



ACTA
REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 7,5 €

Vol 31 • Nº1
Janeiro/Março 2006

Medfarma
edições

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

João Eurico Cabral da Fonseca

Editores Associados (Associated Editors)

Carlos Ramalheira	José Carlos Romeu
Helena Canhão	Maria José Santos
Henrique Barros	Paulo Nicola
Joaquim Ferreira	Teresa Carvalho
José António Pereira da Silva	

SECRETÁRIA EDITORIAL

Isabel Labisa

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Alfonse Masi (E.U.A.)	Joseph Smolen (Áustria)
António Lopes Vaz (Portugal)	Juan Gomez-Reino (Espanha)
Auli Toivanen (Finlândia)	Marcos Bosi Ferraz (Brasil)
Dafna Gladman (Canada)	Maria Odete Hilário (Brasil)
David Isenberg (Reino Unido)	Mário Viana de Queiroz (Portugal)
Eliseo Pascual (Espanha)	Maurizio Cutolo (Itália)
Graciela Alarcon (E.U.A.)	Maxime Dougados (França)
Johannes Bijlsma (Holanda)	Michele Petri (E.U.A.)
Jaime C. Branco (Portugal)	Michele Revel (França)
Francisco Airton da Rocha (Brasil)	Rainer H. Straub (Alemanha)
Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha)	Ralph Schumacher (E.U.A.)
Gerd Burmester (Alemanha)	Rashid Luqmani (Reino Unido)
Hasan Yazici (Turquia)	Patricia Woo (Reino Unido)
Ian Chikanza (Reino Unido)	Piet van Riel (Holanda)
JCW Edwards (Reino Unido)	Thore Kvien (Noruega)
J. Dequeker (Bélgica)	Yrjö Kontinen (Finlândia)
Joachim Kalden (Alemanha)	

Proibida a reprodução, mesmo parcial, de artigos e ilustrações, sem prévia autorização da Acta Reumatológica Portuguesa. Exceptua-se a citação ou transcrição de pequenos excertos desde que se faça menção da fonte.

Administração e Edição

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Alameda António Sérgio 22, 4º B
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso
1495-132 Algés

Redacção

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia 177, 1º D
1000-154 Lisboa

Registo

Isenta de inscrição no I.C.S. nos termos da alínea a) do n.º 1 do artigo 12.º do Decreto Regulamentar n.º 8/99, de 9 de Junho.

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Preço: 7,50 €

Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

Medfarma - Edições Médicas, Lda
Tel: 214 121 142 – Fax: 214 121 146

Impressão e Acabamento

Óptima Tipográfica, Lda.
Casais da Serra • 266-305 Milharado

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

Esta edição contém um SUPLEMENTO que não pode ser distribuído separadamente.



DIRECÇÃO

Presidente	Dr. Domingos Araújo	Tesoureiro		Dr. ^a Maria José Santos
Vice-Presidente	Dr. José Carlos Romeu	Vogal Região	Sul	Dr. Fernando Pimentel
Vice-Presidente	Dr. ^a Helena Canhão		Centro	Dr. ^a Anabela Barcelos
Sec. Geral	Dr. ^a Manuela Costa		Norte	Dr. ^a Iva Brito
Sec. Adjunto	Prof. Dr. João Eurico Fonseca		Ilhas	Dr. Luís Maurício

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Prof. Dr. Jaime Branco
Secretário	Dr. Jorge Silva
Vogal	Prof. Dr. Carlos Vaz

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr. ^a Eugénia Simões
Relator	Dr. ^a Carmo Afonso
Vogal	Dr. ^a Paula Valente

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Augusto Faustino

CONSELHO CIENTÍFICO

ANATOMIA PATOLÓGICA	Prof. ^a Odete Almeida	MEDICINA INTERNA	Dr. Álvaro Carvalho
BIOQUÍMICA	Prof. J. Martins Silva	MEDICINA TRABALHO	Prof. António Sousa Uva
CARDIOLOGIA	Prof. J. Martins Correia	NEFROLOGIA	Prof. José Barbas
DERMATOLOGIA	Prof. Guerra Rodrigo	NEUROCIRURGIA	Prof. António Trindade
ENDOCRINOLOGIA	Prof. A. Galvão Teles	NEUROLOGIA	Prof. ^a Teresa Paiva
FISIOPATOLOGIA	Prof. António Bentes	OFTALMOLOGIA	Prof. Castanheira Diniz
GASTROENTEROLOGIA	Prof. Guilherme Peixe	ORTOPEDIA	Prof. J. Salis Amaral
GINECOL/OBSTETRÍCIA	Prof. Martinez Oliveira	PATOLOGIA CLÍNICA	Prof. J. Germano Sousa
HEMATOLOGIA	Prof. António Parreira	PEDIATRIA	Dr. ^a Maria José Vieira
IMUNOLOGIA	Prof. António Coutinho	PNEUMOLOGIA	Prof. Carlos Robalo Cordeiro
INFECCIOLOGIA	Prof. ^a Emília Valadas	PSIQUIATRIA	Prof. Manuel Quartilho
MEDICINA FAMILIAR	Prof. Luís Rebelo	RADIOLOGIA	Dr. Tiago Saldanha
REABILITAÇÃO	Prof. J. Páscoa Pinheiro	REUMATOLOGIA	Prof. M. Viana de Queiroz

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

- Os dados estão lançados** 9
Let the dice fly high
Conselho Editorial da Acta Reumatológica Portuguesa

- O que pode um reumatologista aprender com pinturas?** 11
What can a rheumatologist learn from paintings?
Jan Dequeker

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Mapa das vasculites** 15
Roadmap to vasculitis
Yrjö T. Kontinen, Žiga Rotar, Tom Pettersson, Dan C.E. Nordström, Paul Bacon, Jürgen Petersen
Os autores revêem o estado da arte do diagnóstico e tratamento das vasculites, incluindo recomendações práticas e uma avaliação detalhada das situações clínicas que podem simular vasculites.

- Que vírus pesquisar numa poliartrite de início recente** 39
Which viruses should we look for in a recent onset polyarthritis
Auli Toivanen, Paavo Toivanen
Esta revisão analisa especificamente infecções virais diagnosticáveis causadoras de poliartrites agudas. São revistas as manifestações clínicas sugestivas de etiologia viral e analisados os principais vírus causadores destes quadros clínicos.

- Toxina botulínica para o tratamento de síndromas dolorosas** 49
Botulinum toxin for the treatment of pain syndromes
Joaquim J. Ferreira, Marina Couto, João Costa, Miguel Coelho, Mário M. Rosa, Cristina Sampaio
O alívio da dor referido por doentes com distonia muscular e espasticidade, após a administração de toxina botulínica, levantou a possibilidade de que outras patologias músculo-esqueléticas pudessem também beneficiar deste potencial efeito analgésico. São aqui revistas as aplicações potenciais deste fármaco na área da reumatologia.

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Valores de referência para uma população urbana portuguesa da avaliação quantitativa por ultrasons do calcâneo** 65
Normative data for quantitative ultrasound measurement of the calcaneus in a Portuguese population
Helena Canhão, Raquel Ferreira, Lúcia Costa, José Carlos Romeu, João Eurico Fonseca, Jaime Branco, Henrique Barros
A avaliação quantitativa por ultrasons (QUS) do calcâneo é um método reprodutível e seguro para avaliação do osso. A QUS pode fornecer informações adicionais e independentes da densitometria e a sua utilização é cada vez mais generalizada. Esta é a primeira publicação de valores de referência para a QUS na população portuguesa.

SUMÁRIO / CONTENTS

Identificação de cristais no líquido sinovial por microscopia electrónica **75**
Synovial fluid crystal identification by electron microscopy

Patrícia Nero, Isabel Nogueira, Rui Vilar, J. Bravo Pimentão, Jaime C. Branco

Neste trabalho analisou-se a detecção de cristais no líquido sinovial de doentes com monoartrite, sem história de traumatismo ou patologia osteoarticular, em microscopia de luz polarizada e em microscopia electrónica, tendo-se verificado que os microcristais parecem ser um achado universal em líquidos sinoviais de doentes com osteoartrose.

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Poliarterite Nodosa Cutânea Infantil associada a infecção estreptocócica **83**
Juvenile Cutaneous Polyarteritis Nodosa associated with streptococcal infection

F. Ramos, R. Figueira, J. E. Fonseca, H. Canhão, A. Mouzinho, P. Valente, J. T. Costa, M. Viana Queiroz

Os autores apresentam um caso clínico de uma criança de 6 anos de idade que desenvolveu uma poliarterite nodosa cutânea associada a uma provável infecção estreptocócica e discute-se a possível relevância deste agente infeccioso na génese e nas recidivas desta doença.

Raquialgias e cifose dorsal na infância **91**
Back pain and dorsal kyphosis in childhood

Ana Rita Cravo, Viviana Tavares, Helena Canhão, J. Canas da Silva

Os autores apresentam um caso de osteoporose idiopática juvenil que é uma doença rara, de etiologia desconhecida, com início na idade pré-pubertária e habitualmente com remissão espontânea após a puberdade.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Doença óssea de Paget do crânio e face **97**
Paget's disease of the skull and face bones

Ana Rita Cravo, J. Canas da Silva

AGENDA **100**

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS **101**

OS DADOS ESTÃO LANÇADOS

Conselho Editorial da Acta Reumatológica Portuguesa

Cumpriu-se um ano de adaptação progressiva da Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) a um perfil que correspondesse às exigências de uma revista de reumatologia indexada no *Medline*. Do ponto de vista formal foi possível manter um padrão constante no perfil de artigos publicados (2 editoriais, 3 revisões, 2 artigos originais, 2 casos clínicos e uma imagem em reumatologia), na qualidade gráfica e na regularidade da publicação impressa e *online*. Neste último aspecto, foi desenvolvido um grande esforço de modernização do *design* do *site* da revista, que só agora irá tornar-se visível para os utilizadores. Ao nível dos conteúdos, instituiu-se a regra dos artigos de revisão serem recebidos por convite do corpo editorial e tornou-se evidente que a ARP é capaz de atrair especialistas internacionais em várias áreas da reumatologia, os quais têm contribuído para que esta secção da revista tenha atingido o *standard* de muitas revistas internacionais da nossa área médica. Os artigos originais e os casos clínicos foram revistos de forma profunda e detalhada, tendo alguns trabalhos sido recusados ou só aceites após introdução de alterações extensas. Todas as revisões foram asseguradas por pelo menos 2 revisores, com desconhecimento da autoria do artigo e com o compromisso, quase sempre cumprido, de produzir uma resposta em menos de 1 mês. Após a aceitação de um artigo o seu conteúdo foi revisto, de novo, pelo editor e por um editor associado e as provas revistas pelo autor, em regra mais de duas vezes. Os aspectos relacionados com o rigor linguístico e com a exactidão das referências bibliográficas têm tido a preciosa colaboração da Medfarma e da Secretária Editorial. No entanto, continua a ser relativamente escasso o número de submissões de artigos originais (e, em menor grau, também de casos clínicos) o que dificulta a utilização de critérios muito rigorosos de revisão. Apesar destes entraves, vários dos trabalhos já publicados, ou em fase de publicação, são de áreas exteriores à reumatologia e alguns são mesmos oriundos de fora de Portugal, o que introduz um elemento de esperança para a

resolução deste problema. Com muito poucas excepções, os autores não têm contactado previamente o corpo editorial para apresentação e discussão de projectos de investigação, que poderiam usufruir do aconselhamento prévio técnico de alguns dos editores, conforme proposto há 1 ano atrás. Este é um aspecto que merece reflexão porque poderá traduzir falta de divulgação deste conceito e/ou falta de hábito de planeamento dos trabalhos de investigação desenvolvidos entre nós.

A ARP funcionou também como um foco de dinamização da própria reumatologia ao ter actuado como uma alavanca para a realização de vários projectos de colaboração a nível nacional e também como o palco da sua divulgação. Julgamos que estamos todos esperançados que esse espírito de colaboração, que deu expressão à reumatologia de outros países de pequena dimensão (sendo o exemplo mais paradigmático a Holanda), continue a evoluir para formas mais sistemáticas e regulares de colaboração.

Todas estas realizações só foram possíveis graças a um corpo editorial coeso e fortemente motivado, à disponibilidade dos vários revisores externos, à paciência e persistência dos autores (que aprenderam a ser «fustigados» com correcções e perguntas sem vacilarem), ao profissionalismo da Medfarma e à inestimável ajuda de vários amigos da reumatologia portuguesa que, sem qualquer vantagem óbvia curricular, se disponibilizaram a assegurar um conjunto de revisões de elevadíssima qualidade.

Culminando este ano de esforço colectivo a ARP submeteu, como planeado, a sua candidatura à indexação ao *Medline* a 30 de Dezembro de 2005. São realizadas 3 reuniões anuais da comissão de avaliação, sendo a próxima previsivelmente no final da Primavera de 2006. Até lá, os dados estão lançados. Boa sorte para a ARP!

WHAT CAN A RHEUMATOLOGIST LEARN FROM PAINTINGS?

Jan Dequeker, MD, PhD*

My interest in old paintings and medicine started 30 years ago after a statement in scientific publications in 1964 and 1974, that rheumatoid arthritis may have originated in the New World and entered the Old World after 1492^{1,2}.

The absence of a convincing description of the disease has been continuously argued as firm evidence against the existence of rheumatoid arthritis before the 18th century in European populations.

Insight in the pathology may be enhanced through perspectives provided by the history of disease. Visual arts, especially in combination with historical documentation of personalities, can be an important tool for paleopathological research³.

Living in a country famous for its old masters, I rose to the challenge of looking at our ancient paintings. For a rheumatologist, hands very often play a diagnostic role. Therefore I started looking with a magnifying glass at catalogues and reproductions of paintings, trying to find hand lesions resembling those of rheumatoid arthritis.

I soon discovered a number of deformities resembling those of someone with longstanding arthritis, and later also features of many more than 200 other diseases never described before, which will be published in a book on diagnosis through the artist's eyes⁴. The pictorial evidence of the existence of chronic rheumatic diseases before the 19th century is summarized in Table I.

Although a work of art may provide evidence of ancient disease, the interpretation may be extremely difficult. Errors of diagnosis are commonly made either by seeing disease where none exists, or by interpreting at face value a pathological appearance that is only the expression of an artistic convention, e.g. mannerism. This is especially true when studying hands, since painters use them as a powerful expression of feelings, or they may be the hallmark of a particular school. In several paintings of the 1400-1600 period, especially of the school of Rogier van der Weyden in Flanders, and of Sandro

Botticelli in Italy, the fingers are particularly fine and long, the middle and fourth finger closed together and the little finger often shows a crooked deformity (clinodactyly).

The portrait of a youth by Botticelli (1483) is an example of a painter hallmark misinterpreted as juvenile arthritis^{5,6}.

An exact diagnosis of a medical disorder is traditionally based on knowledge, skills and attitude. The adage that you don't see what you don't know is basic for medical education.

In interpreting observed alterations in paintings in order to come to a clinical diagnosis should be based on careful reasoning using cognitive tactics and strategies of the clinician, problem solver.

A clinical diagnosis based on careful reasoning of a disorder as represented in a painting thus may still be valid in our present time, despite the lack of technical confirmation or absence of medical history. The latter is in some cases possible by retracing written historical documents.

The advantage of visual arts, for example paintings, as a tool for paleopathological research compared to skeletal remains is that skin and other soft tissue alterations such as swellings, colour, contractions and joint luxation, resulting in discomfort and disabilities can be discerned and detected by an experienced clinician.

Many of the great artists have been attracted to scenes of medical nature, the physician, the patient, the medical school, the healing of the sick. Given the artist's inevitable interest in the dramatic and uncommon, the attraction is not surprising.

Commissioned portraits often included recognized disease states incidental to the painting, which at the time were sometimes only considered a part of the subject's personality. With his trained eye for detail and his inherent curiosity in his fellowmen, it was natural for the artist in the time before photography to paint what he saw at least if he preferred not to obscure reality by flattery. In many instances, contemporary physicians can diagnose accurately the disease conditions portrayed in old paintings, and the medical records thus compiled

Department of Rheumatology, University Hospitals K.U.Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium

Table I. Pictorial evidence of the existence of chronic rheumatic diseases before the 19th century.

Disease	Period	Artist	Painting	Ref.
Rheumatoid arthritis	Mid 15th century	Anonymous Flemish/Dutch	Temptation of St. Anthony	7
	1620-1622 1631	J. Jordaens	The Painters Family	8
		C. C. Moeyaert	Portrait Siebrandus Sixtius	9
Juvenile idiopathic arthritis	1108	Caravaggio	The sleeping cupid	10
Reactive arthritis (Poncet's)	1484	S. Botticelli	The birth of Venus	6
Ankylosing spondylitis (spondylarthropathy)	1335	Anonymous	Christ healing the Innocent	11
	1517	Q. Metsijs	Portrait Erasmus	12
	1684	S. Blankaart	Title page S. Blankaart's thesis – Podagra...	3
Polymyalgia/Temporal Arteritis	1436	J. Van Eyck	Holy Virgin with Canon van der Paele	13
Systemic Sclerosis	1680	B.E. Murillo	Archangel Raphael and Bishop Domonte	14
Osteoarthritis (hands)	1432	J. Van Eyck	Adoration of Lamb. Panel St. John Baptist	14
	ca 1600	F. Hals	Portrait of Sara Andriesche Hessir	4
Hypermobility syndrome	1638-39	P. P. Rubens	The three Graces	15
Paget's disease	1500	Q. Metsijs	A grotesque old woman	16
Osteoporosis	1490-95	V. Carpaccio	Arrival of the English Ambassadors	17
Arthrogryposis	1500	H. Bosch	The procession of the cripples	18
Gout	1743	W. Hogart	Mariage à la Mode "Settlement"	4-19
Charcot joint	1500	H. Bosch	The procession of the cripples	18
Hyperlipidemia	1506	Leonardo da Vinci	Mona Lisa	20
Hodgkin's disease	ca 1560	M. Van Reyerswaele	The money-changer and his wife	21

make a valuable addition to history.

What can rheumatologists learn from paintings?

I have learned

- that artists are good observers and that they could record diseases and syndromes long before scientists described their observations in medical journals;
- that visual arts are a good source for paleopathological research; that paintings are a good tool for testing our observational skills and clinical reasoning capacities;
- that rheumatologists probably have a greater interest in art and medicine than any other specialist;
- that some patients with severe rheumatic disease have been great artists, as A. Renoir (rheumatoid arthritis), P. P. Rubens (gout), P. Klee (systemic sclerosis), R. Dufy (rheumatoid arthritis),

M. Asim Khan (ankylosing spondylitis), J. Clijsters (juvenile idiopathic arthritis), M. Angelo (osteoarthritis), M. Pirquin (rheumatoid arthritis), E. Aerts (ankylosing spondylitis);

- that art therapy is a good pain killer; there is no better pain killer than an occupied mind;
- that Hippocrates' aphorism "life is short but art is long" is still reality.

References

1. Copeman WSC. A short history of the gout and the rheumatic diseases. University of California Press, Berkeley and Los Angeles, 1964:p237.
2. Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1974;17:193-205.
3. Dequeker J. Paleopathology of rheumatism in paintings. In Ortner DJ, Aufderheide AC (eds): *Human Paleopathology: Current Syntheses and Future Options*, Washington, Smithsonian Institution Press 1991:216-220.
4. Dequeker J. Diagnosis through eyes of the artist. In

-
- The Artist & Medecine. Davidsfonds Leuven, in publication.
5. Alargon Segovia D, Laffon A, Alcocer-Varela J. Probable depiction of juvenile arthritis by Sandro Botticelli. *Arthritis Rheum* 1983;26:1266-1268.
 6. Dequeker J. Arthritis in the paintings of Sandro Botticelli. *Arthritis Rheum* 1984;27:1196-1197.
 7. Dequeker J, Rico H. Rheumatoid arthritis-like deformities in an early 16th-century painting of the Flemish-Dutch School. *JAMA* 1992;268:249-251.
 8. Dequeker J. Arthritis in Flemish paintings (1400-1700). *BMJ* 1977;1:1203-1205.
 9. Dequeker J. Siebrandus Sixtius: evidence of rheumatoid arthritis of the robust reaction type in a seventeenth century Dutch priest. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:561-562.
 10. Espinel CH. Carvaggio's "Il Amore Dormiente": a sleeping cupid with juvenile rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1750-1752.
 11. Dequeker J, de Vlam K. The history of ankylosing spondylitis. In Van Royen-Dijkmans. *Ankylosing Spondylitis*. Taylor and Francis Group Publishers. New York, 2006 (in publication).
 12. Dequeker J. Art, history, and rheumatism. The case of Erasmus of Rotterdam suffering from pustulotic arthro-osteitis, 1466-1536. *Ann Rheum Dis* 1991;50: 517-521.
 13. Dequeker J. Polymyalgia rheumatica with temporal arteritis as painted by Jan Van Eyck in 1436. *Can Med Assoc J* 1981;124:1597-1598.
 14. Dequeker J, Vanopdenbosch L, Ojugas AC. Early evidence of scleroderma. *BMJ* 1995;311:1714-1715.
 15. Dequeker J. Benign familial hypermobility syndrome and Trendelenburg sign in a painting "The Three Graces" by Peter Paul Rubens (1577-1640). *Ann Rheum Dis* 2001;60:894-895.
 16. Dequeker J. Paget's disease in a painting by Quinten Metsys (Massys). *BMJ* 1989;299:1579-1581.
 17. Dequeker J. Vertebral osteoporosis as painted by Vittore Carpaccio (1465): reflections on paleopathology of osteoporosis in pictorial art. *Calcif Tissue Int* 1994; 55:321-323.
 18. Dequeker J, Fabry G, Vanopdenbosch L. Hieronymus Bosch (1450-1516): paleopathology of the medieval disabled and its relation to the Bone and Joint Decade 2000-2010. *Isr Med Assoc J* 2001;3:864-871.
 19. Castillo-Ojugas A. *La Reumatologia en el Arte*, 1987.
 20. Dequeker J, Muls E, Leenders K. Xanthelasma and lipoma in Leonardo da Vinci's Mona Lisa. *Isr Med Assoc J* 2004;6:505-506.
 21. Dequeker J, Boogaerts M. Clinical features suggestive of lymphadenopathy in a painting by Marinus Van Reymerswaele. *J R Coll Physicians Edinb* 2003;33: 221-223.

XIII Congresso Português de Reumatologia

Ponta Delgada
27-29 de Abril de 2006

V Congresso Português de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas

Portugal, Lisboa
20-21 de Outubro de 2006.

**Limite de Envio de Resumos:
15 de Setembro de 2006.**



ROADMAP TO VASCULITIS

Yrjö T. Konttinen,
Žiga Rotar,
Tom Pettersson,
Dan C.E. Nordström,
Paul Bacon,
Jörgen Petersen

Department of Medicine/Invärtes medicin,
Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland
ORTON Orthopaedic Hospital of the Invalid Foundation, Helsinki, Finland
COXA Hospital for Joint Replacement, Tampere, Finland
Department of Rheumatology, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia
Department of Rheumatology, Division of Immunity and Infection,
University of Birmingham, Birmingham, UK
Laboratory of Rheumatology, The Finsen Center,
Rigshospitalet National University Hospital, Copenhagen, Denmark

ABSTRACT

Vasculitis is characterized by vessel wall injury caused by an immunologically initiated inflammatory reaction. Vessel wall injury leads to vascular stenosis, aneurysm, bleeding, thrombosis, embolism, vasospasms and ischemia. The vasculitis is clinically important when the patient has general inflammatory and multifocal symptoms, which progress in episodes and can be explained by these vascular lesions. The clinical manifestations of these depend on the size, localization and number of blood vessels involved. This forms the basis of the current vasculitis classification. It is important to recognize the secondary vasculitides, as their treatment is mainly based on elimination of the triggering factor. In primary vasculitides, immunosuppression alone is the basis of treatment in almost all cases, whereas the management of pseudovasculitis is dependent on its aetiology. In primary care, basic evaluation should be done: patient history, physical examination, basic laboratory tests and other non-invasive tests to verify suspected surrogate findings. After this, patients should be urgently referred to a specialized centre, where the required histological and radiological tests are performed for diagnosis and immunosuppressive and other necessary treatment is initiated.

Keywords: Vasculitis; Classification; Diagnosis; Treatment.

