SER and funded by the Spanish Medicines Agency. From staring to October 2006, BIOBADASER included over 6000 patients. In October 2006, the steering committee based on the large volume of information already collected decided to stop further registration of patients. Instead, the new registry BIOBADASER2 was launched to improve the consistency of data collection and gather information on new biologics. Main goals of BIOBADASER and BIOBADASER2.0 are alike. At variance, BIOBADASER2.0 keeps information from old patients and registers new patients from 14 University Hospital only. These hospitals have high quality data that is extensively audited every year. Also, BIOBADASER2.0 is supported by Abbott, Bristol Meyers Squibb, Roche, Schering Plough and Wyeth in addition to the SER and the Spanish Medicines Agency. Up to December 2009, the registry included 5493 patients treated with TNF antagonists, rituximab, abatacept and tocilizumab. Main lessons learned from both BIOBADASER and BIOBADASER2.0 include: a) full definition of safety profile of biologics in "real life" and identification of risk factors; b) explore the impact of biologics on patients survival; c) investigate the impact of recommendations on the risk of active tuberculosis ; d) evaluate and compare retention rates of the different biologics

AVANÇOS TERAPÊUTICOS

DIA 8 DE ABRIL, 2010

IMMUNOGENICITY OF TNF INHIBITORS

Lucien Aarden
Sanquin Research and University of Amsterdam, The Netherlands

Treatment of RA patients with TNF inhibitors represents a revolution in the therapy. However, depending on the drug, a considerable number of patients develop anti-drug antibodies (ADA). ADA's are directed against the idiotype of the monoclonal antibodies and more then 90 % of the ADA's interfere with TNF binding. Moreover they increase the clearance rate of the drug leaving the patient without active drug. As to be expected development of ADA's is strongly correlated with clinical non-responsiveness. Moreover, in clinical non-responders, the presence or absence of ADA's will influence decisions on dose increase or the choice of the next biological. We showed that frequent monitoring of ADA status will enhance the efficacy of the therapy and should be part of clinical practice.

ABORDAGEM CIRÚRGICA DO OMBRO DEGENERATIVO

António Cartucho
Consultor de Ortopedia e Traumatologia; Coordenador do Núcleo de Cirurgia do Ombro do Hospital Cuf Descobertas

A abordagem cirúrgica do ombro degenerativo veio beneficiar muito com a introdução das técnicas artroscópicas nesta articulação. Nas doenças reumáticas sistémicas e nas artropatias microcristalinas a artroscopia permite não só uma abordagem das

lesões da cartilagem mas também a execução de biopsias dirigidas da sinovial e colheita de liquido sinovial.

Nas alterações da cartilagem as técnicas clássicas de abrasão, coablação, microfracturas e mosaicoplastia apenas dão resultados satisfatórios em cerca de 50 % dos doentes muito provavelmente por promoverem a substituição da cartilagem hialina por fibrocartilagem. As novas técnicas de auto/haloenxerto com plasma enriquecido, cultura de condrocitos e enxerto osteocondral têm capacidade para cobrir defeitos mais significativos com cartilagem hialina. Em estadios mais avançados a artroplastia clássica e as artroplastias invertidas , usadas na artropatia da coifa têm bons resultados funcionais.

OSTEOPOROSE

DIA 8 DE ABRIL, 2010

TERAPÊUTICA DA OSTEOPOROSE

Viviana Tavares
Assistente Graduada Reumatologia
Serviço de Reumatologia – Hospital Garcia de Orta, Almada

A osteoporose é uma doença que se caracteriza por uma diminuição da resistência óssea, sendo a sua principal consequência clínica a fractura óssea.

O principal objectivo da abordagem da osteoporose é prevenir fracturas, sendo fundamental a identificação dos doentes com elevado risco de fractura, que vão beneficiar mais com as intervenções farmacológicas. A recente introdução da ferramenta de avaliação de risco fracturário da OMS – FRAX pode contribuir para uma melhor identificação destes doentes nos cuidados de saúde primários, embora sejam ainda necessárias algumas clarificações sobre a sua utilização na população portuguesa.