RESUMO

As vasculites são caracterizadas por lesão da parede vascular causada por uma reacção inflamatória mediada imunologicamente. Esta lesão causa estenose, aneurismas, hemorragias, trombozes, embolias, vasoespasmos e isquémia. A vasculite é clinicamente importante quando o doente tem inflamação sistémica e sintomas multifocais, que progridem por crises e que são explicáveis por estas lesões vasculares. As manifestações clínicas dependem do tamanho, localização e número de vasos envolvidos. É esta a base da actual classificação das vasculites. É importante reconhecer as vasculites secundárias, porque o seu tratamento é baseado na eliminação do factor precipitante. Nas vasculites primárias a imunossupressão é a base do tratamento em quase todos os casos, ao passo que o tratamento das pseudovasculites está dependente da etiologia. Nos cuidados primários deve ser feita uma avaliação básica: história clínica, exame objectivo, testes laboratoriais gerais e outros exames não invasivos orientados pela sintomatologia do doente. Após esta fase, estes doentes devem ser referenciados urgentemente a centros especializados onde os exames radiológicos e histológicos fundamentais para o diagnóstico serão realizados e a imunossupressão ou outras eventuais medidas terapêuticas serão iniciadas.

Palavras-Chave: Vasculites; Classificação; Diagnóstico; Terapêutica.

ROADMAP TO VASCULITIS

Yrjö T. Kontinen^{****}, Žiga Rotar^{***}, Tom Pettersson^{*},
Dan C.E. Nordström^{*}, Paul Bacon^{****}, Jörgen Petersen^{*****}

Vasculitis typically damages the blood vessel wall via an immunologically initiated inflammatory reaction. Damage in the vessel wall can lead to aneurysm and bleeding or, alternatively, obstruction of the vascular lumen, thrombosis/embolism, vasospasm and ischemia. The clinical manifestations depend on what and what size and type of blood vessel or vessels are affected. This is also used as the basis in the classification of primary vasculitis¹⁻³. In examination of vasculitis patients, it is essential to determine fast and accurately the severity of the vasculitic changes and map the affected organs. In the treatment of the patient with serious vasculitis, the clinician has to rapidly determine diagnosis, because delay of aggressive treatment endangers treatment results.

On clinical grounds, vasculitis has to be suspected, when the patient suffers from an illness leading to general symptoms, inflammatory and multifocal disease with unpredictable development of manifestations, which can be explained on the basis of blood vessel damage⁴. When suspicion of vasculitis has been raised, it is necessary to try to identify any triggering or perpetuating factors and to exclude pseudovasculitis. From the point of view of management, it is important to consider the possibility of secondary vasculitis and pseudovasculitis. In secondary vasculitis the management is based on the elimination of the triggering or perpetuating factor and in pseudovasculitis on the aetiology, whereas the management of primary vasculitis is

usually based on immunosuppression. Mixed and empirical treatments are sometimes necessary.

In general practice patient history, physical examination, basic laboratory tests and eventually non-invasive diagnostic procedures to identify surrogate changes should be done. A patient can develop “unstable vasculitic plaques” (pro-thrombotic inflammation, which forms initiation sites for thrombi) in blood vessels of vital organs. A patient who is suspected to suffer from vasculitis should be urgently referred to a specialized institution for further diagnostic work up and management. This enables invasive diagnostic procedures such as biopsies and invasive radiology and initiation of appropriate immunosuppressive or other initial treatment.

STOP Sign

Since vasculitis is a rare disease, the most difficult and important step in tackling vasculitis is to stop and consider the possibility of it. Typically, vasculitis presents as a suddenly developed and jerkwise, progressive multiple organ damage in a severely ill patient, the symptoms of whom can be best explained by immune-inflammatory damage of the blood vessel wall (Table I).

First Road Sign: Triggering Factors

Typically, vasculitis is associated with immunological reactivity such as an immune response leading to antigen specific reaction in form of production of antibodies or T cell receptor mediated activation of T lymphocytes to produce cytokines. Vasculitis is not an inherited disease, although a susceptibility to react in a harmful way to antigenic stimuli and to develop severe disease would be inheritable, e.g. in form of complement or immunoglobulin subclass deficiencies. Family history does not usually provide much help in definition of

*Department of Medicine/invärtes medicin, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

**ORTON Orthopaedic Hospital of the Invalid Foundation, Helsinki, Finland

***COXA Hospital for Joint Replacement, Tampere, Finland

****Department of Rheumatology, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia

*****Department of Rheumatology, Division of Immunity and Infection, University of Birmingham, Birmingham, UK

*****Laboratory of Rheumatology, The Finsen Center, Rigshospitalet National University Hospital, Copenhagen, Denmark

Table I. Typical general and organ and tissue specific changes caused by vasculitis

General symptoms	Fever, loss of weight, loss of appetite, fatigue
Skin	Palpable purpura, vasculitic urticaria, subcutaneous nodules, vasculitic ulcers and necrosis, livedo reticularis
Mucosal membranes	Oral and genital aphthae, nose bleeding, crusts and obstructive changes in nasal mucosa
Musculoskeletal changes	Arthralgia, myalgia, arthritis, myositis
Nervous system	Headache, mononeuritis multiplex, polyneuropathy, cranial nerve palsies, spinal cord lesions, hemiparesis
Ears	Serous middle-ear infections, conductive hearing loss
Eyes	Sugillation, scleritis, uveitis, keratitis, proptosis, paralysis of the ocular muscles and diplopia, amaurosis fugax, bleeding and exudates in fundus of the eyes, loss of vision
Cardiovascular	Systolic bruits, pulse and pressure differences, pericarditic pain and friction rub, arrhythmias and heart failure in particular in young patients lacking usual risk factors
Airways and lungs	Sinusitis, saddle nose, obstructions of trachea, hemoptysis, changing lung infiltrates
Abdomen	Abdominal pain, melena, perforations, pancreatitis
Kidneys	Glomerulonephritis, nephropathy, secondary hypertension

the type of disease. In vasculitis the triggering and the perpetuating factors are of central importance.

From the point of view of the practising physician, it is important to try to identify triggering factors. Usually vasculitis of unknown cause (in which no triggering or perpetuating factor is known) is

separated from secondary vasculitic disease (in which some triggering or perpetuating factors can be found) (Table II). Triggering factors comprise bacterial, viral, fungal and parasitic infections, drugs, vaccinations, nutrients and various connective tissue diseases, malignancies and other disea-

Table II. Triggering and/or perpetuating factors in secondary vasculitis

Infections	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis C • Hepatitis B • HIV • Parvovirus B19 • Septicaemia in meningococcal infections • Septicaemia in streptococcal infections • Septicaemia in gonococcal infections
Drugs, vaccinations and food items	<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol, phenytoin, cefaclor, isotretinoin, methotrexate, NSAIDs, antibiotics, diuretics • Pneumococcal, influenza or hepatitis B-vaccinations • Food items and additives
Connective tissue diseases and inflammatory bowel diseases	<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoid arthritis • Systemic lupus erythematosus • Sjögren's syndrome • Dermato-polymyositis • Crohn's disease • Ulcerative colitis
Tumours and carcinomas	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphoproliferative diseases • Myeloproliferative diseases • Lung cancer

ses associated with the presence of antigens or allergens⁵. Infections as triggering factors form a special case. Secondary vasculitis and infection always need to be excluded before a specific primary vasculitis is diagnosed.

Management of secondary vasculitis is based on the elimination or minimization of the triggering stimulus e.g. by the use of antibiotics, antiviral medication, interferon, change of the medication, use of anti-inflammatory immunosuppressive drug or surgery, radiation and chemotherapy. Smoking should be stopped. In clinical praxis this treatment aiming to elimination or diminution of the triggering and perpetuating factors is often combined with a simultaneous anti-inflammatory and immunosuppressive treatment of the vasculitic complications.

With time, the distinction between primary and secondary vasculitis has become less clear, because

even primary vasculitic disease can often nowadays be connected with triggering stimuli, for example, hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) with polyarteritis nodosa, *Staphylococcus aureus* with Wegener's granulomatosis, A-group streptococci and mycoplasmae with Henoch-Schönlein purpura, hepatitis C-virus with essential cryoglobulinaemia and various drugs with cutaneous leucocytoclastic vasculitis. On the other hand, in secondary vasculitis with a clear-cut triggering or perpetuating stimulus it may be necessary to treat the vasculitic changes *per se*.

The Second Road Sign: The Primary Vasculitis

Because the triggering stimulus according to definition is not known in primary vasculitis, current classification of primary vasculitis is instead based

Table III. Classification of the typical primary and atypical vasculitis diseases has been based on the size of the vessel affected. Classification also takes histological changes and typical clinical manifestations in consideration. Some vasculitic diseases also affect veins (phlebitis). Behçet's disease, thromboangiitis obliterans, primary angiitis of the central nervous system, panniculitis and Goodpasture's syndrome have not yet found their final place on the map of vasculitic diseases.

Takayasu arteritis (giant cell arteritis)	Large arteries ¹
Temporal arteritis (giant cell arteritis)	Large- and middle-sized arteries ²
Behçet's disease	Arteries and veins of all sizes ³
Polyarteritis nodosa	Middle- and small-sized arteries ⁴
Kawasaki disease	Middle- and small-sized arteries ⁵
Thromboangiitis obliterans (Bürger's disease)	Middle- and small-sized arteries, small veins ⁶
Wegener's granulomatosis	Small arteries ⁷
Microscopic polyangiitis	Small arteries ⁷
Churg-Strauss syndrome	Small arteries ⁷
Primary angiitis of the central nervous system	Small arteries ⁸
Henoch-Schönlein purpura	Small blood vessels ⁹
Essential cryoglobulinaemic vasculitis	Small blood vessels ⁹
Leucocytoclastic vasculitis of the skin¹⁰	Small blood vessels ⁹
Lobular panniculitis	Small arteries ¹¹
Septal panniculitis	Small veins ¹¹

¹ Thoracic and abdominal aorta and their branches as well as the pulmonary arteries

² Blood vessels affected have lamina elastica interna

³ In particular small veins are affected, can also be regarded as a secondary vasculitis

⁴ Disease can also lead to nephropathy, but not to glomerulonephritis

⁵ Mucocutaneous lymph node syndrome

⁶ Panarteritis and panphlebitis, can also be regarded as pseudovasculitis or secondary vasculitis

⁷ Small arteries, small veins, capillaries and arterioles usually associated with ANCA (ANCA-vasculitis)

⁸ Primary (and isolated) angiitis of the central nervous system or PACNS; in particular small arteries

⁹ Small arteries, capillaries and small veins, leading to palpable leucocytoclastic purpura

¹⁰ Was earlier known as hypersensitivity vasculitis

¹¹ A heterogeneous group of conditions

on the size of the affected blood vessels, the localization of these vasculitic lesions and their histopathology^{1,2} (Table III). In autoantibody negative vasculitis, vascular wall damage can be mediated by cell-mediated immune reactions. Nowadays, anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies (ANCA) are an important new classification criterion⁶. Association with hepatitis or the presence of immune complexes can modify the management approach taken. As no triggering or perpetuating factor is known in primary vasculitides, there is no test-tube test either, which could be used to demonstrate a specific disease-associated autoantibody or T-lymphocyte reactivity enabling a specific and unanimous diagnosis. In large blood vessel disease vascular luminal stenosis and occlusions occur upon thickening of the blood vessel wall, whereas in the disease of middle-sized arteries, focal necrotizing aneurysmatic lesions can develop upon weakening of the blood vessel wall. In the diseases of small arteries, blood vessel wall does usually not contain immunoglobulin precipitations, but the immunological basis of the disease is evident as the patient has circulating ANCA. ANCA vasculitides comprise Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. ANCA can also be found in many secondary vasculitic diseases, but then they usually possess specificity other than proteinase-3 or myeloperoxidase. Immune complexes or cryoglobulins, which precipitate in the blood vessel wall, are found in the small vessel disease, affecting arterioles, capillaries and in particular venules. The typical clinical manifestation developing on this basis is a palpable purpura.

Takayasu arteritis

Takayasu panarteritis (Table IV) damages aorta and its large branches as well as pulmonary arteries in young women leading to blood vessel stenosis and occlusion⁸. Also thrombosis and aneurysms can develop. Takayasu panarteritis is probably based on a cell-mediated autoimmune response against the smooth muscle cells in the vessel wall media. A febrile and generally sick patient develops aortic arch syndrome. Pulses disappear or become weak ("pulseless disease"), systolic bruits can be heard above large blood vessels and blood pressure measurement can demonstrate more than 10 mmHg difference between the arms. Stenosis of the coronary arteries, brachiocephalic trunk, left carotid artery and subclavian artery and

Table IV. Takayasu arteritis is characterized by at least three of these 1990 ACR criteria⁷

1. Age at disease onset \leq 40 years
2. Claudication of extremities
3. Decreased brachial artery pulse
4. Blood pressure difference $>$ 10 mm Hg between left and right arm
5. Bruit over subclavian arteries or aorta
6. Arteriographic abnormality

mesenteric and renal arteries lead to angina pectoris, claudication of the upper extremity, fainting, visual disturbances, and stroke, postprandial angina, and renovascular hypertension associated with kidney failure. Aneurysmatic dilation of aorta can lead to secondary aortic valve insufficiency and involvement of the pulmonary arteries can lead to pulmonary hypertension.

Takayasu arteritis is a typical granulomatous giant cell arteritis, the diagnosis of which can be rarely confirmed by histology *ante mortem*, as it is difficult to obtain biopsies of the target lesions. Diagnosis is usually reached by the use of computed tomography, magnetic resonance imaging and angiographies, showing stenosis and poststenotic vessel dilations⁹⁻¹¹. The most important differential diagnoses are atherosclerosis, fibromuscular dysplasia, sarcoidosis, biochemical disturbances of the connective tissue and thrombotic tendencies.

Temporal or giant cell arteritis

A panarteritis can occur in the superficial temporal arteries (Table V), but also in other extracranial, large and middle-sized arteries, leading to thickening of the vascular wall and stenosis and occlusion of lumen¹³⁻¹⁵. Inflammation of the vertebral arteries can lead to transient ischemic attack (TIA), stroke and vertigo. Inflammation of the subclavian, carotid and brachial arteries can lead to aortic arch syndrome, claudication of the upper extremities and asymmetric pulses or pulselessness. The disease is also known as giant cell arteritis as it can affect also arteries other than temporal arteries. Temporal arteritis is a relatively common primary vasculitis. Its incidence in patients over 50 years of age is estimated at up to 200/million/year. Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica follow the rule of 50: both the patient and the erythrocyte sedimentation rate (ESR) are usually over 50. Tempo-

Table V. Temporal arteritis or giant cell arteritis is characterized by at least 3 of these 1990 ACR criteria¹²

1. Age at disease onset \geq 50 years
2. New headache
3. Temporal artery abnormality (tender, pulse changes)
4. Erythrocyte sedimentation rate \geq 50 mm/hour
5. Abnormal artery biopsy

ral arteritis is not associated with any typical autoantibody marker. It has been considered a manifestation of cell-mediated immune reaction and granulomatous foreign body reaction against lamina elastica interna damaged by atherosclerosis and by the pulse pressure¹⁶. Therefore, intracranial blood vessels, which lack lamina elastica interna, are spared. Arteritis leads to a new headache and tenderness on palpation or weak and asymmetric pulses in the temporal arteries. Masticatory claudication can occur. A much feared complication is a sudden and painless loss of vision, which can be preceded by amaurosis fugax and can affect the whole visual field or parts of it. Diplopia can develop. Giant cell arteritis leads to prominent general symptoms, such as fever, loss of weight and polymyalgia rheumatica and even synovitis. Some other vasculitides, such as polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis as well as amyloidosis can affect superficial temporal arteries and may mimic the symptoms of giant cell arteritis.

Treatment is initiated with prednisolone, 40-60 mg/day, which has to be, due to the risk for blindness, commenced immediately when the diagnosis is suspected¹⁷. If the patient develops ocular symptoms, treatment is initiated with methylprednisolone pulses given intravenously. Musculoskeletal symptoms usually disappear rapidly upon initiation of prednisolone treatment, and this provides support to the working diagnosis at the initial stages. A small dose of acetosalicylic acid protects against thrombotic complications of the vasculitic lesions. Diagnosis has to be confirmed as soon as possible from temporal artery biopsies, which demonstrate destruction of lamina elastica interna, inflammatory cells in adventitia and giant cell granulomas. False negative biopsies also occur, so the decision to treat is at the end the clinician's responsibility. Because these inflammatory changes are patchy, it is generally recommended that

about 2-3 cm piece of temporal artery be taken to avoid false negative findings. When involvement of the large vessels is suspected, angiography is recommended. In spite of the excellent subjective treatment response on short term, blood vessel wall inflammation can gradually in long-term, usually over decades, lead to aortic aneurysms and aortic valve insufficiency.

Polyarteritis nodosa

Polyarteritis nodosa (Table VI) is a relatively rare disease leading typically to nodular arterial aneurysms¹³. The classical polyarteritis nodosa affects middle-sized arteries. Unlike microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis), polyarteritis nodosa does not affect capillaries or venules. Eventually immune complex mediated disease of the middle-sized arteries leads to ischemia and infarction of the target organs, which can lead to angina pectoris, myocardial infarction, melena or gastrointestinal perforation, hypertension, kidney failure and mononeuritis multiplex. Livedo reticularis refers to mottled, reticular skin changes of proportions of the extremities or torso caused by involvement of cutaneous blood vessels. Purpura, upper respiratory tract pathology, pulmonary changes and glomerulonephritis are not typical for polyarteritis nodosa. If the patient has these types of changes, she might suffer from small vessel or small artery vasculitis.

There is no serological autoantibody test for polyarteritis nodosa, but the patient can have he-

Table VI. Polyarteritis nodosa is characterized by at least 3 of these 10 1990 ACR criteria¹⁸

1. Disease associated weight loss \geq 4 kg
2. Livedo reticularis
3. Testicular pain or tenderness
4. Diffuse myalgias (excluding shoulder and hip girdle), weakness or leg tenderness
5. Mononeuropathy (may be multiple) or polyneuropathy
6. Diastolic blood pressure >90 mm Hg
7. Elevated creatinine or blood urea nitrogen
8. Hepatitis B virus surface antigen or antibody
9. Arteriographic abnormality (aneurysms or occlusions of the visceral arteries)
10. Biopsy of small or medium-sized artery containing neutrophils

patitis-C or human immunodeficiency virus antibodies or she can be a carrier of hepatitis-B virus (HBsAg), which apparently all act as some type of triggering and underlying factors. Thrombocytopenia and leukocytopenia are not typical for primary polyarteritis nodosa and these changes suggest some other associated disease, e.g. hairy cell leukaemia. If electromyography demonstrates abnormal conduction in the sural nerve or some other peripheral nerve, a nerve biopsy can demonstrate necrotizing arteritis or ischemic neuropathy. If the symptoms suggest ischemic muscle disease, muscle biopsy is indicated and can be diagnostic. If no good target for biopsy can be found, it is possible to use angiography to demonstrate microaneurysms of the middle-sized arteries.

Kawasaki disease

Kawasaki disease (Table VII) usually follows the rule of five: the patient is less than five years of age and has had fever for at least five days²⁰. In Kawasaki disease fever is associated with mucocutaneous lymph node syndrome and often also diar-

Table VII. Kawasaki disease can be diagnosed if in addition to high fever a child has at least four of the following¹⁹:

1. Conjunctivitis (bilateral, bulbar, non-suppurative)
2. Red cracked lips, strawberry tongue, diffuse oropharyngeal erythema
3. Lymphadenopathy (cervical lymph nodes > 1.5 cm)
4. Polymorphous rash, not vesicles or crusts
5. Erythema and edema of palms and soles developing to peeling of skin from fingertips

rhoea. It can damage middle-sized arteries in its acute phase (days 1-10), which can lead to the development of coronary artery aneurysms and ruptures in the subsequent subacute (days 11-20) and convalescent (days 21-60) phases. The disease is possibly caused by an abnormal immune response against some as yet unrecognized virus or bacterium. Febrile upper respiratory tract symptoms are accompanied with those enumerated in the fact box above. Laboratory tests disclose signs of acute inflammation. Myocarditis can lead to arrhythmias. These patients must be urgently referred to a specialist for further diagnostic work up and management.

Echocardiography should always be performed. After the acute phase, thrombocytosis and aneurysms develop. In the hospital, anti-inflammatory treatment is provided but the basic treatment comprises intravenous immunoglobulins (2 g/kg, up to 70 g) in one dose (20). Prednisolone can increase the risk for aneurysms by weakening the blood vessel wall and by promoting thromboses of the vasculitic plaques. It seems to be unnecessary to follow the old praxis to order high- (80–100 mg/kg per day as were used in North America) or medium-dose (30–50 mg/kg per day as were used in Japan) acetosalicylic acid in these children. Low dose acetosalicylic acid is used in thrombocytosis as a prophylaxis. Prompt diagnosis is critical, since the early administration of intravenous immunoglobulins and aspirin reduces the rate of coronary abnormalities to less than 5 % of patients.

Bürger's disease

Bürger's disease is also known as thromboangiitis obliterans. Placement of this vasculitis onto the vasculitis map is difficult, because it could be also classified as a secondary vasculitis or a pseudovasculitis. It is a segmental, inflammatory and thrombotic arteritis of small and middle sized peripheral arteries (arteritis) and small veins (migrating superficial phlebitis and venous thrombosis), different from atherosclerosis (21). This disease and its progression are associated with smoking. Bürger's disease rises somehow as a vasculitic hypersensitivity reaction against some component of cigarettes. It usually manifests in patients under 45 years of age, leading to claudication and resting pain in the distal parts of the extremities, ischemic ulcerations, necrosis and Raynaud's phenomenon. In contrast to atherosclerosis, these lesions also occur in the upper extremities and more distally, even in small size arteries. Elderly men with hyperlipidaemia, diabetes and hypertension with intermittent leg pain during walking are much more likely to suffer from plain atherosclerosis. To demonstrate involvement of such small peripheral arteries, patients can be asked to raise a hand and make a fist. Both radial and ulnar arteries are then simultaneously compressed and the patient is asked to open the fist. By releasing one artery at a time (Allen's test) it can be demonstrated whether the distal part of this artery can conduct blood to the palm. If the released artery is distally occluded, the palm will remain pale and will not turn red because the blood is not able to flow beyond the occlusion.

There are no disease specific and diagnostically useful autoantibodies in this disease. Angiography of the extremities discloses non-atherosclerotic occlusions, which, in long lasting disease, are often surrounded by corkscrew like collaterals. Smoking must be stopped. Calcium channel blockers and prostacyclin analogues can be used to avoid amputations.

Wegener's granulomatosis

Wegener's granulomatosis (Table VIII), Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis are the three ANCA vasculitides, defined by the presence of ANCA²³⁻²⁵. Wegener's granulomatosis affects mainly small arteries and is characterized by c-ANCA (cytoplasmic-ANCA) with proteinase-3 specificity (Table IX). In Wegener's granulomatosis the upper airways are affected in over 90 % of the patients. Lungs are affected by necrotizing granulomatosis and kidneys by glomerulonephritis.

Wegener's granulomatosis can be limited to upper airways, lungs or kidneys, but this limited form of the disease can transform into a more widespread disease. The upper airways, sinuses, nose and middle ear should be examined. Patients have changes in the upper airways, such as sinusitis, crusts on nasal mucosa, nose bleeds and saddle nose, middle ear inflammations and conductive hearing loss or obstruction of the trachea. Lung disease can lead to cough, haemoptysis and dyspnoea and can progress to alveolar bleeding. In glomerulonephritis, which presents with hematuria, proteinuria, and cylindruria, renal failure can develop very rapidly. Other disease manifestations include purpura, infarctions of nail beds and ocular disease, such as conjunctival bleeding, scleritis, uveitis, proptosis and ocular muscle paralysis cau-

Table VIII. Wegener's granulomatosis is characterized by at least 2 of the 1990 ACR criteria²²

1. Nasal or oral inflammation leading to oral ulcers or purulent or bloody nasal discharge
2. Abnormal chest radiograph showing nodules, fixed infiltrates or cavities
3. Microhematuria or red cell casts in urine sediment
4. Granulomatous inflammation in the arterial wall or peri- or extravascular tissue around arteries or arterioles

Table IX. Use of cytoplasmic anti-neutrophil-antibodies in the diagnosis of vasculitis

- Immunofluorescence (IF) for c-ANCA and p-ANCA (this refers to cytoplasmic or perinuclear staining respectively) is a good screening method.
- Positive ANCA has to be confirmed using ELISA for the demonstration of potential proteinase-3 (PR3) and myeloperoxidase-(MPO) autoantibodies.
- c-ANCA/PR3 are usually seen in Wegener's granulomatosis, but also in microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome.
- Wegener's granulomatosis can be diagnosed without histology, only in clinically typical c-ANCA/PR3-positive disease.
- p-ANCA/MPO is usually seen in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome.
- p-ANCA without positive PR3- or MPO-ELISA result is a nonspecific finding, typical for many infections and autoimmune diseases.
- Negative ANCA does not exclude vasculitis.
- Continuously high ANCA is associated with increased risk of relapse.
- Selection of IF- or ELISA-assay in the follow up is done based on findings at the time of diagnosis.

sed by retrobulbar inflammation. Patients can also develop melena, myocardial ischemia, sensory neuropathy or mononeuritis multiplex. Wegener's granulomatosis is characterized by c-ANCA with antiproteinase-3 specificity.