Existem actualmente vários fármacos com eficácia demonstrada no aumento da densidade mineral óssea e na redução do risco de fractura, tanto a nível vertebral como não vertebral. A maioria destes fármacos são inibidores da reabsorção óssea (bifosfonatos, raloxifeno, ranelato de estrôncio, cálcio, vitamina D, calcitonina) mas existem também fármacos que actuam a nível da estimulação da formação, como os análogos da paratormona (teriparatida e PTH -184).

A escolha do fármaco mais adequado em cada situação clínica deverá ter em conta as características do doente, os resultados dos ensaios clínicos quanto à eficácia e segurança dos vários fármacos, o custo e a disponibilidade das terapêuticas.

Apesar das variadas opções terapêuticas, e em parte devido a inexistência de estudos comparativos entre fármacos tendo como *endpoint* primário a redução de fracturas, algumas questões continuam ainda por responder, como qual a melhor estratégia para melhorar a adesão à terapêutica, por quanto tempo manter a terapêutica e qual a opção a tomar em caso de falência terapêutica.

A utilização de terapêutica combinada ou sequencial com anti-reabsortivos e análogos da PTH afigura-se uma abordagem interessante, de acordo com trabalhos recentes. Por último, novos fármacos biotecnológicos estão em fase adiantada de investigação, como o denosumab, anticorpo monoclonal anti-RANKL , com eficácia anti-fracturária já comprovada.

O PAPEL DAS CITOCINAS NA REMODELAÇÃO ÓSSEA

Helena Canhão, Joana Lopes, Inês Perpétuo, Ana Rodrigues, João Eurico Fonseca
Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa

O conhecimento da biologia, metabolismo e fisiologia do osso, a par com os avanços na fisiopatologia das doenças ósseas metabólicas têm sido marcantes nos últimos 10 anos.

Há cerca de 5 anos surgiu um novo conceito – osteoimunologia, que estuda a relação entre o sistema imune, a inflamação e o osso.

Esta tem sido uma das linhas de investigação do nosso laboratório.

O objectivo desta comunicação é apresentar alguns conceitos na área da osteoimunologia, a contribuição das citocinas na remodelação fisiológica do osso e o papel da inflamação como causa de patologia óssea.

O sistema RANK-RANKL-OPG é actualmente considerado crucial no controlo da osteoclastogenese. A produção de RANKL pelos osteoblastos e por células imunes activadas estimula a proliferação e activação dos osteoclastos e seus precursores, tendo um efeito estimulador da reabsorção óssea. Por outro lado, estas células têm a capacidade de produzir OPG, que funciona como um bloqueador da activação RANKL-RANK.

Outras citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, IL-17 e TNF causam também um estímulo osteoclastogénico e aumento da reabsorção óssea.

Mais recentemente têm sido descritos mediadores celulares que influenciam os osteoblastos e a via da formação óssea.

A via do Wnt estimula a diferenciação dos osteoblastos. Mediadores como o DKK1 e a SOST (esclerostina) inibem a via do Wnt, tendo um efeito inibidor da formação óssea.

A osteoimunoendocrinologia é outra área em profundo desenvolvimento e investigação. Hormonas como a leptina e outras adiponectinas permitem estabelecer interrelações entre adipoblastos e osteoblastos e entre o sistema adiposo e a formação óssea. O PPAR gamma parece exercer um papel fundamental na diferenciação dos fibroblastos para adipoblastos (em detrimento dos osteoblastos).

No nosso laboratório já demonstrámos que a relação RANKL/OPG está aumentada no soro, liquido sinovial e membrana sinovial dos doentes com artrite reumatóide e que se correlaciona com a existência de erosões. Da mesma forma a IL-1, IL-6, IL-17 e TNF estão aumentadas nos doentes reumatoides. Recentemente estudámos a influência de diversas terapêuticas (corticoides, MTX, anti-TNF e tocilizumab) no comportamento dos osteoclastos de doentes reumatoides e a influência destas terapêuticas nas citocinas circulantes, tendo observado uma diminuição da razão RANKL/OPG nos doentes tratados com anti-TNF e tocilizumab, quando comparados com doentes sob MTX e corticoides, independentemente da actividade da doença.

O conhecimento e a caracterização de citocinas e mediadores celulares e das suas interrelações com as células ósseas permitirá no futuro o desenvolvimento de novos alvos e de novas terapêuticas.

OSTEOARTROSE

DIA 9 DE ABRIL, 2010

CLASSIFICAÇÃO DA OSTEOARTROSE

Gabriel Herrero-Beaumont
Bone and Joint Research Unit, Service of Rheumatology, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid

Actualmente clasificamos la artrosis en primaria y secundaria atendiendo a la existencia o no de un factor etiológico relevante. A su vez, existen una multitud de factores de riesgo difíciles de encuadrar en estas dos categorías. Además, la artrosis se complejiza por su carácter mecánico. Realmente constituye la enfermedad biológico – mecánica por excelencia y en su patogenia están presentes continuamente ambos pilares, así como la compleja interrelación entre ambos. Por otro lado, en los últimos años se ha generado una enorme cantidad de nuevos conocimientos en la bioquímica y biología molecular del cartílago, hueso subcondral, membrana sinovial y otros tejidos que participan en el funcionamiento articular y, también, en el proceso degenerativo asociado a la artrosis. También se han publicado notables estudios clínicos, especialmente aquellos que han utilizado nuevas técnicas de imagen, que nos han proporcionado una información adicional de gran valor.

Todo lo cual nos ha llevado a plantear una nueva clasificación de la enfermedad que pudiera mejorar la actual, y que ha partido con la intención de satisfacer las siguientes aspiraciones:

Mejorar la homogeneidad de las poblaciones a tratar y la selección de enfermos para ensayos clínicos.

Ayudar a definir mejor el papel exacto de los factores de riesgo, sobre todo la obesidad y la sobrecarga mecánica.

Permitir aclarar la diferencia entre artrosis primaria y secundaria.

Hemos hecho una revision profunda de la literatura mediante el Medline y PubMed con los trabajos publicados desde 1952 hasta 2008. Utilizamos las siguientes entradas de búsqueda: genetic alterations, heritability, estrogen, menopause, y aging solas o en diversas combinaciones con joint, cartilage, subchondral bone, synovium, ligaments, muscle, tendons, osteoarthritis y osteoporosis.

Numerosos estudios muestran que las alteraciones genéticas, el déficit estrogénico relacionado con la menopausia y el envejecimiento juegan un papel decisivo en los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Por este motivo proponemos clasificar la artrosis primaria en tres grupos. Grupo I: artrosis determinada genéticamente. Grupo II: artrosis asociada a la depleción estrogénica. Grupo III: artrosis de la senescencia.

Los tres grupos propuestos exhiben un perfil etiológico, clínico y terapéutico diferente con entidad clínica suficiente como para suprimir el término artrosis primaria y aplicar uno de los tres descritos.

MEDICINA REGENERATIVA E CARTILAGEM; COMO?

João Salgueiro
Chefe de Serviço de Ortopedia do Hospital Egas Moniz, Lisboa.
Fundador e Coordenador do Grupo de Estudo da Cartilagem, Prevenção e Tratamento da Artrose – G.E.C.A. – SPOT; Ex Consultor do Instituto Português de Reumatologia, Lisboa; Ex Especialista do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa

O principal objectivo da medicina regenerativa é substituir tecidos ou parte de órgãos sem função, ou mesmo partes do corpo, por estruturas sãs, idênticas ás nativas, com função normal.