Diagnosis should be confirmed radiologically and histologically. Computed tomography can demonstrate changes in sinuses and lungs even in cases where regular x-ray images appear normal. Biopsies may contain so much necrotic tissue, that demonstration of vasculitis can be difficult. Biopsies are taken from nasal mucosa, upper airways or kidneys. The best samples from the diagnostic point of view are obtained by open lung biopsy, which demonstrates vasculitis, necrotizing inflammation and giant cell granulomas. Granulomatous inflammations caused by microbes should be excluded. Renal biopsy determines the type and severity of the renal involvement. Non-specific focal and necrotizing glomerulonephritic changes without immune complexes are typical findings.

Churg-Strauss syndrome

Churg-Strauss syndrome (Table X) is one of the

Table X. Churg-Strauss syndrome is characterized by at least 4 of the 1990 ACR criteria²⁶

1. Asthma
2. Eosinophilia >10%
3. Mono- or polyneuropathy
4. Pulmonary infiltrates, non-fixed
5. Paranasal sinus abnormality
6. Extravascular eosinophils

three vasculitides, which can be defined by the presence of ANCA²⁷. It affects mainly small arteries and is characterized by p-ANCA with myeloperoxidase specificity. These patients always have atopy and asthma, which can become milder upon development of vasculitic changes. Patients suffer from chronic respiratory tract symptoms and have lung infiltrates. Glomerulonephritis is rarer and usually milder than in Wegener's granulomatosis, even though the kidney biopsy can demonstrate similar changes. Mononeuritis multiplex and coronary artery lesions can develop. Churg-Strauss syndrome should always be suspected on clinical grounds, when the patient has peripheral eosinophilia. Blood test demonstrates p-ANCA (perinuclear ANCA) due to myeloperoxidase antibodies. Diagnosis can be confirmed by demonstration of granulomatous and necrotizing vasculitis with eosinophilic infiltrates.

Microscopic polyangiitis

Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis) (Table XI) is one of the three ANCA vasculitides²⁹. It affects small blood vessels (venules, capillaries, arterioles and small arteries). Microscopic polyangiitis is a better name than microscopic polyarteritis because some patients have no evidence of arterial involvement. Usually patients

Table XI. Microscopic polyangiitis (MPA) is characterized by three changes²⁸

1. Presence of rapidly progressive glomerulonephritis and/or alveolar haemorrhages
2. Histologic demonstration of small-sized vessel vasculitis or segmental pauci-immune necrotizing glomerulonephritis
3. Symptoms suggesting small-vessel involvement

have p-ANCA with myeloperoxidase specificity or less often c-ANCA with proteinase-3 specificity. These features clearly differentiate it from polyarteritis nodosa, which affects middle-sized arteries and lacks ANCA. After exclusion of hepatitis B, C and HIV, in a patient with no or only mild upper airway involvement, who has alveolar bleeding and glomerulonephritis, the diagnosis of microscopic polyangiitis should be suspected. However, this form of vasculitis would have earlier been diagnosed as polyarteritis nodosa. To recapitulate, microscopic polyangiitis differs from polyarteritis nodosa as microscopic polyangiitis often affects lung tissue, also affects veins and rarely leads to difficult hypertension, is usually ANCA positive, almost always requires cyclophosphamide treatment, and recurs more often after remission. Overlap syndromes between microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa are also known.

Microscopic polyangiitis can also be clearly differentiated from immune complex-mediated leukocytoclastic vasculitides of small blood vessels since the focal necrotizing glomerulonephritis is not associated with immune complex deposition. Giant cells do not occur in this vasculitis.

Primary angiitis of the central nervous system

Some patients with neurological changes without any clear-cut reasons disclose vasculitis of small arteries of the central nervous system in angiography or histology in the absence of systemic vasculitic changes^{30,31}. This condition is then known as primary angiitis of the central nervous system (PACNS). Patients with such symptoms should be studied for an eventual underlying myeloproliferative disease, HIV-infection or vasospastic tendency. This condition can be classified as benign (BACNS), granulomatous (GACNS) and atypical.

The vasculitic lesion of the wall of the artery leads to thrombosis, ischemia and necrosis. Clinically this leads to neurological symptoms, such as headaches, mental changes and focal or systemic neurological defects. These can at the beginning be reminiscent of transient ischemic attacks. Benign disease is usually acute in onset and monophasic, whereas granulomatous disease evolves slowly, is chronic and tends to remit. Diagnostic work up usually begins with magnetic resonance imaging of the brain, which is usually abnormal, and by examination of the cerebrospinal fluid, which usually demonstrates inflammatory changes in the

granulomatous disease. Diagnosis of the benign form of the disease is based on angiography, and of granulomatous disease on biopsy and associated inflammatory changes in the cerebrospinal fluid. ESR and CRP are usually within reference limits and the ANCA test is negative.

Treatment is based on prednisolone used in combination with cyclophosphamide in granulomatous disease, and with calcium channel blockers in the benign disease. PACNS has not yet found its final place in the official classification of vasculitis.

Henoch-Schönlein purpura

Henoch-Schönlein purpura (Table XII), cryoglobulinaemias and leukocytoclastic vasculitis of the skin are characterized by immune complex deposition in the walls of the small vessels leading to leukocytoclasia, rupture of the vascular wall, and palpable purpura³³. Leukocytoclastic vasculitis can also occur in severe systemic ANCA-associated vasculitides that must be excluded. Henoch-Schönlein purpura occurs usually in children as an IgA-dominated febrile hypersensitivity reaction in response to an upper respiratory tract infection. Small artery disease leads to arthralgias, arthritis, microscopic haematuria and abdominal pain. Hypotension, melena and hematemesis can develop. CRP and ESR increase. Anaemia, leukocytopenia or thrombocytopenia can occur.

Patients presenting with general symptoms and abdominal pain should be sent to hospital for follow up. Diagnosis is confirmed by skin biopsy, which demonstrates leukocytoclastic vasculitis and IgA and C3 deposits in the vessel wall. These can also be found in renal biopsies. Meningococcal sepsis should be considered in differential diagnosis, as it can also lead to petechiae and joint symptoms.

Table XII. Henoch-Schönlein purpura is characterized by at least 2 of these 1990 ACR criteria³²

1. Palpable purpura (hemorrhagic skin lesions not related to thrombocytopenia)
2. Age \leq 20 years at disease onset
3. Bowel angina worsening after meals or bowel ischemia usually in form of bloody diarrhea
4. Leukocytoclastic vasculitis on biopsy

Cryoglobulinaemia

Cryoglobulinaemia (Table XIII) refers to cold precipitating immune complexes or aggregates of monoclonal antibody leading to complement consumption, leukocytoclastic immune complex vasculitis of small blood vessels and palpable purpura³⁵. Simple type I cryoglobulinaemia is caused by lymphoproliferative diseases in which the neoplastic clone produces monoclonal cryoglobulin. Mixed type II and III cryoglobulinaemias are associated with rheumatoid factor, which in type II diseases is monoclonal and in type III diseases polyclonal. These forms are more common in adults, who suffer from lymphoproliferative disorders, chronic infections (in type II particularly hepatitis C) or other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE) or Sjögren's syndrome. Cryoglobulinaemia is called essential if the patient does not have any underlying infectious, immunological or neoplastic disorders. Cryoglobulins accumulate in the wall of small blood vessels, where they fix complement and lead to leukocytoclastic vasculitis and clinically to palpable purpura, but also to cold urticaria, glomerulonephritis, arthralgias, abdominal pain, neuropathy, Raynaud's phenomenon, ulcerations and necrosis.

Potential association with the lymphoproliferative diseases, infections or autoimmune diseases should be looked for. Cryoglobulins, the hallmark of this condition, are always found in blood and should be analyzed for their composition. Hypo-

Table XIII. Mixed cryoglobulinaemia can be diagnosed if all three major criteria are fulfilled. One major criterion is enough if it occurs together with at least two minor clinical criteria and two minor serological or histopathological criteria³⁴

Major criteria

Clinical: palpable purpura
Serological: cryoglobulins and hypocomplementemia
Histopathological: leukocytoclastic vasculitis

Minor criteria

Clinical: chronic hepatitis, membranoproliferative glomerulonephritis, peripheral neuropathy or skin ulcers
Serological: rheumatoid factor, hepatitis C, hepatitis B positivity
Histopathological: clonal B-cell infiltrates in the liver and/or bone marrow

complementemia is common. Skin biopsies demonstrate leucocytoclastic vasculitis and cryoglobulin deposits, which are also found in glomeruli.

Leukocytoclastic vasculitis of the skin (previously hypersensitivity vasculitis)

The most benign form of the immune complex-mediated small vessel vasculitis family is the one without any manifestations from the gastrointestinal tract, kidneys or joints, solely restricted to the skin in the form of leucocytoclastic vasculitis and palpable purpura. Thus, these patients do not suffer from abdominal pain and do not have any blood in their stools, do not have hematuria or proteinuria and have no arthralgias. Patients of all ages can develop vasculitis of small vessels restricted to the skin²⁴. Drugs and infections can lead to leukocytoclastic vasculitis, which can also occur as a secondary manifestation of, for example, rheumatoid arthritis and SLE. Systemic involvement must be excluded and eventual triggering factors looked for.

Goodpasture's syndrome

Goodpasture's syndrome is a rare but clinically important syndrome, the classical syndrome triad consisting of pulmonary haemorrhages, glomerulonephritis and anti-basement membrane antibodies³⁶. It is characterized by pathogenic autoantibodies usually called anti-glomerular basement membrane autoantibodies, but these antibodies actually react with the noncollagenous 1 (NC1) domain of the α_3 chain of basement membrane type IV collagen. They lead to rapidly progressive and eventually fatal inflammation in alveolar (alveolar bleeding) and glomerular (glomerulonephritis) basement membranes, where the corresponding autoantigen is relatively exposed to antibody binding. Locally formed antigen-antibody complexes fix complement, which leads to basement membrane damage. Serum samples contain anti-glomerular basement membrane antibodies and renal and lung biopsies disclose linear deposits of (auto)antibodies in these basement membranes. Rapid diagnosis is essential as prednisolone and cyclophosphamide are necessary to suppress anti-glomerular basement membrane autoantibody production, combined with plasmapheresis to remove the pathogenic autoantibodies.

Panniculitis

Panniculitis is inflammation of fat tissue, which is

divided into lobules by septa. It leads to red subcutaneous nodules occasionally associated with vasculitis of small or even middle-sized blood vessels³⁷. If arteries are involved, the entire fat lobule is affected (lobular panniculitis), but if only veins are involved the inflammation is confined to the septum (septal panniculitis). The most common form of panniculitis is erythema nodosum in which involvement of both arteries and veins can coexist, and which can be triggered by a delayed hypersensitivity reaction. These patients have often had Streptococcus or Yersinia infection, have used sulfonamides or birth control pills, or suffer from Crohn's disease, tuberculosis or sarcoidosis. The most common vasculitic panniculitis is caused by cutaneous polyarteritis nodosa which leads to nodules, ulcerations and livedo reticularis in the legs, but also to myalgias and arthralgias or even involvement of middle-sized arteries. Classification of panniculitis is not straight-forward, because in many cases a triggering stimulus can not be identified.

The biopsy taken for diagnosis should be deep enough to extend to subcutaneous fat. Management is based on the elimination of the triggering factor, if any, and symptomatic treatment. Cutaneous polyarteritis nodosa is treated with prednisolone and occasionally even with cyclophosphamide.

The Third Road Sign: Pseudovasculitis

In addition to vascular wall inflammation and damage caused by immunological-inflammatory vasculitis, a large number of conditions has been described which on some other basis lead to stenosis, occlusion, thromboembolism, vasospasm, infection or inflammation, all of which can lead to a wrong road³⁸ (Table XIV). These conditions are named pseudovasculitis and they are characterized by disturbances in the vascular circulation in the absence of vasculitic changes in the blood vessel wall. In spite of this, clinical symptoms and signs, laboratory and radiological findings can be very similar to those found in systemic vasculitides. Pseudovasculitides are not rare and should always be kept in mind when systemic vasculitis is suspected. As a matter of fact, the road sign to secondary vasculitis and to pseudovasculitis should be checked before the one pointing to primary vasculitis is followed. It is always important to look for

Table XIV. Pseudovasculitis can be classified as blood vessel damaging, obstructing, thromboembolic or vasospastic conditions and other pseudovasculitis.

Pathogenetic mechanism	Clinical changes/diagnosis
Diseases of the blood vessel wall	<ul style="list-style-type: none"> • Atherosclerosis • Bürger's disease • Fibromuscular dysplasia • Amyloidosis • Scurvy • Calciphylaxis • Moyamoya disease
Infections	<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis • Lyme disease (Borreliosis) • Miliary tuberculosis • Chronic viral hepatitis • Meningoencephalitis • Sepsis
Coagulation disorders	<ul style="list-style-type: none"> • Antiphospholipid antibody syndrome • Thrombotic thrombocytopenic purpura • Hemolytic-uremic syndrome • Disseminated intravascular coagulation • Coagulation disorders associated with the use of heparin or warfarin (also thrombocytopenia caused by heparin, i.e. HIT)
Embolization	<ul style="list-style-type: none"> • Infective endocarditis • Myxoma • Cholesterol embolism • Non-bacterial thrombotic endocarditis • Use of intravenous narcotics
Drugs and Narcotics (vasospasms)	<ul style="list-style-type: none"> • Phenyl prophanol amines • Amphetamines • Cocaine
Hormones (vasospasms)	<ul style="list-style-type: none"> • Pheochromocytoma
Miscellaneous	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasms • Hypereosinophilic syndrome • Intravascular lymphoma • Hyperviscosity syndrome • Connective tissue diseases

triggering factors and to exclude pseudovasculitis. Management of pseudovasculitides is very different from that of primary systemic vasculitides, which emphasizes the importance of differential diagnosis. Different specific and even curative treatments are often available for pseudovasculitis. On the other hand, treatment for vasculitis in a patient with pseudovasculitis can result in irreparable damage.

Atherosclerosis

Atherosclerosis is a common disease of large

and middle-sized arteries, in which atherosclerotic plaques cause stenosis of the arteries and may lead to their occlusion as a result of plaque rupture and thromboembolic disease. Ischemic pain and skin alterations in severe cases resemble those caused by vasculitides. Atherosclerosis is one of the most common differential diagnostic alternatives for vasculitis. Also, atherosclerotic plaques contain inflammatory cells. However, patients with atherosclerosis do not usually develop prominent acute phase responses although slightly elevated CRP and fibrinogen are risk factors.

Infections do predispose to atherosclerotic plaque rupture, which can lead to medical calamities like myocardial infarction or stroke and to differential diagnostic problems. Usually atherosclerotic changes are stable so that a certain degree of physical exercise always and consistently leads to ischemic pain, such as angina pectoris or intermittent claudication. Atherosclerosis as such is slowly progressive and the patients typically have a long history spanning back for even a few decades.

Antiphospholipid antibody syndrome (slightly modified criteria)

Antiphospholipid antibody syndrome (Table XV) is characterized by arterial and venous thrombosis, thrombocytopenia and recurrent abortions as well as cardiolipin antibodies, β_2 -glycoprotein I antibodies and/or positive lupus anticoagulant⁴⁰. Antiphospholipid antibody associated clinical symptoms form a wide spectrum and can include stroke, livedo reticularis and varicose ulcers, which can be similar to those seen in systemic vasculitides. Antiphospholipid antibody syndrome associated Libman-Sacks endocarditis can be a source of peripheral emboli. The so called catastrophic antiphospholipid syndrome is caused by occlusion of the microvasculature and can manifest itself as a progressive renal and multi-organ failure. SLE patients can have antiphospholipid antibodies and, therefore, non-inflammatory vascular occlusions and secondary immune complex vasculitis. Antiphospholipid antibody syndrome can be aggravated by e.g. estrogens and glucocorticoids.

Infective endocarditis

Infective endocarditis is caused by inflammation of the endocardium and heart valves, which contain aggregated platelets, fibrin, microbes and inflammatory cells in form of vegetations. Heart valve pathology, such as bicuspid aortic valve or mitral valve insufficiency, as well as immunocompromising states predispose to endocarditis. Patient history can reveal an iatrogenic or accidental trauma, but often the source of bacteraemia remains unclear. The clinical symptoms and findings, such as petechiae, hematuria, arthralgias and arthritis can resemble a systemic connective tissue disease or a vasculitis. Infective endocarditis can lead to pseudovasculitis as a result of microembolisms, which can also be caused by secondary vasculitis associated with immune complex formation. Even fungal endocarditis has to be considered as a cau-

se of large vessel stenosis resembling vasculitis. Typically, auscultation reveals heart murmurs, which shift in character as the vegetations change as they grow or embolize. Transthoracic or transthoracic echocardiography can be used to visualize vegetations and underlying or endocarditis-associated valve pathology and blood cultures can be used to disclose bacteraemia. Acute phase reaction, hypergammaglobulinemia and rheumatoid factor can be found by laboratory tests in both endocarditis and vasculitis.

Table XV. A condition can be classified as a definite antiphospholipid antibody syndrome if at least one of the following clinical and one of the laboratory criteria are met³⁹:

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis
 - One or more clinical episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis, in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by imaging or doppler studies or histopathology, with the exception of superficial venous thrombosis. For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.
2. Pregnancy morbidity
 - One or more unexplained deaths of a morphologically normal foetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal foetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the foetus, or
 - One or more premature births of a morphologically normal neonate at or before the 34th week of gestation because of severe preeclampsia or eclampsia, or severe placental insufficiency, or
 - Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation in the absence of maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes.

Laboratory criteria (on at least two occasions, at least 6 weeks apart, measured from a blood test using methods fulfilling international standards)

- Anticardiolipin antibody of IgG and/or IgM isotype, present in medium or high titer
- Lupus anticoagulant
- Beta-2 glycoprotein I antibodies

Myxoma of the heart

Myxoma of the heart is a benign intracardial tumour, which can occur at all ages, more commonly in women than in men⁴¹. Myxoma can lead to cardiac and extra-cardiac symptoms, such as embolization to peripheral tissues and lungs, arthritis, petechiae and Raynaud's phenomenon. Haematuria and proteinuria occur. Embolic manifestations can simulate vasculitis as they develop suddenly and lead to severe ischemic changes. Approximately half of these patients have fever and lose weight depending on the production of pro-inflammatory cytokines in myxomatous tissue. Anaemia, leukocytosis, thrombocytosis and increased ESR are common laboratory findings, which are in part caused by interleukin-6 production by the myxomatous cells.

Biopsies and the embolic lesions demonstrate myxomatous cells, but not vasculitic changes. Transthoracic and transesophageal echocardiographies are useful, although differential diagnosis between myxoma and intracardial thrombosis can be difficult. Diagnosis of myxoma is confirmed with computed tomography or magnetic resonance imaging. Resection of myxoma is usually a curative treatment.

Cholesterol embolism

Occasionally the atherosclerotic plaque ulcerates as a result of endovascular procedures (mechanical manipulation), anticoagulation (exposing the plaque surface below the thrombus mass) or spontaneously, leading to cholesterol crystal embolization⁴². Small, needle-like cholesterol crystals are disseminated into various tissues, usually kidneys. The typical patient is an elderly man suffering from advanced atherosclerosis, who has recently undergone an invasive vascular procedure, for example an angiography. In some cases the condition has been reported after warfarin or thrombolytic treatment. Also, spontaneous cholesterol embolizations can occur. The manifestations greatly resemble those caused by vasculitis, for example eczema, petechiae, ulcerations and livedo reticularis are common. As the cholesterol emboli are so small, the peripheral pulses of the larger blood vessels remain easily palpable in spite of the colour of the toes in a typical blue or purple toe syndrome. The most serious manifestations of cholesterol embolism are amaurosis fugax and permanent blindness, myocardial infarction, bowel infarction, peripheral neuropathy and progressive renal failure.

Laboratory tests usually demonstrate increased ESR, leukocytosis and often eosinophilia. Thrombocytopenia and hypocomplementemia can also occur. Rheumatoid factor, antinuclear antibodies and even ANCA, usually non-proteinase-3, non-myeloperoxidase type, can be found. Diagnosis is histopathological and is based on the demonstration of cholesterol crystals, which leave slits in the damaged tissue as they are dissolved away during regular tissue sample processing. There is no specific medical treatment for cholesterol embolism and the mortality of the reported cases has been relatively high. If a patient using warfarin is diagnosed suffering from cholesterol embolisms, warfarin may have to be stopped. Without surgical treatment, cholesterol embolism is a recurrent process with a high mortality rate.

The First Milestone: Patient History and Physical Examination

Careful patient history and physical examination have been emphasized as central in establishing the diagnosis. The more complicated the situation seems to be, the more important these are so that invasive (=potentially dangerous and expensive) examinations can be correctly targeted.

In vasculitis of aorta and large arteries, transient ischemic attack and vision disturbances in young women or new headache and polymyalgia rheumatica in elderly patients are important clues. Non-symmetrical pulse and difference in the blood pressure in the upper extremities or tenderness of the temporal arteries and pulse difference between the right and the left side are useful findings. When middle-sized arteries are affected in polyarteritis nodosa, this often leads to a serious generalized disease, in which multiple organ lesions and mononeuritis multiplex lead the thoughts to the possibility of vasculitis. Kawasaki disease is typically a disease of small children and manifests in form of mucocutaneous lymph node syndrome, which can lead to formation of coronary artery aneurysms and in which immunomodulatory treatment is different from the usual regime. When the small arteries are diseased in Wegener's granulomatosis, upper respiratory tract, pulmonary and renal changes develop; in microscopic polyangiitis severe renal disease and palpable purpura; and in Churg-Strauss syndrome a patient with atopy and asthma develops eosinophilia and pulmonary in-

filtrates. In diseases of the very smallest blood vessels, in particular immune complex mediated vasculitis, palpable purpura is the cardinal finding, but it can also occur in vasculitis of small-size arteries. Henoch-Schönlein purpura usually develops in a child after an upper respiratory tract infection and also leads to arthralgia, haematuria and melena, but in the somewhat similar cryoglobulinaemic vasculitis melena is usually absent. Inflammation of the superficial and deep veins can lead to thrombophlebitis and phlebothrombosis. Hydrostatic pressure increases and leads to local peripheral oedema. The most feared complication in this condition is pulmonary embolism.

The Second Milestone: Laboratory Tests and Surrogate Markers

Inflammation leads to cytokine production and acute phase reaction, which lead to general symptoms like fever, fatigue, anorexia, weight loss, night sweats and myalgias and arthralgias associated with typical laboratory findings (Table XVI).

Already relatively few, but well directed laboratory tests can be helpful in the diagnosis of vasculitis. In almost all primary vasculitic diseases the ESR and CRP are increased. Complete blood count with white cell differential is one of those basic laboratory tests to be ordered in suspected vasculitis cases. Primary vasculitis is usually associated with normocytic anaemia, leukocytosis and

thrombocytosis. In contrast, thrombocytopenia is not usually seen in primary vasculitis, but is rather suggestive of SLE, infiltration of malignant diseases into the bone marrow, thrombotic thrombocytopenic purpura, disseminated intravascular coagulation or antiphospholipid antibody syndrome. Leukocytopenia is not typical for vasculitis, but can be suggestive of SLE, sepsis or some other severe or viral infections, aleukaemic leukaemia, myelodysplasia or various drugs. Eosinophilia is part of the Churg-Strauss syndrome, but it can also be seen in Wegener's granulomatosis and in rheumatoid vasculitis. Chemical screening of the urinary sample and/or urine cytology are pathological in glomerulonephritis.

Autoantibody tests are to a large extent performed in the referral hospital. All tests are not necessary in the evaluation of all patients suspected of having vasculitis, but the selection of the tests is dependent on the clinical symptoms. Antinuclear antibodies and anti-DNA antibodies are recommended when SLE is suspected or has to be excluded. Glomerular basement membrane antibodies are important when the cause for alveolar bleeding and glomerulonephritis is sought. Antiphospholipid antibodies are important when unclear arterial or venous thrombosis or thrombocytopenia are evaluated and are also necessary when catastrophic antiphospholipid antibody syndrome is suspected. Serum complement components C3 and C4 decrease upon consumption in leukocytoclastic, immune complex-mediated vasculitides and are sometimes useful in the follow-up of glomerulonephritis. Complement concentrations are low in cryoglobulinaemia and they can be decreased in endocarditis, but are usually normal in polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Henoch-Schönlein purpura and can increase in infections as they are acute phase reactants. Serological tests for the demonstration of hepatitis B and C can be recommended if the patient suffers from polyarteritis nodosa, cryoglobulinaemia, polyarthritis or cutaneous vasculitis.

ANCA, which has proteinase-3 or myeloperoxidase specificity, are seen in a large proportion of patients, who have generalized small artery vasculitis. c-ANCA and proteinase 3 antibodies are strongly suggestive of Wegener's granulomatosis⁴³. p-ANCA with myeloperoxidase specificity rather imply microscopic polyangiitis or Churg-Strauss syndrome. ANCA are seen in many other diseases

Table XVI. Laboratory tests and findings in basic health care when vasculitic diseases are suspected

- Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein are increased
- Complete blood count with white cell differential demonstrates anaemia, leucocytosis, eosinophilia and thrombocytosis
- X-ray of the sinuses demonstrates shadowing or fluid levels
- Chest X-ray demonstrates pulmonary infiltrates
- Urinary sample demonstrates haematuria
- ANCA suggest small artery vasculitis
- Tests are ordered based on the clinical picture and they can also be used to demonstrate the triggering or perpetuating factor in secondary vasculitis and to exclude pseudovasculitis

such as infections, vasculitic reactions caused by drugs and in many inflammatory diseases other than vasculitides. The reactivity is then usually against something else than proteinase-3 or myeloperoxidase. Therefore, the vasculitis diagnosis can never be based solely on demonstration of ANCA positivity.

Immunological events induce vasculitic inflammation. This can be directly observed in biopsies taken from symptomatic organs or tissues. Histopathological diagnosis forms the basis of exact diagnosis, but because such procedures are invasive, attempts have been made to develop surrogate changes for histopathology (Table XVII).

General practitioners can easily take skin biopsies to confirm leukocytoclastic vasculitis, but as palpable purpura is also clinically easily recognizable, such patients should be sent without biopsy to a specialist, if elimination of the triggering stimulus has not corrected the situation and suspicion of vasculitis has been confirmed or still remains after the basic tests, except in trivial and mild cases, often restricted to the skin. Patients with unstable angina pectoris are urgently referred to hospital and the same principle should naturally apply if progressive and unpredictable vasculitic changes develop in potentially dangerous sites since these are “unstable vasculitic plaques” and can lead to severe vital organ damage and failure of heart, kidneys, brain, and lungs. In the diagnosis and treatment of vasculitis an early diagnosis is important, also because the use of anti-platelet drugs or anti-coagulants is difficult in vasculitis, which is asso-

ciated with bleeding tendency. In fact, such drugs may be contraindicated in spite of a prothrombotic inflammatory condition associated with unstable vasculitic plaques.

The Third Milestone: Tests in Specialized Centers

Histopathology

When the patient has been referred to a specialized centre after the basic work up on the primary health care level including patient history, physical examination and basic laboratory tests, biopsies of symptomatic organs are performed. Recognition of targets for biopsies is based on clinical findings, laboratory tests and other objective examinations, as blind biopsies easily lead to false negative results. If several organs are affected by the disease, choice of the site of the biopsy is determined by the potential risks and the likeliness to obtain a disease specific diagnosis. The biopsy sample has to be large enough since vasculitis does not affect the blood vessels and tissues in a uniform and predictable way, but in a haphazard manner. Biopsies can demonstrate immunoglobulin and complement depositions, T-lymphocytes, macrophages, granulomas and necrosis. For example, in giant cell arteritis giant cells and granulomas are seen, in necrotizing polyarteritis nodosa the neutrophilic granulocyte is the main cell and in Churg-Strauss syndrome associated with atopy and asthma the eosinophil is the main cell. In small vessel

Table XVII. Surrogate markers in the diagnosis of vasculitis

Target Organ	Surrogate Parameter
Glomerulonephritis	• Proteinuria, haematuria and blood cell casts
Arteritis	• Angiographic or ultrasound demonstration of aneurysms or stenosis in arteries if also clinical sign of vasculitis are present
Granulomatous inflammation of the upper respiratory tract	• Bloody nasal secretions and/or inflammation in the upper respiratory tract, which last for longer than one month • Chronic sinusitis, otitis and/or mastoiditis (X-ray examination, computerized tomography or magnetic resonance imaging) • Sudden hearing loss without trauma • Destruction of the skull bones and/or cartilage
Granulomatous inflammation of the lower respiratory tract	• Radiological demonstration of inflammation in lower respiratory tract (shadowing or cavitations), which last longer than one month
Inflammation of the capillary blood vessels in lung tissue	• Radiologically diffuse infiltrates, which last at least one month.

leukocytoclastic vasculitis the dominating cell is a neutrophil associated with nuclear dust. Tissues affected by vasculitis may demonstrate ischemic lesions and necrosis without apparent vasculitic changes. Sometimes it can be difficult to differentiate vasculitis, for example, from infections or angiocentric lymphoma. The phenotypic examination of the cells and other special techniques can be helpful.

Angiographies

Lesions in the vascular wall can lead to stenosis, occlusion, vasospasm, thrombosis, embolism, ischemia, aneurysm or bleeding. Angiography and Doppler ultrasound examination can demonstrate stenosis, occlusions, vasospasms, aneurysms, thrombosis and bleedings. X-rays, computed tomography and magnetic resonance imaging are suitable for the demonstration of bleedings, lesions, complications and assessment of the extent of the disease.

Angiographies are useful when lesions in the aorta and its main branches are suspected or if the patient has aneurysms. It can also be useful in the diagnosis and follow-up of vasculitis of the central nervous system and of Kawasaki disease and arteritis of the coronary arteries. Magnetic resonance angiography (MRA) is useful for the evaluation of the size of the lumen of the large blood vessels and the thickness of their wall. Angiography of the abdominal arteries is used when arteritis of the middle-sized arteries is suspected and histological diagnosis has not been obtained. Polyarteritis nodosa and other middle-sized artery diseases can lead to microaneurysms and stenosis, which can be visualized using angiography. Polyarteritis nodosa has microaneurysms in 60-90 % of cases. Aneurysms are more likely to develop with time and are not always found in the early stages of the disease. Microaneurysms of internal organs are not diagnostic of polyarteritis nodosa, as they can also be found in other diseases affecting middle-sized or slightly smaller arteries, for example Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome, as well as in non-vasculitic conditions, such as myxoma of the heart atria and in infectious endocarditis. Angiography has no place in the diagnosis of small vessel vasculitis.

Empiric treatment with glucocorticoids

Empiric treatment with glucocorticoids is sometimes necessary as a part of the diagnostic work-up,

but even though patients would benefit from such medications, this is not enough for diagnosing vasculitis. A complete diagnostic work up should always be performed if at all possible.

Management of Vasculitis

In the hospital, the activity and extent of vasculitis is examined. In this workout, structured instruments such as The Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)⁴⁴ and The Vasculitis Damage Index (VDI)⁴⁵ are useful. They enable clinicians to identify an active disease, including the level of its activity, and to separate it from irreversible but already stable damage. This can be of great importance in justifying the use of immunosuppressive treatment. Some new tests like measurement of von Willebrand factor or procalcitonin can be helpful in this respect. In many centres vasculitis patients are enrolled into international controlled clinical trials on the treatment of vasculitis.

If and when the triggering and perpetuating factor can not be identified, the management of primary vasculitis is based on immunosuppression⁴⁶ (Table XVIII). Immunosuppression is also used in the management of the secondary vasculitis with poor response to treatment targeted at the elimination of the suspected triggering factor⁴⁷. Treatment is tailor-made, but some general management strategies have been created.

In arteritis of the large vessels treatment is initiated with prednisolone alone in high immunosuppressive doses¹⁶. In Takayasu arteritis azathioprine or weekly methotrexate can add to the efficacy and enable tapering of the glucocorticoids⁴⁸. In temporal arteritis occasionally azathioprine or methotrexate is added to the glucocorticoid treatment as a glucocorticoid sparing agent.

Treatment of vasculitis of the middle and small sized arteries is based on prednisolone combined with cyclophosphamide, either *per os* (more effective) or intravenously (safer)^{46,49}. The dose of the immunosuppressants is adjusted so that blood leukocytes remain over $3.0-3.5 \times 10^9/l$ and neutrophils over $1.0-1.5 \times 10^9/l$. To avoid irritation and eventual development of cancer of the urinary bladder, fluid intake should be at least three litres per day and can be combined with prophylactic treatment with mesna. In Kawasaki disease in children, glucocorticoids should not be used as the vasculitic plaques of the coronary arteries in chil-

Table XVIII. Anti-inflammatory, immunosuppressive and other systemic treatments of vasculitic diseases.

Takayasu arteritis	Glucocorticoid ¹
Temporal arteritis	Glucocorticoid ¹
Behçet's disease	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ² , chlorambucil, azathioprine, cyclosporine, colchicine, thalidomide ³
Polyarteritis nodosa	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ²
Kawasaki disease	Intravenous immunoglobulins
Bürger's disease	Smoking cessation, intravenous prostacyclin analogues
Wegener's granulomatosis	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ² , (azathioprine) ⁴ , (plasmapheresis) ⁵
Microscopic polyangiitis	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ² , (azathioprine) ⁴ , (plasmapheresis) ⁵
Churg-Strauss syndrome	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ² , (azathioprine) ⁴
Primary angiitis of the central nervous system	Glucocorticoid ¹ , cyclophosphamide ² or calcium channel blockers ⁶
Henoch-Schönlein purpura	NSAID ⁷ , glucocorticoid ⁸ , (cytotoxic drugs) ⁸
Leucocytoclastic vasculitis of the skin	NSAID ⁷ , dapson, (glucocorticoid) ⁸ , (cytotoxic drugs) ⁸
Essential cryoglobulinaemic vasculitis	NSAID ⁷ , dapson, (glucocorticoid) ⁸ , (cytotoxic drugs) ⁸ , (plasmapheresis) ⁵
Panniculitis	Elimination or treatment of the causative factor; anti-inflammatory drugs, cold wrappings, (glucocorticoid) ⁸ , (cytotoxic drugs) ⁸

¹ An immunosuppressive prednisolone dose is 1 mg/kg/day

² Cyclophosphamide dose is 2-4 mg/kg/day per os or 0,5-1,0 g/m² intravenously every 2-4 weeks

³ In the treatment of arthritis and mucosal or skin changes, cyclosporine also in the treatment of uveitis

⁴ Immuno-suppressant drugs are used during the maintenance phase in this and other vasculitic diseases as glucocorticoid sparing drugs

⁵ In crisis situations

⁶ Cyclophosphamide can be combined with glucocorticoids in a severe granulomatous form of the condition and calcium blockers in the milder, benign forms.

⁷ As a symptomatic drug, anti-inflammatory drug (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)

⁸ In severe and recurrent cases

dren with thrombocytosis may be further weakened as result of the catabolic effects of glucocorticoids which can lead to ruptures and bleeding. Instead, intravenous immunoglobulins are the treatment of choice for Kawasaki disease²⁰. In the treatment of Behçet's disease, cyclosporine in particular, but also dapson and colchicine have a place. When patients are treated with cyclophosphamide, it is often substituted with either methotrexate or azathioprine after 3–12 months of use to avoid long-term adverse events⁵⁰. In vasculitic crisis methylprednisolone can be given in 0.5–1.0 g/day dose on three successive days, and plasmapheresis or immunoabsorption should also be considered to facilitate removal of immunoglobulins and immune complexes with exchange of plasma or immunoglobulin binding protein A. In the treatment of vasculitis of arterioles, capillaries and venules, in other words of small vessel vasculitis, follow up and symptomatic treatment (in palpable purpura) or antihistamines (in urticaria) may suffice. The sulfonamide dapson has some non-

-antimicrobial effects on neutrophils, which can be useful in leucocytoclastic vasculitis. Tacrolimus, mycophenolate mofetil and the so called biological drugs and combination treatments are still seeking their place in the management of vasculitis.

Triggering factors have also been identified in so called primary vasculitic diseases. Lamivudine or interferon- α can be used together with plasmapheresis in the treatment of hepatitis B-associated polyarteritis nodosa. Ribavirin and interferon- α can be used in hepatitis C-associated cryoglobulinaemic vasculitis. Combination of trimethoprim and sulfamethoxazol is used in Wegener's granulomatosis to maintain remission and nasal mupirocin for the eradication of *Staphylococcus aureus* and penicillin in the treatment of *Streptococcus* infections associated with polyarteritis nodosa in children. Henoch-Schönlein purpura develops with approximately three weeks latency and usually the triggering infection has already healed during that time. So called banal infections should be

rapidly and effectively diagnosed and treated in vasculitis patients on immunosuppressive drugs. The initiation treatment in vasculitis often also includes empiric treatment with antimicrobial drugs. Patients with vasculitis should be more actively and aggressively treated for their infectious diseases than other patients, as an infection can destabilize their condition and lead to an activation of their vasculitis. In fact this attitude can act as some type of secondary prophylaxis in such a setting.

Vasculitis is associated with increased risk for thrombosis. Low dose acetylsalicylic acid (ASA) has been used in combination with high-dose prednisolone. However, inflammation in the vascular wall predisposes to thrombosis. In addition, prednisolone inhibits anti-thrombotic prostacyclin synthesis in the endothelial cells, but does not affect platelets, which lack nuclei and thus continue to effectively produce prothrombotic thromboxane. Mini-ASA has been reported to be useful in prophylaxis against visual loss and apoplexy in temporal arteritis. Instead, venous thrombosis is usually associated with activation of the coagulation cascade. If vasculitis patients do not have any obvious bleedings or high blood pressure, low molecular weight heparin can be considered for thrombosis prophylaxis in bedridden patients. Under such circumstances its effect should preferably be followed by using factor Xa activity measurements. This approach is still experimental. Thrombophlebitis may be cured by removal of intravenous cannulae, and non-medical thrombosis prophylaxis should be particularly effective in vasculitis patients. If a vasculitis patient develops thrombosis, its medical treatment must be tailor-made individually.

Conclusion

General practitioners have an important task in screening and finding rare, but severe and often life threatening vasculitis patients from their large patient flow. Careful patient history and physical examination are the cornerstones of success. Targeted basic laboratory tests and imaging studies help to differentiate secondary and pseudovasculitis from primary vasculitis. Patients who are suspected to have clinically significant vasculitis should then be urgently referred to specialized centres for invasive histological and radiological diagnosis confirmation, initiation of immunosuppressive treat-

ment, and follow-up.

Vasculitis case report 1

A 77 year-old economist consulted a rheumatologist about muscle pain that prevented him from playing tennis. For three months he had suffered from aching shoulder and pelvic regions. The problems started after a weekend in London, where he visited a theatre play and thought that he had caught a common cold. Two weeks after the trip to London he visited his dentist complaining of lower jaw pains. Two teeth cavities were treated, but there was no relief of his jaw pain. Antibiotics (phenoxymethylpenicillin 1 million units $\times 3$) were initiated and were switched to cephalexin (500 mg $\times 3$) as the dentist suspected a root canal infection. This diagnosis was made because the serum C-reactive protein (CRP) concentration was 49 mg/l, but it was 66 mg/l two weeks after dental therapy that did not result in pain relief. At follow-up CRP was 55 mg/l and the patient was put on ibuprofen (600 mg $\times 3$). The proximal polymyalgic and lower jaw complaints persisted, altogether preventing the economist from playing tennis, and resulting in a weight loss of 6 kg in two months.

The rheumatologist suspected giant cell arteritis as the ESR was 88 mm/h and CRP 78 mg/l. The patient was referred to a rheumatologic in-ward facility for a temporal artery biopsy. Oral prednisolone (40 mg) was immediately initiated. One week later, the patient won his tennis game over his opponent who had been mostly beating him during his disease. Biopsy showed a low-grade panarteritis without multinuclear giant cells. After one month on the initial prednisolone dose, the drug was tapered by 5 mg/week until a dose of 5 mg/day was reached. Eleven months after initiation of therapy he remains on this dose.

Vasculitis case report 2

A 40 year-old male was diagnosed with Wegener's granulomatosis at the age of 20. When diagnosed he suffered from arthritis and lung manifestations as well as from recurring sinusitis. The diagnosis was based on biopsy from a nasal granuloma. Because of generalized symptoms he was treated with high-dose prednisolone (1 mg/kg/day) in combination with oral cyclophosphamide (2 mg/kg/day) for one year. After the first year, cyclophosphamide was changed to oral azathioprine (2 mg/kg/day) in combination with low-dose prednisolone (5-10 mg/day). This combination therapy was con-

tinued for two years. His symptoms disappeared and therapy was discontinued for ten years. Two years before the current episode, proteinuria (3-4 g/day) was discovered when reason for his ankle oedemas were sought for. A renal biopsy revealed an inactive necrotizing glomerulonephritis as a manifestation of Wegener's granulomatosis. At this stage c-ANCA and proteinase-3 antibodies (14 U) were positive. Serum creatinine was 200 $\mu\text{mol/l}$ but as the glomerulonephritis appeared inactive, no immunosuppressive therapy was initiated. Instead, oral losartan was started (100 mg/day) in order to control proteinuria and it was used in combination with furosemide. The patient did not complain of any respiratory symptoms at this stage.

Almost two years later the patient developed a fever of 38°C without respiratory or urinary tract symptoms. He was found to have a small perianal abscess that was treated with oral cephalosporin. This, however, was not considered to be able to explain the deteriorated clinical situation. Laboratory tests revealed an elevated serum creatinine of 370 $\mu\text{mol/l}$ and an increased urinary protein excretion of 9 g/day. Proteinase-3 antibodies were now 104 U/l suggesting activation of his Wegener's granulomatosis. This led to an initiation of prednisolone 80 mg/day. Azathioprine was also re-started (2 mg/kg) together with low-dose aspirin due to a prothrombotic situation caused by a combination of proteinuria and high-dose corticosteroids. This treatment regimen lowered serum creatinine to 260 $\mu\text{mol/l}$ and was continued with a plan to taper it 5 mg weekly until 5 mg/day dose is reached. If the situation deteriorates a bridging therapy consisting of intravenous immunoglobulin infusions is considered as a more aggressive immunosuppressive therapy.

References:

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
- Savage CO, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ. ABC of arterial and vascular disease: Vasculitis. *BMJ* 2000;320:1325-1328.
- Saleh A, Stone JH. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:209-221.
- Mohan N, Kerr GS. Diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:203-223.
- Somer T, Finegold SM. Vasculitides associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis* 1995;20:1010-1036.
- Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521-1537.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-1134.
- Numano F, Kobayashi Y. Takayasu arteritis - beyond pulselessness. *Intern Med* 1999;38:226-232.
- Tso E, Flamm SD, White RD, et al. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46:1634-1642.
- Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:31-7.
- Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. What is the best approach to diagnosing large-vessel vasculitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:223-42.
- Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-1128.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-169.
- Hoffman GS. Large-vessel vasculitis. Unresolved issues. *Arthritis Rheum* 2003;48:2406-2414.
- Seo P, Stone JH. Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;51:128-139.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and poly-myalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505-515.
- Pipitone N, Boiardi L, Salvarani C. Are steroids alone sufficient for the treatment of giant cell arteritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:277-292.
- Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-1093.
- Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87:1776-1780.
- Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533-544.
- Mills JL Sr. Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features and therapy. *Semin Vasc Surg* 2003;16:179-189.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.
- Savigne J, Davies D, Falk RJ, Jennette JC, Wiik A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000;57:846-862.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.
- Kamesh L, Harper L, Savage CO. ANCA-positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1953-1960.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granuloma-

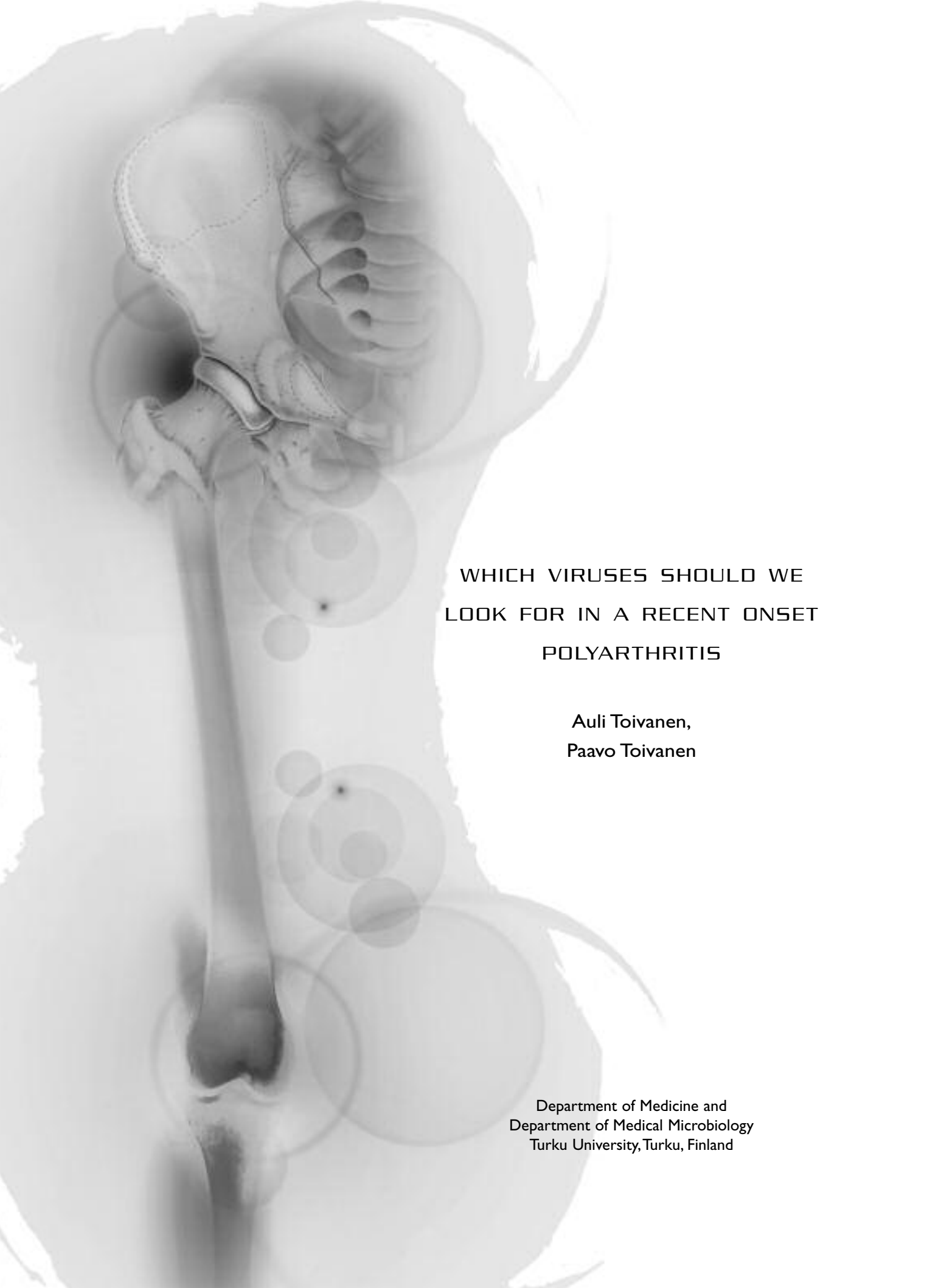
- matosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33: 1094-1100
27. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lohse F, Jarousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
 28. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192
 29. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-430.
 30. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997;40:1189-1201.
 31. Younger DS. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004;17:317-336.
 32. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-1121.
 33. Rostoker G. Schönlein-Henoch purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs* 2001;15:99-138.
 34. Ferri C, Sebastiani M, Guggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:355-374
 35. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2507-2516.
 36. Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:107-115.
 37. Ter Poorten MC, Thiers NH. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002;20:421-433.
 38. Grau R. Pseudovasculitis: Mechanisms of vascular injury and clinical spectrum. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:83-89.
 39. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1309-1311.
 40. Erkan D, Lockshin MD. What is antiphospholipid syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:451-457.
 41. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:159-172
 42. Vidt DG. Cholesterol emboli: A common cause of renal failure. *Annu Rev Med* 1997;48:375-385.
 43. Savige J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:263-276.
 44. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671-678
 45. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitis GD, Gordon C, Savage CO, Adu D: Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-380
 46. Langford CA. Management of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:281-297.
 47. Luqmani RA, Pathare S, Kwok-Fai TL. How to diagnose and treat secondary forms of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:321-336.
 48. Liang P, Hoffman GS. Advances in the medical and surgical treatment of Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:16-24.
 49. Jayne D. How to induce remission in primary systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:293-305.
 50. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.