O transplante de órgãos e tecidos é bem conhecido. O autotransplante é o mais eficaz, nomeadamente pela total biocompatibilidade, mas o mais comum apesar das suas limitações e complicações é o alotransplante que requer dadores compatíveis vivos ou de cadáver.

Assim os cientistas, iniciaram a construção de tecidos e órgãos artificiais criando uma nova área, a engenharia de tecidos. O produto final deste processo autologo, o tecido artificial ou enxerto de engenharia de tecido é preparado pela combinação da cultura de células com o material de matriz, *in vivo* ou *in vitro*. O enxerto preparado *in vitro* fica pronto para transplante imediato ou após incubação adicional. O processamento *in vivo* consiste na implantação do material de matriz seguido pela cultura de células residentes.

A comemoração recente, do centenário da 1ª publicação sobre cultura de células, da autoria de Ross Harrison e a sua repercussão, reflete o quão importante esta problemática é para a comunidade científica internacional.

No que respeita às lesões focais da cartilagem, a cultura autologa de condrocitos e o transplante em meio líquido, foi iniciada na Suécia em 1987 por Brittberg e Peterson que publicaram os primeiros resultados em 1994. Esta técnica hoje conhecida como de primeira geração, pela morbilidade que proporcionou, deu origem à segunda geração da cultura autologa de condrocitos usando a tecnologia inerente à engenharia de tecidos, na qual são combinados com uma matriz tridimensional. Enquanto os condrocitos em cultura de monocamada (bi dimensional) alteram o seu fenotipo e se desdiferenciam, o uso da matriz tridimensional mantem o fenotipo dos condrocitos.

O aumento da frequência das lesões focais da cartilagem em idades cada vez mais jovens e a não regeneração das mesmas, justificam a utilização da evolução dos meios de diagnóstico actuais e o tratamento criterioso, considerando o transplante da cultura autologa de condrocitos em meio sólido uma opção terapêutica com vantagens, baseada no conceito da medicina regenerativa, tendo em vista a prevenção da artrose. São apresentados resultados da experiência com o transplante da cultura autologa de condrocitos que iniciámos em 2006.

ESPONDILARTRITES

DIA 9 DE ABRIL, 2010

GENES MHC E NÃO-MHC: QUE IMPACTO NA SUSCEPTIBILIDADE, NA CLÍNICA E TERAPÊUTICA DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE?

F.M. Pimentel-Santos
Serviço de Reumatologia. Centro Hospitalar Lisboa-Ocidental

A Espondilite Anquilosante (EA), a mais comum das espondiloartrites sero-negativas, tem um fundo genético bem conhecido. A sua associação ao HLA-B27 é conhecida desde a década de 70 mas os mecanismos fisiopatológicos subjacentes continuam a ser desconhecidos. O recente desenvolvimento dos *genome-wide association studies* revolucionaram a investigação nesta área. Foi assim possível comprovar que vários genes ou regiões cromossómicas, incluindo outros *loci,* do complexo major de histocompatibilidade (MHC) e não-MHC, estavam envolvidos na doença. Está definitivamente comprovada a associação do MHC, IL23R, ERAP1, 2p15 e 21q22. Existe também evidência de que genes como IL1R2, ANTXR2, TNFSF15, TNFR1 e uma região do cromossoma 16q que inclui o gene TRADD estejam associados à doença.

Comprovou-se haver uma forte sobreposição entre a EA, a Doença de Crohn e a Artrite Psoriática em termos genéticos embora se tenha também documentado diferenças nos genes envolvidos o que poderá explicar as diferentes apresentações. Parece no entanto, haver envolvimento de vários genes associados à diferenciação/activação dos linfócitos Th17 o que aponta para a sua relevância na patogénese destas doenças.

Os estudos de expressão génica, de proteómica e de epigenética poderão vir a constituir de forma complementar uma fonte importante de informação. Começam a surgir os primeiros resultados

mostrando um enorme potencial para uma melhoria dos métodos de diagnóstico e de avaliação do prognóstico destas doenças. Abrem paralelamente novas caminhos para o estudo da sua patogénese e a possibilidade de novas abordagens terapêuticas.

GENETICS OF SPONDYLOARTHRITIS: LESSONS FROM FAMILY STUDIES

Maxime Breban
Paris, France, on behalf of "Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthrites" (GFEGS)

Spondyloarthritis (SpA) is a frequent complex disorder, with a trend to familial aggregation. The importance of genetic factors underlying disease predisposition can be estimated by the recurrence rate of SpA in first degree relatives of patients, which is 40-times greater than the prevalence of disease in the general population. The highest part of the genetic risk is attributable to the MHC region, which contains the first genetic factor identified as associated with SpA, i.e. HLA-B27. However, roughly half of the genetic risk is expected to be due to non-MHC genes, most of which remain largely unknown.

Having collected a large number of families with mutiple cases of SpA, our group has recently performed genome-wide linkage studies, allowing to identify several *loci* linked to SpA besides MHC. The first of this *loci* was identified in 2004 on chromosome 9q31-34 and was named **SPA2**, since it was the second to be replicated after the MHC (**SPA1**). Further studies of this *locus* allowed us to identify a 6-SNPs haplotype significantly associated with SpA near to the *TNFSF15* gene. Other significantly linked *loci* were more recently located on chromosome 6p11-q11, 13q13 and Xqter.

Identifying predisposing genetic factors should help to clarify the pathogenesis of SpA, and would also allow to improve diagnostic possibilities.

REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA

DIA 9 DE ABRIL 2010

SÍNDROMES AUTO-INFLAMATÓRIAS

J. A. Melo Gomes,[1] Sónia Melo Gomes,[2] Marta Conde[3]
1. Reumatologista. Assistente Graduado de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia. Responsável pela consulta de Reumatologia Infantil, do Adolescente e do Adulto jovem do IPR, Lisboa.
2. Interna do Internato Complementar de Pediatria do Centro Hospitalar das Caldas da Raínha.
3. Assistente Hospitalar de Pediatria do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa.

As síndromes auto-inflamatórias são constituídas por um grupo heterogéneo de patologias isoladas e caracterizadas ao longo dos últimos 15 anos, graças aos avanços marcados no conhecimento do genoma humano e ao desenvolvimento de técnicas laboratoriais que permitiram identificar, de forma segura e reprodutível, os genes responsáveis pelas várias doenças incluídas sob esta designação comum.

Em todas estas doenças e síndromes existem episódios recorrentes de febre e inflamação, localizada ou sistémica, sem o envolvimento de agentes infecciosos ou quaisquer tipo de mecanismos auto-imunes.

Nesta comunicação, além da elaboração de uma classificação possível das síndromes auto-inflamatórias, dedicaremos especial atenção às síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), que podem constituir importante causa de diagnóstico diferencial com a forma sistémica de AIJ, com a qual partilham numerosas características clínicas comuns.

TREATMENT OF AUTO-INFLAMMATORY SYNDROMES

Marco Gattorno
UO Pediatrai II and Department of Pediatrics,
"G. Gaslini" Institute and University of Genoa, Italy

Under the term of monogenic autoinflammatory syndromes are gathered a number of different conditions secondary to mutations of genes coding for proteins that play a pivotal role in the regulation of the inflammatory response.

Interleukin-1 β (IL-1β) plays a pivotal role in the pathogenesis of many inflammatory conditions and represents a potential target of therapeutic intervention in many inflammatory diseases. The increasing knowledge on the pathogenic consequences related to mutations of genes involved in the monogenic Autoinflammatory diseases have shed light on some pivotal pathophysiological mechanisms related to the activation and secretion of IL-1β.