Corresponding Authors:

Yrjö T. Konttinen, Professor of Medicine
 Department of Medicine, Haartmaninkatu 4
 FIN-00029 HUS, Finland
 Tel: +358-9-19125210, Fax: +358-9-19125218
 E-mail: yrjo.konttinen@helsinki.fi

Reunião de Outono da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Portugal, Monfortinho
 6-8 de Outubro de 2006



WHICH VIRUSES SHOULD WE
LOOK FOR IN A RECENT ONSET
POLYARTHRITIS

Auli Toivanen,
Paavo Toivanen

Department of Medicine and
Department of Medical Microbiology
Turku University, Turku, Finland

ABSTRACT

This review is concentrated on specifically diagnosable viral diseases causing recent onset polyarthritis. A suspicion of viral etiology of arthritis should arise when there are symptoms of infection such as fever, skin manifestations, neurologic signs, or when several cases are occurring at the same time, suggesting an outbreak. In addition to the history and clinical examination, serology is a key element in the diagnosis. Some of these infections are known to occur at certain geographic areas, and the local clinicians are aware of this possibility. HIV and HCV infections occur worldwide, and they should be kept in mind when treating patients with recent-onset arthritis.

Keywords: Arthralgia; Arthritis; Etiology; Infection

RESUMO

Esta revisão analisa especificamente infecções virais diagnosticáveis causadoras de poliartrites agudas. A suspeita de uma etiologia viral numa artrite deve ser colocada quando surgem sintomas de infecção como febre, manifestações cutâneas, sinais neurológicos ou quando vários casos ocorrem ao mesmo tempo, sugerindo um surto infeccioso. Para além da história clínica e do exame objectivo a serologia é um elemento chave no diagnóstico. Algumas destas infecções ocorrem em determinadas áreas geográficas e os clínicos locais estão atentos a esta possibilidade. As infecções pelo HIV e HCV ocorrem em qualquer região geográfica e devem ser tidas em conta na abordagem de um doentes com uma artrite de início recente.

Palavras-Chave: Artralgia; Artrite; Etiologia; Infecção.

WHICH VIRUSES SHOULD WE LOOK FOR IN A RECENT ONSET POLYARTHRITIS

Auli Toivanen*,
Paavo Toivanen**

It is a common experience by almost everyone that flu-like syndromes are quite often accompanied by arthralgia or even temporary mild arthritis. In this review we will concentrate on specifically diagnosable viral diseases causing recent onset polyarthritis. The role of viruses in the etiopathogenesis of chronic polyarthritis has recently been dealt with elsewhere¹.

A great global variation is observed in the viral causes of acute arthritis, for reasons related to epidemiology, climate and human sociology. Unlike bacterially induced arthritides, it is not possible to divide viral arthritides into hematogenous and reactive types. In fact, pure arthritis of viral origin, without involvement of any other tissues, has not been clearly documented. One must realise that the diagnosis of viral arthritis is always based on diagnosing a more or less generalised viral disease. On the other hand, demonstration of a virus in the synovial tissue alone does not necessarily indicate a viral arthritis, since so called innocent microbial bystanders are present in the human circulation and also end up in the synovial tissue.

The pathogenesis of viral arthritis may base on direct infection of synovial cells, formation of immune complexes or other mechanisms. Viral diseases that are accompanied by the development of arthritis can be divided into those in which the arthritis is common and those in which the arthritis occurs only rarely (Table I). For classification and more detailed description of viruses the reader is referred to textbooks²⁻⁴.

Alphaviruses

Arboviruses, i.e. viruses spread by arthropod vec-

tors include a group called alphaviruses. Several of them are pathogenic causing human infections often accompanied by arthritis (Table I). Typical for arboviruses is that they are transmitted to their vertebrate hosts mostly by mosquitoes. Their transmission cycles are complex, and several factors including the virus, the vector, and the host, or environmental variations may contribute to their geographic distribution. The viruses may multiply as well in the arthropod as in the vertebrate host⁵⁻⁸. They are able to persist in the environment for a long period in desiccation-resistant mosquito eggs, and therefore a rapid outbreak may occur when conditions become suitable. Regarding the vertebrate hosts, marsupials such as the Western grey kangaroo, wallabies or euros (*Macropus rotundus*) carry the Ross River virus. Migratory birds serve as hosts for several other alphaviruses, and obviously transport the viruses over long distances, contributing to their spread. It is thus understandable that the epidemiologic behaviour of the alphaviruses is quite capricious and their occurrence geographically restricted. An interesting example is O'nyong-nyong that caused in 1959 a vast epidemic in Africa, with more than 2 million cases reported in east Africa alone. Serologic evidence of exposure to the virus continued in Africa until the late 1960's, after which the transmission decreased and disappeared altogether. Then, in July 1996, the disease reappeared in southern Uganda after an absence of 30 years⁹. Regarding Ross River virus causing epidemic polyarthritis, a marked increase in its presence has been reported from Queensland, Australia⁸.

One group of the alphaviruses, called Sindbis and Sindbis-related viruses, are geographically widely distributed, and the diseases caused by them seem to be more spread than earlier though^{10, 11}. Sindbis virus was first isolated from mosquitoes in the village of Sindbis in Egypt in 1953. So far, in addition to Africa, it has been isolated also in Australia, Asia and Europe. Three closely related but not identical Sindbis-related viruses are known. Clinical cases

*MD, Professor Emerita of Internal Medicine, Department of Medicine, Turku University, Turku, Finland

**MD, Professor Emeritus of Bacteriology and Serology, Department of Medical Microbiology, Turku University, Turku, Finland

Table I. Viral Diseases Accompanied by Acute Onset Arthritis

Virus	Virus present in joint*	Geographic occurrence†
Often accompanied by arthritis		
Alphaviruses		
Chikungunya		Africa, South East Asia
Mayaro		South America (Trinidad, Surinam, Brazil, Colombia, Bolivia)
O'nyong-nyong		Africa (Uganda, Kenya, Tanzania, Malawi, Senegal)
Igbo-ora		Ivory Coast
Ross River		Australia, New Guinea, Fiji, The Solomon Islands, American Samoa, South Pacific Islands
Barmah Forest		Australia
Sindbis		Africa, Australia, Asia, Europe
Sindbis-related		
Ockelbo		Sweden, Norway
Pogosta		Finland
Karelian fever		Russian Karelia
Hepatitis B virus		
Hepatitis C virus		
Parvovirus B19	Yes	
Rubella	Yes	
Seldom accompanied by arthritis		
Mumps		
Chickenpox	Yes	
Adenovirus		
Enteroviruses		
Echoviruses		
Coxsackieviruses		
Hepatitis A virus		
Herpes viruses		
Herpes simplex	Yes	
Varicella zoster	Yes	
Epstein-Barr virus	Yes	
Cytomegalovirus	Yes	
Retroviruses		
Human immunodeficiency virus (HIV)		
Human T-lymphocyte leukaemia virus (HTLV)-I		

*Demonstrated by culture, antigen detection or polymerase chain reaction in synovium/synovial fluid cells.

†When not global.

due to them have been reported in the northern, but not in central or southern Europe¹²⁻¹⁴. According to the location the diseases have been called Ockelbo

disease in Sweden, Pogosta disease in Finland, and Karelian fever in the Russian Karelia.

The clinical symptoms caused by alphaviruses

vary considerably. Mostly the infection is of short duration and the prognosis is good, although several studies indicate that they may also give rise to chronic and prolonged symptoms, including arthralgia and arthritis. The general symptoms appear after an incubation time of 2 to 10 days. In addition to arthritis or arthralgia they may be fever, rash, headache and other central nervous symptoms. Chikungunya, Mayaro and O'nyong-nyong viruses also often cause hemorrhagic phenomena such as petechiae, purpura, epistaxis, and melana¹¹. In Ross River virus infections glomerulonephritis, and in Ross River and O'nyong-nyong infections lymphadenopathy has been described. Joint symptoms may be mild but also quite incapacitating in the acute phase of the disease. The names Chikungunya, O'nyong-nyong and Igbo-Ora have the meaning "weakening of the joints", "that which bends up", and "the disease that bends your wings", respectively.

The diseases caused by Sindbis-related viruses in northern Europe are most often seen in late summer or early fall, when people go to the woods to pick berries or collect mushrooms, and there are plenty of mosquitoes around^{15,16}. The main clinical symptoms are related to the joints, but rash, fever and headache are commonly seen. The disease can apparently pass subclinically.

The mechanism by which alphaviruses cause arthritis is unknown. It is known that Ross River virus can infect human synovial cells^{15,17,18}. Although some alphaviruses have been isolated from human blood and skin, none have been isolated from the joints¹¹. The diagnosis of alphavirus infection as cause of arthritis is based on the clinical picture. During the early phase virus isolation or demonstration of it by polymerase chain reaction (PCR) is possible, but thereafter the cornerstone for diagnostics is serology. It appears that in northern Europe especially during the late summer or early fall it is advisable to search for antibodies against Sindbis-related viruses, when a previously healthy person develops arthralgia or arthritis. The same certainly also holds true for Ross River virus infection in Australia. Regarding the other alphaviruses known to cause arthritic symptoms, a definite recommendation is more difficult to give.

Hepatitis viruses

Hepatitis A apparently gives rise to arthritis only

rarely¹⁹. In contrast, both hepatitis B and C infections may occasionally give rise to extrahepatic manifestations, which also include arthritis and arthralgia. It is estimated that worldwide 350 million people are chronic hepatitis B virus (HBV) carriers, and chronic hepatitis C virus (HCV) infection affects 170 million individuals. The prevalence of these infections varies widely at different geographical locations, but they have to be kept in mind all over the world²⁰.

HBV is transmitted by sexual and parenteral route. The incubation period is usually 45 to 120 days. The arthritis is mediated by immune complexes composed of HBV surface antigens and corresponding antibodies. It is mostly sudden in onset, and it may be severe. Typically it is symmetric with simultaneous involvement of several joints at onset. It may also be migratory. The clinical picture may resemble that of rheumatoid arthritis. Arthritis and urticaria may precede jaundice by days to weeks and may persist even after jaundice has developed. However, most commonly the arthritis is limited to the pre-icteric period. In cases of chronic active hepatitis, the patient may have recurrent polyarthralgia or polyarthritis²¹. For the diagnosis, demonstration of HBV surface antigen in the serum is essential. There are numerous reports of arthritis occurring after HBV vaccination, apparently also mediated by immune complexes^{22,23}.

Of the three hepatitis viruses, HCV is the one most often associated with various autoimmune disorders²⁴. Its transmission is mainly related to contact with blood and blood products. Sexual transmission has been reported but the frequency with which it occurs remains controversial²⁰. It is lymphotropic as well as hepatotropic, and can thus infect peripheral lymphocytes, lymphoid tissue and bone marrow. This ability contributes to the development of extrahepatic manifestations, which include among others fatigue, myalgia, pruritus and sicca syndrome. Of these extrahepatic manifestations, arthropathy is displayed up to 20% of infected patients^{25,26}. In a prospective study of 321 patients chronically infected with HCV rheumatologic symptoms were seen frequently, and 19% of patients suffered of arthralgia²⁷. In this material frank arthritis was rare. According to Masuko-Hongo et al.²⁶ the arthritis involves multiple small joints, usually symmetrically, with morning stiffness and positive rheumatoid factor, thus strongly resembling rheumatoid arthritis. In contrast to classical rheumatoid arthritis, however, HCV-asso-

ciated arthropathy is non-deforming or non-bone-erosive and is free from subcutaneous nodules. Further, only half of the patients show elevated ESR. These features are useful for differentiation of the two categories of disease. The authors point out that in patients with rheumatoid arthritis-like symptoms, HCV infection should be screened for.

Parvovirus

Parvovirus B19 (B19) is the only known human pathogenic parvovirus. Infection may occur totally asymptomatic or with mild non-specific symptoms. B19 causes several clinical manifestations, the commonest being erythema infectiosum, the fifth rash disease of children. There is published evidence of B19 infection in association with congenital and acquired immunodeficiency, in fetuses of non-immune women experiencing B19 infection²⁸, and in association with certain vasculitides^{29,30} and arthropathies^{31,32}. Sixty to 80 % of infected adults suffer of joint symptoms, usually lasting a few weeks. Arthralgia occurs mainly in the wrist, hand, knee and ankles, usually symmetrically. Several cases of more or less chronic polyarthritis have been described, some of them meeting American College of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis, even with erosions and development of rheumatoid factor³³⁻³⁷. No clear association to the occurrence of rheumatoid arthritis susceptibility epitope has been observed³⁸⁻⁴⁰. The virus DNA is often demonstrable in the affected joints^{35,36,41-44}. All these findings could be interpreted to indicate that parvovirus B19 might be a real etiological factor in a small proportion of rheumatoid arthritis cases. However, the viral DNA occurs also in joint tissues of trauma patients and in other control samples⁴³⁻⁴⁶, and the virus has a tendency for persistence in a good proportion of the infected patients⁴⁷. Altogether, a general view of today is that parvovirus B19 is not a cause of rheumatoid arthritis^{36,44,48-51}. An outbreak of parvovirus arthropathy, mostly representing a migratory arthritis, has also been described⁵².

Parvovirus laboratory diagnostics is based primarily on serology. Because parvoviruses are difficult to culture *in vivo*, lack of native antigen has limited the availability of the test. Antigen purified from viraemic human sera, synthetic peptides and recombinant antigens have been used⁵³. Methods

based on the detection of B19 DNA have been described in several reports. As a routine clinical test, dot-blot hybridisation and DNA amplification by PCR have been reported to be useful^{54, 55}.

Rubella

In the rubella infection arthralgias are common, occurring before or after the rash, particularly in women. A more severe symmetric or migratory arthritis may also develop, but usually subsides in a few days or weeks, even though cases with a more persisting polyarthritis have been described. Use of live attenuated rubella vaccines may also result in joint symptoms of short duration, including recent onset polyarthritis⁵⁶.

Retroviruses

An increasing number of patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection and concomitant rheumatic disorders have been reported^{57,58}. These range from mild arthralgias to severe diseases. It is unclear what role the HIV itself or the immunodeficiency plays in the pathogenesis of arthritis. The arthralgias are generally intermittent, mild and polyarticular. They are mostly observed in the latest stages of HIV infection. A more severe form is asymmetric oligoarthritis resolving in a few weeks⁵⁹⁻⁶¹. Also patients with exquisite pain in the knees and ankles lasting only a few hours or days have been described⁶². In contrast to the polyarthritis associated with HIV infection, the arthritis occurring in the human T-lymphocyte leukaemia virus-1 (HTLV-1) infected patients is oligoarthritis and mostly chronic by the nature⁶³.

Others

Other viral infections which sometimes, even though quite unusually, are accompanied by acute onset polyarthritis include those caused by the following: mumps, chickenpox, adenoviruses, enteroviruses (echo- and coxsackieviruses) and herpesviruses (herpes simplex, varicella zoster, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus)^{21,64-66}. A few cases of chickenpox associated with septic arthritis have been described^{67,68}.

Concluding remarks

A suspicion of viral etiology of arthritis should arise when there are symptoms of infection such as fever, skin manifestations, neurologic signs, or when several cases are occurring at the same time, suggesting an outbreak. Some of these infections are known to occur at certain geographic areas, and the local clinicians are aware of this possibility. In addition to the history and clinical examination, serology is a key element in the diagnosis. HIV and HCV infections occur worldwide, and they should be kept in mind when treating patients with recent-onset arthritis. This is important to prevent further spread of the infection, but also to install proper therapy. In HCV associated arthropathy, there is some evidence that anti-virus treatment with interferon- α may lead to substantial improvement²⁶. In HIV-infections, the need of antiviral agents is obvious.

For the patient with acute arthritis the question regarding the prognosis is of great importance. Many fear that they will develop a chronic, slowly disabling condition. In most instances the prognosis of viral induced arthritis is better than that of rheumatoid arthritis, as pointed out above. Therefore good clinical work-up includes search for a possibility of viral etiology.

References:

- Toivanen P. Microbes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Panayi GS & Wollheim FA, eds. *Rheumatoid Arthritis*. 2nd edition. Oxford, University Press, 2006; pp in press.
- Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. *Fields Virology*. 4th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS: *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 11th edition. St Louis: Mosby, 2002.
- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC: *Manual of Clinical Microbiology*. 8th edition. Washington, DC: ASM, 2003.
- Kay BH, Aaskov JG. Ross River virus (epidemic polyarthritis). In: Monath TP, eds. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. 4th Edition. Boca Raton, FL, CRC Press, Inc., 1989; pp 93-112.
- Lindsay MD, Broom AK, Wright AE, Johansen CA, Mackenzie JS. Ross River virus isolations from mosquitoes in arid regions of Western Australia: implication of vertical transmission as a means of persistence of the virus. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 686-96.
- Dhileepan K, Azuolas JK, Gibson CA. Evidence of vertical transmission of Ross River and Sindbis viruses (Togaviridae: Alphavirus) by mosquitoes (Diptera: Culicidae) in southeastern Australia. *J Med Entomol* 1996; 33: 180-182.
- Tong S, Bi P, Hayes J, Donald K, Mackenzie J. Geographic variation of notified Ross River virus infections in Queensland, Australia, 1985-1996. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 171-176.
- Lutwama JJ, Kayondo J, Savage HM, Burkot TR, Miller BR. Epidemic O'Nyong-Nyong fever in southcentral Uganda, 1996-1997: entomologic studies in Bbaale village, Rakai District. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 158-162.
- Laine M, Vainionpää R, Uksila J, et al. Prevalence of Sindbis-related (Pogosta) virus infections in patients with arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 213-216.
- Laine M, Luukkainen R, Toivanen A. Sindbis viruses and other alphaviruses as cause of human arthritic disease. *J Intern Med* 2004; 256: 457-471.
- Niklasson B. Sindbis and Sindbis-like viruses. In: Monath TP, eds. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. 4th Edition. Boca Raton, FL, CRC Press, Inc., 1989; pp 167-176.
- Niklasson B, Vene S. Vector-borne viral diseases in Sweden—a short review. *Arch Virol Suppl* 1996; 11: 49-55.
- Lundström JO. Mosquito-borne viruses in western Europe: a review. *J Vector Ecol* 1999; 24: 1-39.
- Espmark A, Niklasson B. Ockelbo disease in Sweden: epidemiological, clinical, and virological data from the 1982 outbreak. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33: 1203-1211.
- Turunen M, Kuusisto P, Uggeldahl PE, Toivanen A. Pogosta disease: clinical observations during an outbreak in the province of North Karelia, Finland. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1177-1180.
- Cunningham AL, Fraser JR. Ross River virus infection of human synovial cells in vitro. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1985; 63: 197-204.
- Soden M, Vasudevan H, Roberts B, Coelen R, Hamlin G, Vasudevan S, La Brooy J. Detection of viral ribonucleic acid and histologic analysis of inflamed synovium in Ross River virus infection. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 365-369.
- Inman RD, Hodge M, Johnston MEA, Wright J, Heathcote J. Arthritis, vasculitis, and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection. *Ann Intern Med* 1986; 105: 700-703.
- Poynard T. *Hepatitis B and C. Management and Treatment*. London: Martin Dunitz Ltd., 1-148, 2002.
- Naides SJ. Viral arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME & Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 3rd Edition. London, Mosby, 2003; pp 1105-1113.
- Gross K, Combe C, Krüger K, Schattenkirchner M. Arthritis after hepatitis B vaccination. Report of three cases. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 50-52.
- Maillefert JF, Sibilia J, Toussiot E, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 978-983.
- Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations

- in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 447-455.
25. Poynard T, Ratzju V, Benhamou Y, Opolon P, Cacoub P, Bedossa P. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 211-228.
 26. Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Virus-associated arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 309-318.
 27. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 47-56.
 28. Frickhofen N, Young NS. Persistent parvovirus B19 infections in humans. *Microb Pathog* 1989;7:319-327.
 29. Finkel TH, Torok TJ, Ferguson PJ, et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 1994; 343: 1255-1258.
 30. Nikkari S, Mertsola J, Korvenranta H, Vainionpää R, Toivanen P. Wegener's granulomatosis and parvovirus B19 infection. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1707-1708.
 31. Naides SJ. Parvovirus B19 infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 457-475.
 32. Tyndall A, Jelk W, Hirsch H. Parvovirus B19 and erosive polyarthritis. Letter to editor. *Lancet* 1994; 343: 480-481.
 33. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, Cohen BJ, Blake DR, Bacon PA. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985; 1: 419-421.
 34. Naides SJ, Scharosch LL, Foto F, Howard EJ. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two-year clinical experience. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1297-1309.
 35. Nikkari S, Luukkainen R, Möttönen T, Meurman O, Hannonen P, Skurnik M, Toivanen P. Does parvovirus B19 have a role in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 106-111.
 36. Nikkari S, Roivainen A, Hannonen P, et al. Persistence of parvovirus B19 in synovial fluid and bone marrow. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 597-600.
 37. Kerr JR. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:672-683.
 38. Klouda PT, Corbin SA, Bradley BA, Cohen BJ, Woolf AD. HLA and acute arthritis following human parvovirus infection. *Tissue Antigens* 1986; 28: 318-319.
 39. Jawad AS. Persistent arthritis after human parvovirus B19 infection. Letter. *Lancet* 1993; 341: 494.
 40. Gendi NS, Gibson K, Wordsworth BP. Effect of HLA type and hypocomplementaemia on the expression of parvovirus arthritis: one year follow up of an outbreak. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 63-65.
 41. Saal JG, Steidle M, Einsele H, Muller CA, Fritz P, Zacher J. Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1992; 12: 147-151.
 42. Kerr JR, Cartron JP, Curran MD, Moore JE, Elliott JR, Mollan RA. A study of the role of parvovirus B19 in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:809-813.
 43. Söderlund M, von Essen R, Haapasaari J, Kiistala U, Kiviluoto O, Hedman K. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet* 1997; 349: 1063-1065.
 44. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8227-8232.
 45. Mehraein Y, Lennerz C, Ehlhardt S, et al. Detection of parvovirus B19 capsid proteins in lymphocytic cells in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis. *Mod Pathol* 2003; 16: 811-817.
 46. Peterlana D, Puccetti A, Beri R, et al. The presence of parvovirus B19 VP and NS1 genes in the synovium is not correlated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1907-1910.
 47. Kerr JR, Curran MD, Moore JE, Murphy PG. Parvovirus B19 infection-persistence and genetic variation. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 551-557.
 48. Naides SJ. Rheumatic manifestations of parvovirus B19 infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 375-401.
 49. Moore TL. Parvovirus-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 289-294.
 50. Seishima M, Oyama Z, Yamamura M. Two-year follow-up study after human parvovirus B19 infection. *Dermatology* 2003; 206: 192-196.
 51. Caliskan R, Masatlioglu S, Aslan M, et al. The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. *Rheumatol Int* 2005; 26: 7-11.
 52. Scroggie DA, Carpenter MT, Cooper RI, Higgs JB. Parvovirus arthropathy outbreak in southwestern United States. *J Rheumatol* 2000; 27: 2444-2448.
 53. Söderlund M, Brown KE, Meurman O, Hedman K. Prokaryotic expression of a VP1 polypeptide antigen for diagnosis by a human parvovirus B19 antibody enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1992;30:305-311.
 54. Koch WC, Adler SP. Detection of human parvovirus B19 DNA by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 65-69.
 55. Sevall JS. Detection of parvovirus B19 by dot-blot and polymerase chain reaction. *Mol Cell Probes* 1990; 4: 237-246.
 56. Bosma TJ, Etherington J, O'Shea S, et al. Rubella virus and chronic joint disease: is there an association? *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3524-3526.
 57. Keat A, Rowe I. Reiter's syndrome and associated arthritides. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 25-42.
 58. Solinger AM, Hess EV. Rheumatic diseases and AIDS--is the association real? *J Rheumatol* 1993; 20: 678-683.
 59. Stein CM, Davis P. Arthritis associated with HIV infection in Zimbabwe. *J Rheumatol* 1996; 23: 506-511.
 60. Berman A, Cahn P, Perez H, et al. Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: clinical characteristics. *J Rheumatol* 1999; 26: 1158-1162.
 61. Reveille JD. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection.