A crucial role in IL-1β processing is played by the

inflammasome, a multi-protein complex responsible for activation of the IL converting enzyme (ICE) (or Caspase-1), which in turn converts pro--IL-1β to the mature, active 17 kDa form.

Cryopyrin (NALP3 or CIAS1) is a protein involeved in the the so-called cryopyrinopathies (Familiar Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome and Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome). It is a key protein of the inflammasome. Mutations in the *cryopyrin* gene in humans are associated with its gain of function that lead to an excessive production of IL-1β.

The pivotal role of Cryopyrin in the control of Caspase 1 activation and the massive secretion of active IL-1β observed in cryopyrin-mutated individuals, suggested that anti-IL-1 treatment could represent an effective therapy. Initial isolated case reports suggested that the recombinant IL-1 receptor antagonist, anakinra, has a dramatic effect on the control of rash and constitutional symptoms in FCAS and Muckle-Wells patients. These findings have been confirmed in different studies on CINCA patients.

Anakinra is given at a starting dosage of 1 mg/kg per day s.c. Soon after the first injection all patients displayed a dramatic improvement of urticarial rash, arthritis, headache and fever with a complete resolution within one week from the beginning of the treatment.

Rilonacept is an other anti-IL-1 drug, approved by the FDA (Food and Drug Administration in USA) for patients older than 11 years, suffering from FCAS or MWS. Weekly sub-cutaneous injections are required. Canakinumab is an other anti-IL-1 drug recently approved for CAPS patients older than 4 years. In MWS patients this drug has been recently show to effectively control the inflammatory manifestations with a sub-cutaneous injection every 8 weeks.

IL-1 blockade has been shown to be effective in other monogenic Autoinflammatory diseases, such as TRAPS, PAPA syndrome and HyperIgD.

In Familial Mediterranean Fever, daily colchicine is an effective treatment to prevent recurrence of attacks and the occurrence of amyloidosis. The usual dose of colchicine is 1 mg/day. If the disease activity is not controlled, either because of recurrence of attacks or because of persistant elevated inflammatory parameters, especially SAA, the dose of colchicine should be increased of 0.5mg per day every 3 to 6 months up to 2.5mg per day.

DOENÇAS REUMÁTICAS SISTÉMICAS

DIA 10 DE ABRIL, 2010

GENETICS OF SLE: FROM GENOTYPES TO PHENOTYPES

Antonio Gonzalez
Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela

Familial aggregation of patients with SLE has been widely acknowledged since long ago, and some of the genes with rare mutations that predispose to SLE were identified some decades ago. However, progress has been slow from these initial insights until 2007 when large collaborative studies involving thousands of patients and controls and new genetic techniques and approaches became possible. In the last three years, more than 20 new SLE susceptibility factors have been identified and confirmed. This dramatic progress is still under way and new factors are identified every few months. The first benefit is that we have now a general view of the genetic component of SLE and also of how this component correlates with the main clinical manifestations. The most striking observation in this area is that SLE patients are more uniform genetically of what could have been expected. However, some specific correlation between genotypes and phenotypes start to appear and we are discovering that differences in genetic background are important in defining SLE susceptibility even among Europeans. We are also gaining a more complete understanding of the relationships between different rheumatic diseases, because we start to know if they are related at the genetic level and to what extent. These discoveries are also showing us the limitations that prediction of disease development and course will have. However, all these discoveries and insights are only a vague indication of what awaits us in the next years, when more factors will be identified and, most importantly, when we will start to understand their participation in SLE.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DAS DOENÇAS DIFUSAS DO TECIDO CONJUNTIVO NA PRÁTICA CLÍNICA – NOVOS AVANÇOS?