- Semin Arthritis Rheum 2000; 30: 147-166.
62. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 85: 59-64.
63. Zucker-Franklin D. Non-HIV retroviral association with rheumatic disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2: 156-162.
64. Gordon SC, Lauter CB. Mumps arthritis: a review of the literature. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 338-344.
65. Fierman AH. Varicella-associated arthritis occurring before the exanthem. Case report and literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; 29: 188-190.
66. Toivanen P, Manninen R. Microorganisms and the locomotor system. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME & Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 3rd Edition. London, Mosby, 2003; pp 1039-1053.
67. Feierabend RH, Jr. Septic arthritis associated with chickenpox. *J Am Board Fam Pract* 1991; 4: 457-459.
68. Bradley TM, Dormans JP. Streptococcus pyogenes septic arthritis of the elbow complicating the chicken pox. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 380-381.

Corresponding author

Paavo Toivanen
 Department of Medical Microbiology
 Turku University, Kiinamyllynkatu
 13, FIN-20520 Turku, Finland
 Tel: +358-2-3337426
 Fax: +358-2-2330008
 E-mail: paavo.toivanen@utu.fi

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Conheça

Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa
em

www.spreumatologia.pt



**TOXINA BOTULÍNICA
PARA O TRATAMENTO DE
SÍNDROMAS DOLOROSAS**

**Joaquim J. Ferreira,
Marina Couto,
João Costa,
Miguel Coelho,
Mário M. Rosa,
Cristina Sampaio**

Unidade Neurológica de Investigação Clínica,
Instituto de Medicina Molecular, Lisboa
Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada

RESUMO

Apesar da aplicação terapêutica de toxina botulínica (BoNT) ter mais de 20 anos, a lista de potenciais novas indicações continua a aumentar e inclui várias síndromas dolorosas.

O alívio da dor referido por doentes com distonia muscular e espasticidade, após a administração de BoNT, levantou a possibilidade de que outras patologias músculo-esqueléticas pudessem também beneficiar deste potencial efeito analgésico. Este efeito foi inicialmente atribuído ao relaxamento muscular, dado a BoNT inibir a libertação de acetilcolina na placa neuromuscular reduzindo a contracção do músculo estriado.

O facto de, na maioria das patologias onde o efeito analgésico da BoNT foi descrito, haver concomitantemente outros sinais condicionantes da dor como a distonia, a contracção muscular ou a espasticidade, dificulta tirar conclusões quanto ao efeito específico deste fármaco. Uma alternativa metodológica é avaliar criticamente os ensaios onde a BoNT foi estudada como intervenção activa e o efeito analgésico foi avaliado como parâmetro de eficácia. Esta análise permite concluir da eficácia da BoNT para o tratamento da dor associada à distonia cervical. Para todas as outras síndromas dolorosas existem relativamente poucos estudos controlados com placebo (síndrome da dor miofascial, dor cervical e lombar crónica, síndrome do piriforme e fibromialgia), com amostras pequenas e cujos resultados são contraditórios ou não conclusivos.

Para estabelecer as propriedades analgésicas da BoNT será necessário realizar estudos bem desenhados, exploratórios, aleatorizados e controlados em bons modelos humanos de dor nociceptiva ou neuropática. Isto não exclui a necessidade subsequente de conduzir ensaios pragmáticos para avaliar a efectividade da BoNT em condições em que a melhoria da dor, ou de outros sinais e sintomas clínicos associados, possam ter relevância clínica.

Palavras-Chave: Toxina botulínica; Dor; Ensaio clínico; Dor miofascial; Distonia cervical.

ABSTRACT

Although botulinum toxin (BoNT) is being used for therapeutic purposes for more than 20 years, the list of potential new indications continues to increase and includes various pain syndromes.

The pain relief experienced by patients with dystonia and spasticity from intramuscular BoNT injections suggested that other chronic skeletal-muscles pain conditions may also benefit. BoNT inhibits the release of acetylcholine at the neuromuscular junction thereby reducing striatal muscle contractions and the proposed analgesic property was initially attributed to muscular relaxation.

A specific analgesic BoNT effect is difficult to conclude from studies where pain is conditioned by other associated symptoms like dystonia, muscle contraction or spasticity. One alternative is to critically appraise clinical trials where BoNT was studied as the active intervention and pain evaluated as an outcome. From this analysis there is convincing evidence for the effectiveness of BoNT in the treatment of pain associated with cervical dystonia. For all other pain syndromes there have been relatively few, small sized, placebo-controlled studies (myofascial pain syndrome, chronic neck and low back pain, piriformis syndrome and fibromyalgia) and the results of these studies have been contradictory or non conclusive.

To establish the analgesic properties of BoNT there is a need for appropriately designed, exploratory randomized controlled studies in well accepted human models of nociceptive or neuropathic pain. This does not exclude the subsequent need to conduct pragmatic trials to evaluate the effectiveness of BoNT in conditions where the improvement of pain or any associated clinical sign or symptom may be of clinical relevance.

Keywords: Botulinum toxin; Pain; Clinical trial; Myofascial pain syndrome; Cervical dystonia.

TOXINA BOTULÍNICA PARA O TRATAMENTO DE SÍNDROMAS DOLOROSAS

Joaquim J. Ferreira*, Marina Couto**, João Costa*,
Miguel Coelho*, Mário M. Rosa*, Cristina Sampaio*

Introdução

A toxina botulínica (BoNT) constitui um dos mais interessantes medicamentos desenvolvidos nos últimos anos. O seu interesse advém, não apenas por se ter revelado eficaz no tratamento de doenças neurológicas para as quais não existia qualquer alternativa, pelo número de potenciais novas indicações clínicas, mas também pelo facto de o seu desenvolvimento ter sido realizado essencialmente por iniciativa académica.

Inicialmente estudado em doentes com estrabismo¹, o seu potencial para o tratamento de distonias focais e espasmo hemifacial foi rapidamente reconhecido. Mais recentemente foi também aprovada a sua aplicação no tratamento da espasticidade e da hiperhidrose.

Apesar das indicações aprovadas variarem de país para país, a lista inclui, de modo genérico, o blefaroespasma, o espasmo hemifacial, a distonia cervical, o pé equino por espasticidade na paralisia cerebral, a espasticidade do membro superior após acidente vascular cerebral, a hiperhidrose axilar e palmar e as linhas de expressão (rugas faciais). A lista de outras indicações potenciais inclui várias doenças do movimento como o tremor, sincinésias faciais, tiques, mioquimias, mioclonias, bruxismo, gaguez, discinésias tardias, etc. Também tem sido sugerida a sua aplicabilidade na sialorreia, dissinergia do detrusor, acalásia, disfunções do esfíncter de Oddi, fissuras anais crónicas, anismo, vaginismo, obstipação, bloqueios motores da marcha («freezing») ou até para induzir ptose protectora. Várias síndromas dolorosas também fazem parte da lista de potenciais indicações. Estas incluem a dor lombar crónica, a síndrome da dor miofascial, a disfunção temporomandibular, a cefaleia de tipo tensão, a enxaqueca, a dor cervicogé-

nica, a prostatite crónica, a síndrome da dor pélvica crónica, a fibromialgia, a epicondilite e outras. No entanto, esta lista é baseada apenas em casos clínicos publicados em que é mencionado o efeito terapêutico da BoNT e não corresponde a uma clara comprovação de eficácia que exige a condução de estudos clínicos específicos para esse fim.

Em teoria, a BoNT tem propriedades farmacológicas que constituem potenciais vantagens quando comparada com analgésicos de administração oral como sejam, a sua longa duração de acção (3 meses), a facilidade de ser administrada directamente no ponto doloroso, a excelente tolerabilidade, o perfil de segurança sem efeitos sistémicos relevantes e o esperado alívio no local preciso da dor.

Neste manuscrito vamos rever os aspectos metodológicos que consideramos relevantes para a avaliação crítica da informação relativa à eficácia da BoNT para o tratamento da dor e ainda a melhor informação disponível, sob a forma de ensaios clínicos, relativa à administração da toxina para o tratamento das síndromas dolorosas.

Efeito analgésico da BoNT

O possível efeito analgésico da BoNT foi inicialmente detectado após a descrição do alívio da dor referido por doentes com distonia cervical tratados com este medicamento. Foi reportado que 75% a 90% destes doentes referiam alívio significativo da dor após realizarem injeções com BoNT.^{2,3} Mais recentemente, quando os doentes com espasticidade começaram a ser tratados com BoNT, verificou-se igualmente uma melhoria das queixas de espasmos dolorosos.⁴ Contudo, apesar deste alívio da dor parecer ser atribuível à administração de BoNT, várias questões devem ser levantadas antes de se concluir pela existência de um efeito analgésico específico:

1. O efeito analgésico está, de facto, presente?
2. O alívio da dor deve ser interpretado como um

*Unidade Neurológica de Investigação Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa

**Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada

verdadeiro efeito analgésico (antinociceptivo/antineuropático) ou apenas como uma consequência da redução da hiperactividade muscular ou da redução da frequência e/ou intensidade dos espasmos musculares dolorosos?

Efeito analgésico da BoNT em modelos animais

O efeito antinociceptivo da BoNT tipo A (BoNT/A) e os seus mecanismos subjacentes foram estudados em diferentes modelos de dor inflamatória em ratinhos.

A injeção de BoNT/A na superfície plantar de ratinhos reduziu os comportamentos álgicos induzidos pela formalina⁵, carragenano⁶ e capsaicina⁷. Este efeito foi local e estava apenas presente na fase II da resposta dolorosa (fase inflamatória). Do mesmo modo, mas num modelo clássico de dor neuropática, a injeção periférica de BoNT/A reduziu, em ratinhos com secção parcial do nervo ciático, a hipersensibilidade térmica e mecânica.⁷

Dados obtidos em sistemas de cultura *in vitro* e modelos animais também sugerem que a BoNT/A exerce um efeito antinociceptivo pela redução da sensibilização periférica devida à inibição de diversos mediadores neuronais, incluindo o glutamato, a substância P, péptido relacionado com o gene da calcitonina e pela redução da expressão do gene *c-fos* na medula dorsal.^{5,8,9}

Efeito analgésico da BoNT em humanos

O estudo da dor em humanos (doentes ou voluntários saudáveis) apresenta dificuldades metodológicas que devem ser conhecidas antes de se avançar na análise da informação disponível neste domínio. É bem aceite que factores como a história natural da doença, o efeito placebo e o desenho dos estudos podem contribuir para sobrestimar o verdadeiro efeito analgésico de uma intervenção terapêutica.¹⁰

Uma revisão sistemática que avaliou o efeito benéfico de diferentes intervenções de tipo placebo concluiu que a dor foi o único parâmetro de avaliação, reportado pelos doentes, para o qual havia um claro benefício com a intervenção placebo.¹¹ Embora os resultados desta revisão sistemática sejam bastante controversos, eles sugerem que a dor, como parâmetro clínico, pode ser particularmen-

te susceptível a uma maior magnitude do efeito placebo do que outros parâmetros clínicos. Da mesma forma, intervenções terapêuticas a que hoje não lhes é atribuído qualquer efeito terapêutico específico, como a laqueação da artéria mamária interna (ou apenas a incisão cutânea) para o tratamento da angina de peito, podem induzir melhoria em quase 100% dos doentes intervencionados.¹⁰ As implicações de outros aspectos metodológicos como a aleatorização foram bem documentadas numa revisão sistemática que avaliou a eficácia da estimulação eléctrica transcutânea para o tratamento da dor aguda pós-operatória. A análise descritiva dos resultados sugeriu que os estudos em que a alocação dos doentes pelos grupos em tratamento não foi aleatorizada apresentaram estimativas de efeito claramente superiores aos estudos aleatorizados.¹² Igual tendência foi demonstrada relativamente aos efeitos da ocultação na avaliação da dor. Em ensaios que avaliaram a eficácia da acupunctura para o tratamento da dor lombar verificou-se que quando a avaliação da dor foi feita sem ocultação os ensaios concluíram por um maior benefício.¹³

Outros factores, para além da qualidade metodológica, podem também influenciar a interpretação do verdadeiro efeito analgésico. A possibilidade de que a injeção de um líquido, por si só, tenha propriedades analgésicas, independentemente das suas propriedades farmacológicas específicas, foi levantada pela demonstração de que injeções subcutâneas ou intradérmicas de água destilada, quando comparadas com injeções subcutâneas de soro fisiológico (considerado no estudo como placebo), foram eficazes no alívio da dor do parto.¹⁴ O mecanismo proposto para este efeito clínico intrigante foi a interrupção de aferências sensitivas dérmicas pela indução de uma dor ligeira no local da injeção (dermatómos D11-D12) e desta forma bloqueando a transmissão do estímulo álgico àquele nível da medula.¹⁴ Este efeito analgésico, que resulta da injeção subcutânea de uma pequena quantidade de líquido (água destilada), torna ainda mais complexa a interpretação dos resultados dos estudos clínicos nesta área. Apesar da injeção de água destilada parecer ser diferente da injeção de soro fisiológico, não pode ser excluído que a administração intramuscular ou subcutânea de soro fisiológico, intuitivamente considerado como placebo, possa também ter propriedades terapêuticas. Este fenómeno ganha ainda mais complexidade quando vários autores descrevem idên-

tico efeito analgésico com injeções locais, não só de soro fisiológico, como também de punções sem administração de líquido para o tratamento de pontos gatilho da dor miofascial.¹⁵ Por todas estas questões, deve ser assumido que pode ser diferente comparar a administração de BoNT com a administração de soro fisiológico, água destilada, punções sem administração de líquido ou até com ausência de tratamento. Também pode ser questionado se as injeções de soro fisiológico são na verdade um placebo, significando placebo um tratamento farmacologicamente inactivo.

Efeito analgésico da BoNT em voluntários saudáveis

Existem várias formas de estudar o efeito analgésico da BoNT em humanos. Os estudos mais explanatórios consistem na avaliação deste efeito em voluntários saudáveis usando modelos experimentais de indução de dor. Outro campo experimental são os ensaios clínicos controlados conduzidos em doentes com síndromas dolorosas para os quais o alívio da dor é avaliado como parâmetro de avaliação primário ou secundário. Uma outra forma mais pragmática, embora menos robusta do ponto de vista de estabelecimento de uma causalidade entre a intervenção terapêutica e o efeito benéfico, é a análise de séries de doentes tratados com BoNT ou de casos clínicos isolados.

Existe apenas um estudo clínico publicado que avaliou o efeito analgésico da toxina botulínica em voluntários saudáveis. Neste estudo foi efectuada uma injeção intradérmica de toxina botulínica tipo A ou de soro fisiológico (administrada no membro contralateral) no antebraço de quinze voluntários. Foi documentada uma redução de 10% na dor induzida por um estímulo eléctrico mas não foi encontrado qualquer efeito na hiperalgesia à picada e na alodinia após um estímulo eléctrico. Apesar de sugerirem um ligeiro efeito analgésico, os resultados globais foram considerados negativos.¹⁶

Efeito analgésico da BoNT em síndromas dolorosas

Encontram-se já publicadas várias revisões sobre o efeito analgésico da toxina botulínica para o tratamento da dor associada a várias doenças neurológicas. Contudo, a maioria das publicações cor-

responde a revisões narrativas¹⁷⁻²⁰ ou abordaram apenas algumas síndromas dolorosas como a distonia cervical ou outras síndromas dolorosas da cabeça e do pescoço.²¹⁻²³ Neste artigo procurámos rever criticamente todos os ensaios controlados e aleatorizados que investigaram o efeito analgésico da BoNT em monoterapia, ou como terapêutica adjuvante, em doentes com síndromas dolorosas agudas ou crónicas e em que a dor constituísse um parâmetro primário ou secundário de avaliação. Estudos controlados não aleatorizados, séries de casos e casos individuais não foram incluídos. Nesta revisão seleccionámos ensaios que incluíram doentes com síndromas dolorosas agudas ou crónicas de todas as idades, sem limitação quanto ao sexo ou à localização e intensidade da dor. As intervenções estudadas foram a administração intramuscular ou subcutânea de BoNT, incluindo todas as formulações disponíveis comercialmente, comparadas com ausência de tratamento, administração de soro fisiológico ou outro tratamento efectivo para a dor. Foram consideradas todas as formas de administração ou técnicas de injeção, com ou sem controlo electromiográfico para a administração da toxina. Em cada estudo clínico procurámos identificar todos os parâmetros de avaliação relacionados com a dor, medidos de forma subjectiva pelo doente, pelo investigador ou através da utilização de escalas clínicas.

Dor associada com a distonia cervical

A distonia cervical é caracterizada por uma postura anormal e involuntária da cabeça e do pescoço e está frequentemente associada a dor cervical. A BoNT/A e mais recentemente a toxina botulínica tipo B (BoNT/B) encontram-se aprovadas para o tratamento da distonia cervical e constituem actualmente a terapêutica de primeira linha para esta patologia.

Um revisão sistemática conduzida pelo grupo de doenças do movimento da *Cochrane Collaboration* concluiu pela existência de uma melhoria clínica significativa nos parâmetros objectivos e subjectivos relacionados com as escalas clínicas da distonia e que uma administração de BoNT/A ou BoNT/B era efectiva e segura para o tratamento da distonia cervical.^{22,23} As análises de subgrupos realizadas demonstraram que ambos os serotipos reduzem a dor associada com esta patologia. Uma outra análise de subgrupos realizada para a

BoNT/A sugere que não existe uma relação directa entre o alívio da dor e a dose de toxina botulínica administrada.²³ Foi também constatado que a duração do efeito benéfico na distonia foi diferente da duração no efeito analgésico. Estes dois aspectos permitem especular quanto a um diferente mecanismo de acção da toxina relativamente ao efeito na distonia muscular e na dor. Estes dados vêm ainda reforçar a noção de que o efeito de parésia e relaxamento muscular obtido com a administração de toxina botulínica não explicam por completo o efeito de alívio da dor obtido com a administração deste fármaco. Foram os dados inicialmente descritos na distonia cervical que serviram de racional para avançar com a exploração do potencial efeito analgésico em outras síndromas dolorosas.

Dor associada com a espasticidade

Os médicos com experiência na aplicação de BoNT para o tratamento da espasticidade notam frequentemente o alívio concomitante da dor descrito pelos doentes.⁴ A localização da dor é também muitas vezes utilizada para ajudar na selecção dos músculos a injectar e, ocasionalmente, os doentes referem beneficiar mais do alívio da dor do que da correcção da postura ou melhoria funcional.

Os ensaios que avaliaram o efeito da BoNT/A para o tratamento da espasticidade sequelar a um acidente vascular cerebral (AVC) contradizem, contudo, esta percepção empírica. A espasticidade pós-AVC do membro superior é a condição de espasticidade para a qual existe maior informação a partir de ensaios clínicos. Contudo, quando analisámos especificamente os parâmetros clínicos avaliados relacionados com a dor²⁴⁻³¹, estes foram globalmente negativos (Quadro I). Dos 8 ensaios clínicos aleatorizados e controlados publicados, em apenas 3 a dor foi uma variável secundária avaliada e, em todos eles, não houve uma melhoria significativa da dor.

Síndrome da dor miofascial

A síndrome da dor miofascial (SDM) é uma entidade clínica heterogénea definida como uma dor local ou regional caracterizada pela presença de pontos hipersensíveis à dor localizados no músculo esquelético.^{32,33} Para alguns autores os pontos ga-

tilho miofasciais (TrP) são o aspecto mais característico da síndrome da dor miofascial. Contudo, nunca foram estabelecidos critérios clínicos consensuais e a sua fisiopatologia é ainda desconhecida. Em contraponto com a ausência de critérios clínicos estabelecidos encontra-se a frequência com que esta patologia é encontrada na prática clínica. Em estudos efectuados em clínicas de dor, e assumindo critérios clínicos latos, a sua prevalência chega a atingir 85% dos doentes referenciados.³⁴ Apesar dos critérios clínicos propostos para a SDM não serem restritivos a uma localização específica, mais frequentemente esta patologia envolve a cintura escapular, o pescoço, a região lombar e inclui diferentes entidades clínicas como a dor cervical crónica, a dor cervical após golpe de chicote, a síndrome do psoas, a síndrome do piriforme, a síndrome do escaleno, a dor lombar crónica, etc. As propostas terapêuticas para a SDM mencionadas na literatura vão da inactivação dos «pontos gatilho» com punção sem administração de líquido dos pontos dolorosos, injeção local de anestésicos ou soro, anti-inflamatórios não-esteróides, antidepressivos e fisioterapia.³⁵ Contudo, a eficácia destas intervenções não está estabelecida e é controversa.

Vários ensaios clínicos avaliaram a eficácia da BoNT em síndromas dolorosas que podem ser incluídas numa definição abrangente de SDM. A avaliação crítica destes ensaios depara-se imediatamente com a dificuldade de extrair e combinar informação proveniente de condições clínicas heterogéneas. Sob a definição de SDM encontramos doentes com um largo espectro de fenomenologia desde a dor lombar crónica até à dor crânio-facial. Esta limitação, adicionada ao facto de os estudos publicados apresentarem amostras de pequena dimensão, levou-nos a dividir a análise desta informação pelos diferentes síndromas de acordo com a fenomenologia predominante. Efectivamente o único factor comum aos ensaios na SDM foi a injeção de toxina botulínica nos pontos gatilho sintomáticos de diferentes músculos.

Dor lombar crónica

A dor lombar é definida como uma dor ou tensão muscular localizada abaixo da grelha costal e acima das pregas glúteas inferiores, com ou sem irradiação da dor para o membro inferior (ciatalgia), é classificada como crónica quando persiste por 12

Quadro I. Ensaio controlado com BoNT na espasticidade do membro superior pós-AVC

Autor, ano	Desenho	Intervenção	n	Duração	Parâmetros avaliados	Resultados
Childers, 2004	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Botox® 90, 180, ou 360 MU ou soro fisiológico	91	9 semanas	MAS para flexão do punho	+
					Frequência e gravidade da dor	Neg (só 27% dos doentes tinham dor inicialmente)
Brashear, 2002	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Botox® vs. soro fisiológico	126	12 semanas	Escala incapacidade	40/64 vs. 17/62
					Avaliação global pelo médico (-4 a +4)	melhoria ≥ 2: 67% vs. 11% (p<0,001)
					Avaliação global doente/ /cuidador (-4 a +4)	melhoria ≥ 2: 53% vs. 15% (p<0,001)
					Escala de Ashworth	-1,78 vs. -0,42 (p<0,001)
Bakheit, 2001	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dysport® 1000 MU vs. soro fisiológico	59	16 semanas	Índice de Barthel	Neg
					Dor	Neg
					Avaliação do doente	24/27 vs. 16/32 (p=0,007)
					Avaliação do médico	23/27 vs. 16/32 (p=0,002)
					MAS	-1,67 vs. -1,03 (p<0,004)
Simpson, 1996	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Botox® vs. soro fisiológico	39	16 semanas	FIM	Neg
					Cuidador	Neg
					Fugl-Meyer	Neg
					Ashworth	-1,2 (300U) vs. 0,0 (p=0,026)
Bhakta, 2000	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dysport® vs. soro fisiológico	40	12 semanas	Escala incapacidade (0 – 4)	-0,5 vs. -0,1 (p=004)
					Escala de esforço cuidador (0 – 5)	-1,0 vs. -0 (p=005)
					Dor	Neg
					MAS	-1,5 vs. -0 (p<0,001)
					ROM	Neg
Bakheit, 2000	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dysport® 500 vs. 1000 vs. 1500 MU vs. soro fisiológico	82	16 semanas	Gravidade da dor no ombro, punho e dedos (escala de 4 pontos)	Neg
					<i>Rivermead motor assessment</i>	Neg
					MAS	Neg
					ROM	- 14,4 (-24,0; -4,8) (p=0,004)
					Índice de Barthel	Neg
Smith, 2000	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dysport® vs. soro fisiológico	21: 19 AVC 2 HT	12 semanas	Tempo de vestir a parte de cima do corpo	Neg
					Escala de avaliação global	+++
					<i>Frenchay arm test</i>	Neg
Hesse, 1998	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dysport® vs. soro fisiológico ± estimulação eléctrica	24	12 semanas	Higiene	Neg

Legenda: «DO» dupla-ocultação; «+» resultado estatisticamente positivo; «neg» resultado estatisticamente negativo; «MAS» Escala de Ashworth Modificada; «ROM» amplitude de movimento; «FIM» Medida de Independência Funcional

semanas ou mais. Apesar de alguns medicamentos orais (analgésicos, antidepressivos e anti-inflamatórios não-esteróides) e tratamentos não medicamentosos (programas de tratamento intensivo multidisciplinar, educação, terapia comportamental, exercício, programas de condicionamento físico e terapia de manipulação vertebral) serem provavelmente benéficos³⁶, na prática clínica o tratamento da dor lombar é frequentemente insatisfatório. A administração terapêutica de toxina botulínica nos músculos paravertebrais é prática corrente em alguns centros, apesar de não existir ainda uma indicação formal aprovada.

Na nossa revisão encontramos um ensaio aleatorizado, paralelo, que comparou injeções lombares paravertebrais de BoNT/A (200 MU Botox®) com soro fisiológico em doentes com dor lombar crónica com uma duração superior a 6 meses (31 doentes).³⁷ Neste ensaio a BoNT/A aliviou a dor (escala visual analógica - VAS) após 3 e 8 semanas e melhorou a função (*Oswestry Low Back Pain Questionnaire* – OLBPQ) após 8 semanas. Às 8 semanas, na VAS, nove de 15 doentes (60%) no grupo da toxina botulínica e dois de 16 doentes (12,5%) no grupo do soro fisiológico referiram alívio da dor ($p = 0,009$). A avaliação do OLBPQ às 8 semanas revelou melhoria em 10 de 15 doentes (66,7%) no grupo da toxina botulínica *vs.* 3 de 16 (18,8%) no grupo do soro fisiológico ($p = 0,011$). Não foram reportados efeitos adversos. Este ensaio apresenta como maiores limitações o pequeno tamanho da amostra e o curto tempo de seguimento dos doentes. Apesar de várias séries de casos sugerirem o benefício da BoNT para o tratamento da dor lombar, este ensaio é o único estudo controlado publicado. Em conclusão, apesar de sugerido que a BoNT possa aliviar a dor lombar crónica e melhorar a função, não podemos concluir que haja evidência suficiente para suportar de forma robusta a eficácia da BoNT/A nesta patologia.

Dor miofascial cervico-dorsal

Foram identificados cinco estudos que abordam a dor miofascial cervico-dorsal (Quadro II). Esta definição operacional engloba várias entidades clínicas como a dor cervical crónica, dor cervical após golpe de chicote e dorsalgia. Apesar do nosso objectivo de analisar separadamente cada entidade clínica, a escassa informação encontrada e os

critérios de elegibilidade excessivamente latos para os participantes nestes ensaios, impediu o cumprimento destes objectivos. Exceptuando um ensaio em cruzado³⁸ todos os outros estudos tinham um desenho paralelo. Um ensaio incluiu apenas doentes com dor cervical resultante de golpe de chicote⁴⁰, outro ensaio incluiu doentes com dor cervical unilateral³⁹ e os outros três recrutaram doentes com critérios de elegibilidade muito latos incluindo dor na região cervical, no ombro, dorsal e para-vertebral.^{41,42,43} Em todos os casos a intervenção foi uma injeção única de BoNT em pontos dolorosos. As doses de BoNT variaram entre 50 MU e 230 MU (Botox®). Quatro ensaios compararam BoNT com soro fisiológico (considerado placebo) e outro comparou BoNT com punções sem administração de líquido e injeção de anestésico local (lidocaína). O tamanho das amostras variou entre 6 a 45 doentes e o seguimento de maior duração foi de 16 semanas. Não houve uniformidade no que concerne a tratamentos concomitantes permitidos, nomeadamente fisioterapia e em nenhum dos ensaios foi avaliada a eficácia de tratamentos subsequentes. Os resultados mostraram uma melhoria da dor após tratamento com BoNT em apenas dois dos cinco ensaios encontrados. No estudo cruzado de Chesire (1994) houve uma redução de mais de 30% na intensidade da dor na VAS em 4 dos 6 doentes após tratamento com BoNT mas em nenhum dos doentes tratados com soro. No estudo de Freund (2000) também foi documentado uma melhoria da dor (VAS) quando comparado com soro. Contudo, a validade deste estudo é baixa porque os grupos não eram comparáveis na avaliação inicial e apenas incluiu doentes com dor cervical resultante de golpe de chicote, pelo que os resultados não podem ser extrapolados para outras síndromas de dor miofascial cervical.

Síndrome do piriforme

A síndrome do piriforme constitui uma causa pouco frequente de dor na região glútea e no membro inferior⁴⁴⁻⁴⁷, sendo considerada por alguns autores uma forma de síndrome miofascial.⁴⁷ Um dos critérios de diagnóstico⁴⁴ propostos implica seis condições: (1) história de traumatismo na região sacro-ilíaca e glútea; (2) dor na região da articulação sacro-ilíaca, indentação do grande ciático e músculo piriforme, irradiando inferiormente para a perna e interferindo com a marcha; (3) exacerbação agu-

Quadro II. Ensaio clínicos aleatorizados com BoNT para o tratamento da dor cervical crónica

Autor, ano	Desenho	Síndrome dolorosa	Intervenção	N	Duração	Resultados
Kamanli, 2004	Aleatorizado, controlado com placebo, paralelo, em ocultação	Regiões cervical e/ou periscapular (pelo menos 1 tratamento e doença > 6 meses)	Botox® vs. injeção de lidocaína	29	4 semanas	Limiar da dor por pressão e valores de dor melhoraram significativamente nos 3 grupos (os valores da dor com a lidocaína são significativamente mais baixos que nos grupos BoNT/A e punção sem adm. líquido);VAS diminuiu significativamente nos grupos lidocaína e BoNT mas não no grupo punção sem adm. líquido
Wheeler, 2001	Aleatorizado, controlado com placebo, DO	Dor cervical crónica/ /múltiplos locais: cervical, dorsal, trapézio	Botox® (dose média 230 MU) vs. soro fisiológico	45	16 semanas	Neg na dor cervical e incapacidade medida VAS e PAS
Cheshire, 1994	Aleatorizado, controlado com placebo, cruzado, DO	Dor miofascial crónica dos músculos cervicais, paraespinais ou periescapulares	Botox® 50 MU vs. soro fisiológico	6	8 semanas	Redução na gravidade da dor (VAS) > 30% em 4/6 doentes
Freund, 2000	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dor cervical crónica após golpe de chicote	Botox® 100 MU vs. soro fisiológico (músculos cervicais ou trapézio)	26	4 semanas	Melhoria na dor VAS e ROM (grupos BoNT e soro fisiológico não comparáveis no início)
Wheeler, 1998	Aleatorizado, controlado com placebo, DO, paralelo	Dor cervical crónica unilateral	Botox® 50 MU vs. 100 MU vs. soro fisiológico	33	16 semanas	Sem benefício em relação ao soro fisiológico na dor cervical e incapacidade VAS e algómetro de pressão

Legenda: «DO» dupla-ocultação; «neg» resultado estatisticamente negativo; «ROM» amplitude de movimento; «PAS» valores de pressão por algómetro

da da dor pelos movimentos de flexão e extensão e moderadamente aliviada pela tracção; (4) massa palpável, em forma de salsicha no músculo piriforme, que é dolorosa à palpação; (5) sinal de Lasègue positivo; e (6) possível atrofia glútea. É sugerido que esta síndrome seja causada por anomalias anatómicas do músculo piriforme que resultam na irritação do nervo ciático. O tratamento proposto para a síndrome do piriforme inclui terapia física, anti-inflamatórios, analgésicos, relaxantes

musculares^{44,45,48} e injeção no músculo piriforme de anestésicos locais, esteróides⁴⁷ e, mais recentemente, BoNT.

Encontrámos três RCTs que avaliaram a eficácia da BoNT no tratamento da síndrome do piriforme^{41,49,50}(Quadro III). Um ensaio incluiu não apenas doentes com síndrome do piriforme (n=23) mas também doentes com síndrome do escaleno (n=10) e do psoas (n=7) e comparou a injeção local de BoNT com injeção de metilpredni-

Quadro III. Ensaios clínicos aleatorizados com BoNT para o tratamento de outras síndromas miofasciais

Autor, ano	Desenho	Síndrome dolorosa	Intervenção	N	Duração	Resultados
Childers, 2002	Aleatorizado, controlado com soro fisiológico, DO, cruzado	Síndrome do músculo piriforme (dor crónica região glútea, anca e membro inferior; > 3 meses de duração)	Botox® 100 MU vs. soro fisiológico (injecção intramuscular no piriforme)	10	10 semanas	Sem diferença entre os grupos na intensidade da dor, stress e espasmos (VAS)
Fishman, 2002	Aleatorizado, controlado com soro fisiológico, DO, paralelo	Síndrome do Piriforme	Botox® vs. lidocaína + esteróides vs. soro fisiológico	15	16 semanas	Melhoria da dor na VAS após BoNT melhor que lidocaína e soro fisiológico
Porta, 2000	Aleatorizado, controlado c/ outras substâncias, DO, paralelo	Síndrome do Escaleno (10), Síndrome do Piriforme (23), Síndrome do Psoas (7)	Botox® 80-150 MU + bupivacaína vs. metilprednisolona + bupivacaína	40	60 dias	Sem diferença entre os 2 grupos; redução signif. da dor (VAS) – comparativamente com o início nos 2 grupos. Grupos não comparáveis no início
Nixdorf, 2002	Aleatorizado, controlado com soro fisiológico, DO, cruzado	Dor crónica miogénica orofacial (dor nos músculos mastigatórios com duração ≥ 6 meses)	Botox® 150 MU vs. soro fisiológico (injecção no temporal superficial e no masseter)	90 (60 BoNT vs. 30 plc)	16 semanas	Sem diferença na intensidade da dor e sensação desagradável (VAS)
Von Lindern, 2003	Aleatorizado, controlado com soro fisiológico, em ocultação, paralelo	Dor facial crónica (dor nos músculos mastigatórios com duração ≥ 6 meses)	Botox® 150 MU vs. soro fisiológico (injecção no temporal superficial, no pterigoideu e no masseter)	90		Melhoria de 3.2 vs. 0.4 na dor na VAS

Legenda: «DO» dupla-ocultação; «neg» resultado estatisticamente negativo; «VAS» escala visual analógica.

solona.⁴¹ Após 16 semanas não foi encontrada nenhuma diferença na VAS para a dor entre os dois tratamentos com a limitação adicional de que os grupos em comparação não eram equiparáveis no início. Os outros dois ensaios têm amostras mais pequenas e incluíram doentes com diagnóstico de síndrome do piriforme apesar dos critérios operacionais serem diferentes. Apesar de um ensaio ter sugerido benefício da BoNT quando comparada com anestésico local e soro, estes resultados positivos não foram reproduzidos no segundo ensaio.

Dor craniofacial crónica

Doenças crónicas da articulação temporo-mandibular e outras síndromas de dor orofacial foram também incluídas na lista de síndromas de dor miofascial e têm sido tratadas em alguns centros com BoNT. Dois ensaios avaliaram o efeito da BoNT no tratamento da dor facial crónica. Os resultados destes ensaios não foram concordantes mas os estudos não são comparáveis em virtude de as definições operacionais de dor facial crónica terem sido diferentes.^{51,52}

Fibromialgia

De acordo com os critérios de diagnóstico do *American College of Rheumatology* (1990), a fibromialgia (FM) é definida como uma dor generalizada com mais de três meses de duração, com dor à palpação em pelo menos 11 de 18 pontos corporais específicos.⁵³ O critério mais importante para o diagnóstico diferencial é a presença dos pontos dolorosos e da dor generalizada e inespecífica, dos tecidos moles na FM, quando comparada com os padrões de dor regional e com pontos gatilho na SDM.⁵⁴ Apesar da FM constituir uma doença distinta da SDM não é fácil, com base apenas no exame clínico, diferenciar os doentes com dor miofascial dos doentes com FM.⁵⁵

A única referência encontrada de um ensaio clínico que avalia a eficácia da BoNT para o tratamento da FM é o estudo de Paulson e Gill publicado como comunicação breve.⁵⁶ Trata-se de um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, cruzado que comparou injeções de BoNT (100 MU, formulação não mencionada) *vs.* lidocaína no músculo trapézio. Este ensaio foi prematuramente interrompido após inclusão de apenas 5 doentes (dos 10 doentes planeados), porque 2 deles manifestaram efeitos adversos após tratamento com BoNT (confusão, aumento da dor nos ombros e sintomas gripais). Existe referência a um doente que referiu benefício importante, mas após injeção com lidocaína. Não há referência, neste artigo, aos critérios de elegibilidade dos doentes e é mencionado que as injeções foram feitas nos pontos gatilho o que, em geral, é mais característico da SDM e não da FM. Assim, não é possível tirar conclusões no que diz respeito à eficácia ou segurança da BoNT para o tratamento da FM a partir destes dados.

Outras síndromas dolorosas

Encontram-se publicados na literatura relatos de casos e séries de casos que sugerem a utilidade da BoNT para o tratamento de diferentes síndromas dolorosas. A lista inclui a nevralgia pós-herpética¹⁹, síndromas dolorosas genitais e anorectais⁵⁷, dor no membro fantasma e coto⁵⁸, dor prostática crónica⁵⁹, nevralgia do trigémio⁶⁰ e outros. Contudo, não foram encontrados na literatura ensaios controlados que avaliassem a eficácia da BoNT o que limita a nossa capacidade de concluir acerca da sua eficácia em todas estas síndromas.

Dor no pós-operatório

A dor no pós-operatório constitui outro potencial modelo humano para avaliar as propriedades analgésicas da BoNT. Na nossa pesquisa encontramos três ensaios controlados que avaliaram o papel da toxina botulínica na redução da dor após procedimentos cirúrgicos. Num ensaio em dupla ocultação, 50 doentes consecutivos submetidos a hemorroidectomia foram seleccionados para injeção no esfíncter interno de 20 MU de Botox® ou de soro fisiológico.⁶¹ Noutro ensaio, 16 crianças com paralisia cerebral tipo espástica foram injectadas com Botox® ou soro fisiológico nos músculos adutores da coxa antes de fazerem uma cirurgia correctiva destes músculos.⁶² Em ambos os ensaios a BoNT/A reduziu a dor e a necessidade de terapêutica analgésica no pós-operatório. Num ensaio controlado não aleatorizado (48 doentes) a infiltração intramuscular da parede torácica com BoNT, após mastectomia com colocação de expansor, quando comparada com ausência de tratamento, reduziu a dor do pós-operatório e o desconforto.⁶³ Em todos estes estudos pode ser especulado se o alívio da dor foi consequência da redução dos espasmos musculares e não consequência de um efeito anestésico local.

Discussão

Esta revisão foi efectuada especificamente para avaliar os dados disponíveis sobre a eficácia das injeções de toxina botulínica para o tratamento das síndromas de dor muscular. Contudo é difícil concluir sobre a existência de um efeito antinociceptivo específico a partir de estudos onde a dor pode ser condicionada por outros sintomas associados como a contracção muscular ou os espasmos dolorosos. Uma alternativa é avaliar criticamente os ensaios clínicos onde a BoNT foi estudada como intervenção activa e a dor avaliada como parâmetro de avaliação. Nesta análise encontrou-se evidência convincente da eficácia da BoNT/A e B para o tratamento da dor associada à distonia cervical. Dados das revisões sistemáticas publicadas sobre distonia cervical também sugerem que o alívio da dor não se relaciona directamente com a magnitude ou duração dos efeitos neuromusculares o que indicia um mecanismo de acção independente para o efeito analgésico.

Apesar da falta de uniformidade na forma como

as síndromas de dor miofascial foram definidas nós classificámos as populações dos ensaios globalmente em dor cervical e lombar crónica, dor miofascial cervico-dorsal, síndrome do piriforme e dor craniofacial. Contudo a validade com que os resultados dos diferentes ensaios podem ser comparados e extrapolados é muito limitada, particularmente pela heterogeneidade das intervenções e comparações estudadas, variação da qualidade metodológica, relato inadequado dos resultados e amostras de pequena dimensão. Até a definição de tratamento e de placebo merece clarificação futura. O efeito analgésico verdadeiro obtido com injeções intramusculares de soro fisiológico limitada o seu uso como placebo e obriga a diferenciar claramente a injeção de soro da administração de outras substâncias, punção sem administração de líquido ou mesmo ausência de tratamento.

Implicações para a prática clínica

Existe evidência que suporta o uso de BoNT/A e B para o alívio da dor associada à distonia cervical. Em contraponto, existe pouca evidência que suporte ou refute a eficácia da BoNT nas outras síndromas de dor neuromuscular.

Implicações para a investigação

Para estabelecer as propriedades analgésicas da BoNT há a necessidade de realizar ensaios metodologicamente bem desenhados, exploratórios, aleatorizados e controlados em modelos humanos bem aceites de dor nociceptiva e neuropática. Isto não exclui a necessidade de realizar ensaios pragmáticos subsequentes para avaliar a eficácia da BoNT em condições nas quais a melhoria da dor ou de outros sinais ou sintomas associados possam ter relevância clínica.

Referências:

1. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1980;17:21-25.
2. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1990;40:1213-1218.
3. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology*. 1999;53:1439-1446.
4. Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:232-235.
5. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*. 2004;107:125-133.
6. Bach-Rojecky L, Lackovic Z. Antinociceptive effect of botulinum toxin type A in rat model of carrageenan and capsaicin induced pain. *Croat Med J*. 2005;46:201-208.
7. Bach-Rojecky L, Relja M, Lackovic Z. Botulinum toxin type A in experimental neuropathic pain. *J Neural Transm*. 2005;112:215-219.
8. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, et al. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neurally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:106-109.
9. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*. 2003 Suppl 1:S9-15.
10. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA*. 1994;271:1609-1614.
11. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3)
12. Carroll D, Tramer M, McQuay H, Nye B, Moore A. Randomization is important in studies with pain outcomes: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 1996;77:798-803.
13. Ernst E, White AR. Acupuncture for back pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1998;158:2235-2241.
14. Martensson L, Wallin G. Labour pain treated with cutaneous injections of sterile water: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:633-637.
15. Simons DG, Mense S. Diagnosis and therapy of myofascial trigger points. *Schmerz*. 2003;17:419-424.
16. Kramer HH, Angerer C, Erbguth F, Schmelz M, Bircklein F. Botulinum Toxin A reduces neurogenic flare but has almost no effect on pain and hyperalgesia in human skin. *J Neurol*. 2003;250:188-193.
17. Lang AM. Botulinum toxin therapy for myofascial pain disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6:355-360.
18. Smith HS, Audette J, Royal MA. Botulinum toxin in pain management of soft tissue syndromes. *Clin J Pain*. 2002;18(6 Suppl):S147-154.
19. Argoff CE. A focused review on the use of botulinum toxins for neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2002;18(6 Suppl):S177-181.
20. Lang AM. Botulinum toxin type A therapy in chronic pain disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(3 Suppl 1):S69-73
21. Sycha T, Kranz G, Auff E, Schneider P. Botulinum toxin

- in the treatment of rare head and neck pain syndromes: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2004;251 Suppl 1:119-30.
22. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira J, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1)
 23. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira J, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1)
 24. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1063-1069.
 25. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Botox Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med*. 2002;347:395-400.
 26. Bakheit AM, Pittcock S, Moore AP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8:559-565
 27. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1996;46:1306-1310.
 28. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:217-221.
 29. Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*. 2000;31:2402-2406.
 30. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil*. 2000;14:5-13.
 31. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil*. 1998;12:381-388.
 32. Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983.
 33. Simons DG, Caperan A, Penot-Ragon C, et al. Referred phenomena of myofascial trigger points. In: Vechiet L, Albe-Fessard D, Lindblom U, eds. *New trends in referred pain and hyperalgesia*. Amsterdam: Elsevier, 1993:341-357.
 34. Fishbain DA, Goldberg M, Meagher BR, Steele R, Rosomoff H: Male and female chronic pain patients categorized by DSM-111 psychiatric diagnostic criteria. *Pain* 1986; 26:181-197.
 35. Baldry P. Management of myofascial trigger point pain. *Acupunct Med*. 2002;20:2-10.
 36. van Tulder M, Koes B. Low back pain (chronic). *Clin Evid*. 2004;12:1659-1684.
 37. Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double blind study. *Neurology*. 2001;56:1290-1293.
 38. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain*. 1994;59:65-69.
 39. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. A randomized, double-blind, prospective pilot study of botulinum toxin injection for refractory, unilateral, cervicothoracic, paraspinal, myofascial pain syndrome. *Spine*. 1998;23:1662-1666.
 40. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of whiplash associated neck pain [corrected] with botulinum toxin-A: a pilot study. *J Rheumatol*. 2000;27:481-484. Erratum in: *J Rheumatol* 2000;27:1577.
 41. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain*;85:101-105.
 42. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. Botulinum toxin A for the treatment of chronic neck pain. *Pain*. 2001;94:255-260.
 43. Kamanli A, Kaya A, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Zengin FO, Bayik Y. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int*. 2005; 25: 604-11.
 44. Parziale JR, Hudgins TH, Fishman LM. The piriformis syndrome. *Am J Orthop* 1996; 25: 819-813.
 45. Barton PM: Piriformis syndrome. A rational approach to management. *Pain* 1991; 47: 345-352
 46. Durrani Z, Winnie AP: Piriformis syndrome. An undiagnosed cause of sciatica. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 374-379.
 47. Hallin RP. Sciatic pain and the piriformis muscle. *Postgrad Med* 1983; 74: 69-72.
 48. Rich B, McKeag D. When sciatica is not disk disease. *Phys Sports Med* 1992; 20: 105-115.
 49. Childers MK, Wilson DJ, Gnatz SM, Conway RR, Sherman AK. Botulinum toxin type A use in piriformis muscle syndrome: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81:751-759.
 50. Fishman LM, Anderson C, Rosner B. BOTOX and physical therapy in the treatment of piriformis syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81:936-942.
 51. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain*;99:465-473.
 52. von Lindern JJ, Niederhagen B, Berge S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:774-778.

53. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-172.
54. Schneider MJ. Tender points/fibromyalgia vs. trigger points/myofascial pain syndrome: a need for clarity in terminology and differential diagnosis. *J Manipulative Physiol Ther.* 1995;18:398-406.
55. Tunks E, McCain GA, Hart LE, et al. The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol.* 1995;22:944-952.
56. Paulson GW, Gill W. Botulinum toxin is unsatisfactory therapy for fibromyalgia. *Mov Disord.* 1996;11:459.
57. Hawley PH. Botulinum toxin for severe anorectal pain. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:11-3.
58. Kern U, Martin C, Scheicher S, Muller H. Long-term treatment of phantom- and stump pain with Botulinum toxin type A over 12 months. A first clinical observation. *Nervenarzt.* 2004;75:336-40.
59. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol.* 2000;38:393-399.
60. Allam N, Brasil-Neto JP, Brown G, Tomaz C. Injections of botulinum toxin type a produce pain alleviation in intractable trigeminal neuralgia. *Clin J Pain.* 2005;21:182-184.
61. Davies J, Duffy D, Boyt N, Aghahoseini A, Alexander D, Leveson S. Botulinum toxin (botox) reduces pain after hemorrhoidectomy: results of a double-blind, randomized study. *Dis Colon Rectum;*46:1097-1102.
62. Barwood S, Baillieu C, Boyd R, et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:116-121.
63. Layeeque R, Hochberg J, Siegel E, et al. Botulinum toxin infiltration for pain control after mastectomy and expander reconstruction. *Ann Surg.* 2004;240:608-613.