Isabel Abreu
Investigadora Principal, Departamento Universitário de Imunologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

As Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo (DDTC)

Auto-anticorpos Marcadores Específicos de Doença

Doença Difusa do T. Conjuntivo	Auto-anticorpos
Lúpus Eritematoso Sistémico	Anti: ds-DNA, Sm, nucleosomas, proteína P ribosomal, PCNA
Esclerose Sistémica forma difusa	Anti: Scl70, RP11, RP155, fibrilharina (U3-nRNP), NOR90, Th/To, Ku, PDGFR
Esclerose sistémica forma limitada	Anti-centrómero (CENP A; CENP B; CENP C)
Poliomiosite	Anti-Jo1 (histidil t-RNA sintetase), PL7,PL12
Poliomiosite/Esclerose Sistémica	PM-Scl100,PM-Scl75
Artrite Reumatoide	Anti-CCP
Doença mista do tecido conjuntivo	Anti-U1 snRNP
Granulomatose de Wegener	Anti-PR3 (c-ANCA)

são doenças difíceis de diagnosticar, de etiologia e patogénese desconhecidas, responsáveis pelo desenvolvimento de manifestações clínicas multissistémicas, e do ponto de vista laboratorial caracterizadas pela presença de Auto-anticorpos (AAcs) dirigidos contra diferentes componentes celulares.

Um diagnóstico precoce e preciso é essencial para formular um tratamento e um prognóstico adequados. A colaboração entre a clínica e o laboratório é importante para se chegar mais rápida e correctamente a uma avaliação clínica do paciente em conjunto com testes específicos para o diagnóstico.

O seu diagnóstico baseia-se em dados clínicos, laboratoriais, histológicos e de imagens.

A análise laboratorial das DDTC abrange duas plataformas principais de pesquisa:

- **Avaliação da actividade inflamatória** (determinação dos níveis séricos da proteína C reactiva-PCR e da Velocidade de Sedimentação - VS) que estão normalmente elevadas, se se trata de um processo inflamatório.
- **Avaliação da resposta imune humoral**, que inclui a electroforese das proteínas séricas que pode apresentar-se anormal, o doseamento dos níveis séricos do complemento que podem estar alterados (frequentemente baixos) em consequência da activação do sistema do complemento, podendo em algumas patologias haver hipercomplementémia (Ex. Artrite Reumatóide-AR) e a detecção de marcadores serológicos como AAcs (que são uma característica comum destas doenças), com relevância no diagnóstico e na sua monitorização.

Vários AAcs têm sido descritos nas DDTC, tendo uma classificação baseada na sua importância clínica.

Existem AAcs que, quando presentes, são também **marcadores de actividade** ou manifestação clínica das DAIS, como por exemplo, anti-ds-DNA (associado à nefropatia lúpica), anti-proteína P-ribossomal (associado à psicose lúpica), c-ANCA (actividade clínica da granulomatose de Wegener).

Nos últimos anos um dos objectivos dos investigadores, tem sido a procura de paineis de novos biomarcadores que possam ser potencialmente usados para diagnosticar, predizer o risco de desenvolvimento da doença, avaliar a eficácia e toxicidade dos fármacos, medir a resposta à terapia e monitorizar a patogénese destas doenças, tentando assim contribuir para um diagnóstico mais precoce e um tratamento mais eficaz.

O recente desenvolvimento das tecnologias da genómica e proteómica tem contribuido para a procura de potenciais candidatos a biomarcadores. Provavelmente virão substituir a era da tecnologia *multiplexed* que permite a detecção simultânea de numerosas especificidades de AAcs e a definição de perfis de AAcs.

Os investigadores continuam a procurar atingir o seu desiderato de detectarem as alterações imunológicas antes das manifestações clínicas da doença. As novas tecnologias *(multiplexed,* genómica, proteómica) têm contribuído para isso. Contudo, os novos potênciais biomarcadores necessitam de ser validados quanto à sua utilidade na prática clínica. Enquanto aguardamos a sua validacão, é aconselhável continuarmos a usar as abordagens já estabelecidas e os algoritmos de diagnóstico recomendados pelas *guidelines* internacionais.