Endereço para correspondência:

Joaquim Ferreira
 Centro de Estudos Egas Moniz,
 Faculdade de Medicina de Lisboa
 1649-028 Lisboa – Portugal
 Telefone: 217 930 629
 Fax: 217 957 474
 E-mail: joaquimferreira@net.sapo.pt

12th International Conference on Behcet's Disease

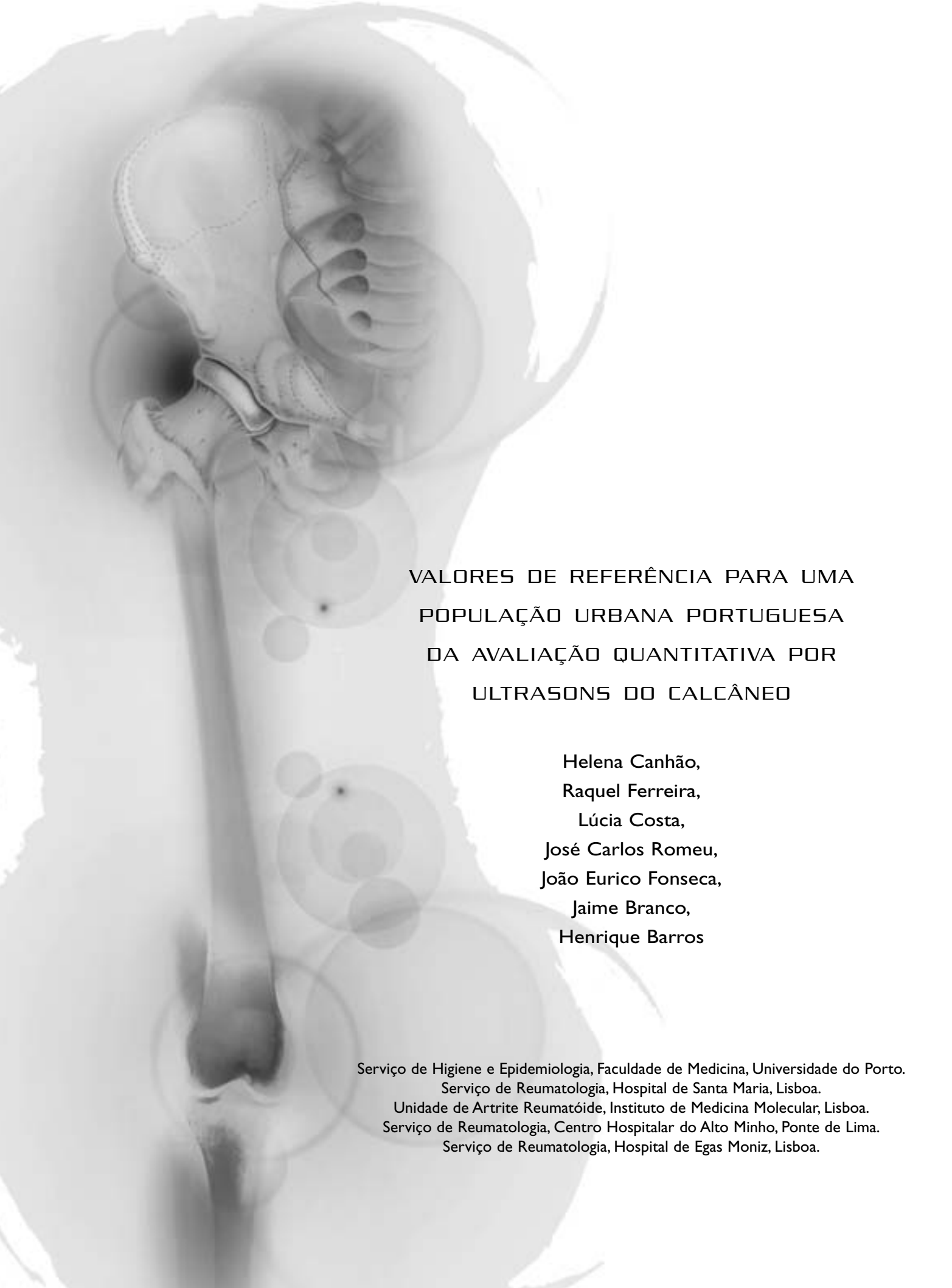
Portugal, Lisboa
20-23 Setembro de 2006

**Limite de Envio de Resumos:
1 de Julho de 2006**

1st Mediterranean Workshop on Clinical Immunology

Portugal, Évora
26-29 de Outubro de 2006

**Limite de Envio de Resumos:
15 de Julho de 2006**



VALORES DE REFERÊNCIA PARA UMA
POPULAÇÃO URBANA PORTUGUESA
DA AVALIAÇÃO QUANTITATIVA POR
ULTRASSONS DO CALCÂNEO

Helena Canhão,
Raquel Ferreira,
Lúcia Costa,
José Carlos Romeu,
João Eurico Fonseca,
Jaime Branco,
Henrique Barros

Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.
Serviço de Reumatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa.
Unidade de Artrite Reumatóide, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa.
Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima.
Serviço de Reumatologia, Hospital de Egas Moniz, Lisboa.

RESUMO

Introdução: A avaliação quantitativa por ultrasons (QUS) do calcâneo é um método reprodutível e seguro para avaliação do osso. A densitometria óssea (DEXA) com avaliação da coluna lombar e do colo do fêmur é o método padrão para classificação da massa óssea (normal, osteopénica, osteoporótica). No entanto, a QUS pode fornecer informações adicionais e independentes da DEXA e a sua utilização é cada vez mais generalizada. Até ao momento não foram publicados valores de referência para a QUS na população portuguesa.

Objectivos: Determinar os valores padrão na população portuguesa da QUS avaliada pelo ecógrafo Sahara da Hologic (Sahara Clinical Sonometer).

Métodos: Estudo transversal de indivíduos seleccionados como parte do estudo EpiPorto. Obtiveram-se os parâmetros de QUS pelo Sahara Clinical Sonometer da Hologic, para homens e mulheres, estratificados por grupos de idade: atenuação dos ultrasons (*broadband ultrasound attenuation*, BUA), velocidade do som (*speed of sound*, SOS), índice quantitativo do US (*quantitative ultrasound index*, QUI) e densidade mineral óssea estimada (*estimated bone mineral density*, EBMD).

Resultados: Avaliação consecutiva de 1.482 indivíduos (1.010 mulheres e 472 homens) com idades compreendidas entre os 18 e os 92 anos. Os valores mais elevados em todos os parâmetros, para ambos os sexos, registaram-se no grupo com idade inferior. Os homens apresentaram valores mais elevados do que as mulheres em todos os parâmetros, acentuando-se as diferenças com o aumento da idade. As diferenças entre os sexos atingiram valor significativo a partir dos 39 anos para a BUA e depois dos 59 anos para a SOS. A precisão *in vivo* foi de 5,5% para a BUA e de 0,4% para a SOS e a precisão *in vitro* foi de 3,23% para a BUA e de 0,15% para a SOS.

Discussão: Os nossos dados são comparáveis com outros obtidos em países do Sul da Europa e representam os primeiros dados de referência para a QUS na população portuguesa.

Palavras-Chave: Ultrasons quantitativos; Calcâneo; Valores de referência; Ecógrafo Sahara; Osteoporose; Portugal.

ABSTRACT

Background: Quantitative ultrasound (QUS) measurement of the calcaneus is a safe and reliable method for evaluating skeletal status. Although central bone densitometry (DXA) measurement is the gold-standard to classify osteopenic and osteoporotic patients, QUS can give supplementary information and its use is expanding. Up to now there are no published normative data for QUS measurements in the Portuguese population.

Objectives: The aims of this study were to determine normative QUS data in the Sahara Clinical Sonometer (Hologic) for the Portuguese population.

Methods: Cross-sectional evaluation of consecutive subjects selected as part of the EpiPorto study, Portugal. Calcaneus QUS (Sahara Clinical Sonometer, Hologic) parameters were obtained: Broadband Ultrasound Attenuation (BUA), Speed of Sound (SOS), Quantitative Ultrasound Index (QUI) and Estimated Bone Mineral Density (EBMD) were determined for men and women, stratified by their age group.

Results: 1,482 consecutive subjects (1,010 females and 472 males), aged from 18 to 92 years. Higher levels of QUS parameters were found in the lower age group and, for both gender, progressive decrease with age were reported. Men showed higher values as compared to women in all parameters and differences between them increased with age. Differences were significant for BUA after the age of 39 and for SOS after the age of 59. Short-term *in vivo* precision was 5.5% for BUA and 0.4% for SOS, while *in vitro* precision was 3.23% for BUA and 0.15% for SOS.

Discussion: Our data are comparable to other Southern European data and represent the first QUS normative data for the Portuguese population.

Keywords: Quantitative ultrasound; Calcaneus; Normative values; Sahara device; Osteoporosis; Portugal

VALORES DE REFERÊNCIA PARA UMA POPULAÇÃO URBANA PORTUGUESA DA AVALIAÇÃO QUANTITATIVA POR ULTRASSONS DO CALCÂNEO

Helena Canhão^{****}, Raquel Ferreira^{*}, Lúcia Costa^{****}, José Carlos Romeu^{**},
João Eurico Fonseca^{****}, Jaime Branco^{****}, Henrique Barros^{*}

Introdução

A osteoporose (OP) é uma doença óssea sistémica caracterizada por diminuição da massa óssea, deterioração da micro-arquitetura e compromisso da resistência óssea, com aumento do risco de fracturas^{1,2}. A resistência óssea depende da quantidade e da qualidade do osso. A qualidade do osso traduz o balanço entre propriedades mecânicas opostas, como a ductilidade e a fragilidade, a rigidez e a elasticidade, que podem ser avaliadas por ensaios mecânicos que não são possíveis efectuar *in vivo*³. A biópsia óssea com o estudo histomorfométrico é o método mais preciso para avaliar o tecido ósseo, mas é invasiva e por isso a sua escolha não é a mais adequada para utilização na prática clínica diária. As fracturas osteoporóticas são indicadores clínicos de fragilidade óssea, mas tardios, pois constituem já uma complicação da patologia que queremos prevenir. Na ausência de métodos precoces e não-invasivos de avaliação da qualidade óssea, o diagnóstico de OP baseia-se na avaliação da densidade mineral óssea (DMO) por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA)⁴. A relação entre DMO e risco de fractura está bem estabelecida e para cada diminuição de um desvio-padrão relativamente a um valor padrão medido por DEXA, o risco de fractura duplica⁵. Mas a DEXA apresenta limitações, pois apesar de quantificar a massa óssea, não capta informação sobre a qualidade do osso. A qualidade óssea e a microarquitetura das trabéculas são responsáveis por cerca de 30 a 50% da resistência mecânica do

osso^{6,7}. De facto, a correlação entre a DMO e a resistência do osso é de apenas 0,4³. Esta poderá ser uma das razões para se registar, nos indivíduos idosos, um risco de fractura mais elevado do que o esperado baseado apenas no valor de DMO⁸ – nestes doentes existe uma diminuição aumentada da fragilidade mecânica do osso, que é desproporcional à DMO³. O reconhecimento de que são necessários métodos de diagnóstico e de monitorização de terapêuticas anti-OP que avaliem a qualidade óssea, tem motivado o desenvolvimento de outras técnicas diferentes e/ou complementares à DEXA.

A propagação dos ultrassons (US) através do osso está dependente da massa óssea, da estrutura do osso e das suas propriedades físicas e materiais^{9,10}. A medição quantitativa por ultrassons (QUS) pode, por isso, captar e traduzir informação indirecta sobre a qualidade do osso. A QUS é um método para avaliação de ossos periféricos, portátil, de fácil execução, não invasivo e que não utiliza radiação¹¹. A localização escolhida com maior frequência é o calcâneo, que é um osso predominantemente trabecular (>90%), de fácil acesso, com trabéculas de superfície paralelas e localizado numa região anatómica fácil de posicionar¹². Em Portugal, como noutros países, tem-se generalizado a utilização da QUS do calcâneo. Têm sido efectuados diversos trabalhos para determinar a precisão, exactidão e os valores normais para QUS em diversas populações^{13,14,15,16}, mas não dispomos de valores de referência publicados para a nossa população.

Objectivos

Com este estudo pretendemos determinar os valores normais de QUS do calcâneo para a população portuguesa, essenciais para avaliar o risco de fractura no doente individual. Pretendemos também calcular a precisão do método *in vitro* e *in vivo*.

*Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto (POCTI/ESP/35769/2000).

**Serviço de Reumatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

***Unidade de Artrite Reumatóide, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa.

****Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar do Alto Minho, Ponte de Lima.

*****Serviço de Reumatologia, Hospital de Egas Moniz, Lisboa.

Material e métodos

Estudo transversal com avaliação de indivíduos adultos, de ambos os sexos, seleccionados a partir do estudo EpiPorto, que constitui um inquérito populacional de saúde na população urbana do Porto¹⁷. O estudo decorreu entre 2001 e 2004. A amostra, representativa da população urbana do Porto, foi seleccionada de forma aleatória através da marcação de dígitos telefónicos ao acaso, sendo agendada consulta posterior para avaliação protocolada. Todos os participantes, informados dos objectivos e de todos os procedimentos, deram consentimento por escrito e o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de S. João. Foi utilizado um questionário para caracterização de dados demográficos, sociais, clínicos e estilos de vida¹⁷. Obtiveram-se para todos os indivíduos, homens e mulheres, estratificados por grupos de idade, os parâmetros de QUS no mesmo aparelho, um *Sahara Clinical Sonometer* da Hologic. Todas as avaliações foram efectuadas no Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, por entrevistadores treinados. O aparelho possuía dois transdutores almofadados, posicionados coaxialmente, que funcionavam um como emissor e outro como receptor. Foi colocado um gel de contacto entre a pele e o transdutor. A região tibiotársica e pé foram adequadamente posicionados e imobilizados. A QUS mede dois parâmetros fundamentais, a atenuação do US (*broadband ultrasound attenuation*, BUA, expressa em dB/MHz) que é uma medida da variação da atenuação do US com a frequência da onda de som incidente e a velocidade do som (*speed of sound*, SOS, expressa em m/s) que traduz o tempo necessário para o US percorrer determinada distância através do calcâneo. O índice quantitativo do US (*quantitative ultrasound index*, QUI, expresso em %) e a densidade mineral óssea estimada (*estimated bone mineral density*, EBMD, expressa em g/cm³) resultam da combinação dos dois primeiros parâmetros: $QUI = 0,41 \times (SOS + BUA) - 571$; $EBMD = 0,0025926 \times (BUA + SOS) - 3,687$. Como exposto, a DMO do calcâneo é inferida a partir de uma combinação linear resultante dos valores da BUA e SOS e por isso não constitui uma verdadeira DMO do calcâneo, tal como a entendemos pela medição por DEXA.

O controlo de qualidade do aparelho foi efectuado diariamente, utilizando o *phantom* fornecido

pelo fabricante. A precisão *in vitro* foi estabelecida com cinco avaliações repetidas do *phantom*, durante cinco dias consecutivos. A precisão *in vivo* foi calculada efectuando-se seis avaliações sucessivas do calcâneo, de uma mulher saudável caucásica de 24 anos de idade e, tal como para a avaliação da precisão *in vitro*, com novo reposicionamento em cada avaliação. As precisões *in vitro* e *in vivo* foram expressas através do coeficiente de variação (CV) que é definido como a razão entre o desvio-padrão (SD) e a média das medições, expresso em percentagem. $CV = SD / \text{média} \times 100$.

Os valores de BUA e SOS foram calculados em separado para homens e mulheres, distribuídos em 6 grupos etários: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 e idade igual ou superior a 70 anos e expressos em médias e desvios-padrão. Os valores entre os grupos foram comparados utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis. A análise estatística foi efectuada no *software* Stata 8.0.

Resultados

Avaliaram-se de forma consecutiva 1.482 indivíduos, 1.010 do sexo feminino (68,15%) e 472 do sexo masculino (31,85%). A média de idades e o desvio-padrão (DP) foram para as mulheres de $50,8 \pm 15,9$ anos, com um mínimo de 18 e um máximo de 92 anos, e para os homens de $50,3 \pm 16,9$ anos, com um mínimo de 19 e um máximo de 86 anos. O índice de massa corporal (IMC) expresso em kg/m² foi obtido em 1.466 indivíduos. No sexo feminino (n=996), o IMC médio \pm DP foi de $26,5 \pm 5,1$ e no masculino (n=470), foi de $25,8 \pm 4,0$.

Apresentam-se os valores dos parâmetros de QUS do calcâneo (BUA, SOS, QUI e EBMD) para mulheres (Quadro I, Figuras 1 e 2) e homens (Quadro II, Figuras 3 e 4) estratificados por grupos etários. Os valores mais elevados, em todos os parâmetros, para ambos os sexos, registaram-se no grupo com idade inferior. Em ambos os sexos registou-se uma diminuição significativa ($p < 0,001$) dos valores de cada parâmetro com o aumento da idade, com excepção para a BUA no sexo masculino ($p = 0,06$). Os homens apresentaram valores mais elevados do que as mulheres em todos os parâmetros, acentuando-se as diferenças com o aumento da idade (Quadro III). As diferenças entre os sexos atingiram valor significativo a partir dos 39 anos

Quadro I. Valores de BUA, SOS, QUI e EBMD para mulheres, distribuídos por idade.

Idade	N (%)	BUA (Média±DP)	SOS (Média±DP)	QUI (Média±DP)	EBMD (Média±DP)
≤29	116 (11.5)	77±20	1.564±35	102±21	0,571±0,135
30-39	149 (14.8)	76±21	1.558±35	99±21	0,550±0,133
40-49	206 (20.4)	71±15	1.557±28	96±17	0,536±0,106
50-59	222 (22.0)	67±17	1.548±27	91±17	0,502±0,107
60-69	165 (16.3)	60±16	1.539±28	84±17	0,458±0,107
≥70	152 (15.0)	55±16	1.525±24	76±16	0,411±0,100
Total	1.010 (100)	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001

BUA= atenuação ultrasons; SOS= velocidade do som; QUI= índice quantitativo ultrasons; EBMD= densidade mineral óssea estimada; DP= desvio-padrão

Quadro II. Valores de BUA, SOS, QUI e EBMD para homens, distribuídos por idade.

Idade	N (%)	BUA (Média±DP)	SOS (Média±DP)	QUI (Média±DP)	EBMD (Média±DP)
≤29	65 (13.8)	81±23	1.569±34	105±23	0,592±0,142
30-39	77 (16.3)	79±20	1.558±33	100±21	0,560±0,130
40-49	90 (19.1)	78±18	1.559±31	100±19	0,558±0,121
50-59	85 (18.0)	73±15	1.552±27	95±17	0,529±0,105
60-69	79 (16.7)	71±18	1.545±26	91±17	0,504±0,110
≥70	76 (16.1)	72±17	1.547±26	93±17	0,514±0,107
Total	472 (100)	p=0,0638	p=0,0001	p=0,0021	p=0,0015

BUA= atenuação ultrasons; SOS= velocidade do som; QUI= índice quantitativo ultrasons; EBMD= densidade mineral óssea estimada; DP= desvio-padrão

para a BUA (Figura 5) e depois dos 59 anos para a SOS (Figura 6).

A precisão *in vivo* (CV) foi de 5,5% para a BUA e de 0,4% para a SOS. A precisão *in vitro* foi de 3,23% para a BUA e de 0,15% para a SOS.

Discussão

A osteoporose e as fracturas associadas são um grave problema de saúde pública e o seu número tem vindo a aumentar na maioria dos países, in-

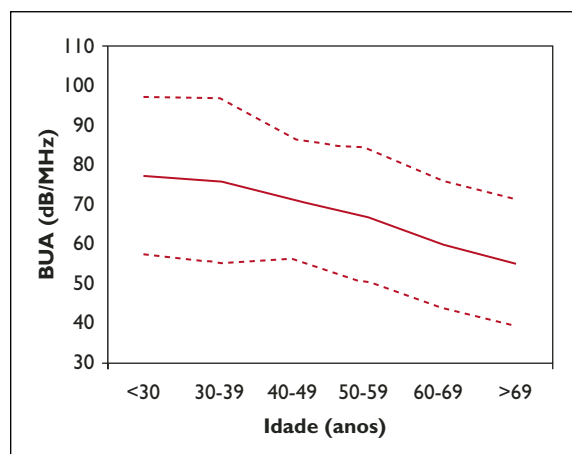


Figura 1. Apresentação gráfica dos valores (MD+DP) de BUA (atenuação ultrasons) na mulher distribuídos por grupos etários ($p<0,001$).

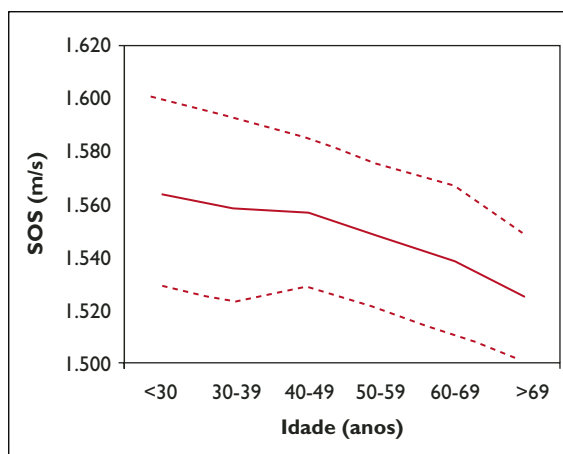


Figura 2. Apresentação gráfica dos valores (MD+DP) de SOS (velocidade do som) na mulher distribuídos por grupos etários ($p<0,001$).

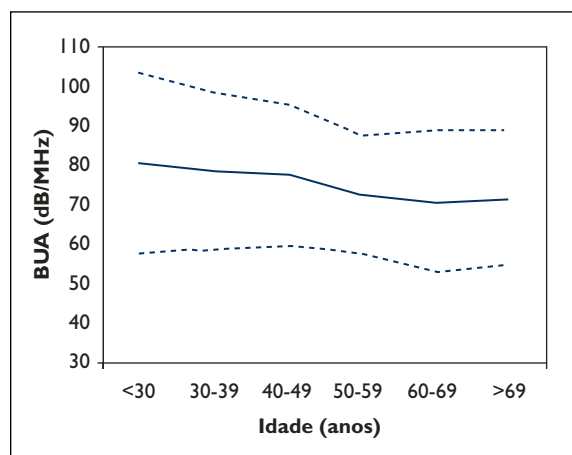


Figura 3. Apresentação gráfica dos valores (MD+DP) de BUA (atenuação ultrasons) no homem distribuídos por grupos etários ($p=0,06$).

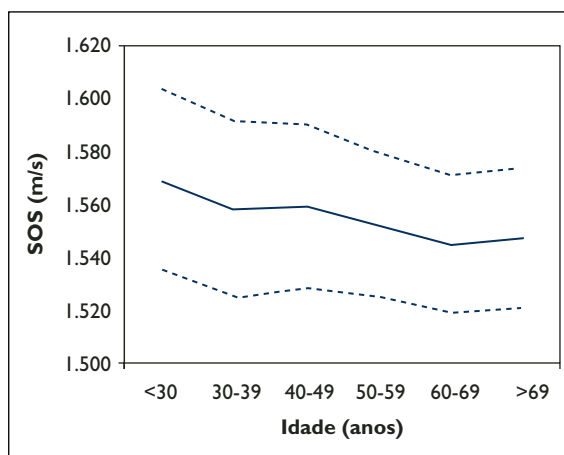


Figura 4. Apresentação gráfica dos valores (MD+DP) de SOS (velocidade do som) no homem distribuídos por grupos etários ($p<0,001$).

cluindo Portugal¹⁸. Quando se utiliza um método para caracterizar o osso interessa-nos saber qual a sua capacidade para avaliar a qualidade óssea, a DMO, o risco de fracturas e a monitorização da terapêutica anti-OP. Alguns estudos *in vitro* mostraram boa correlação entre as medições por QUS e a

organização e orientação trabecular^{19,20,21}. Gluer *et al*¹² demonstraram, em fragmentos de osso trabecular bovino, que os valores de atenuação dos US (BUA) e de velocidade do som (SOS), variavam linearmente com o alinhamento trabecular e a conectividade do osso, concluindo que os resultados da QUS constituem uma medida indirecta da anisotropia e da qualidade óssea. Mas apesar de alguns estudos demonstrarem correlação entre os valores medidos por QUS e a resistência óssea^{19,22}, outros estudos, como por exemplo o de Hans *et al*²³, não encontraram correlação significativa entre os achados da QUS e parâmetros de qualidade óssea da histomorfometria. Também, relativamente às correlações entre DEXA e QUS, há resultados contraditórios. A maioria, porém, defende que há uma moderada correlação entre a QUS do calcâneo e a DMO do calcâneo, medida por DEXA^{24,25}, mas que a correlação é baixa com a avaliação da DMO da coluna lombar e da anca, avaliadas por DEXA^{26,27}. Com o objectivo de demonstrar que a QUS era um método útil para prever o risco de fracturas, foram efectuados inicialmente, e publicados em 1996²⁸ e 1997²⁹, dois estudos clínicos prospectivos, aleatorizados e controlados, efectuados respectivamente em mulheres com mais de 75 anos e com mais de 65 anos. Nestas populações de mulheres idosas, os valores obtidos para a BUA e para o SOS correlacionaram-se com o risco e a ocorrência futura de fracturas, sobretudo da anca, de uma forma semelhante à DEXA. Nos últimos anos outros estudos tentaram demonstrar que a avaliação por QUS poderia ser equivalente ou me-

Quadro III. Observaram-se diferenças significativas entre os sexos, nas idades superiores a 39 anos para a BUA e a 59 anos para a SOS.

Parâmetros – distribuição por grupos etários	Sexo Feminino	Sexo Masculino	p
BUA (média±DP)			
≥29	77±20	81±23	ns
30–39	76±21	79±20	ns
40–49	71±15	78±18	<0,001
50–59	67±17	73±15	<0,001
60–69	60±16	71±18	<0,001
≥70	55±16	72±17	<0,001
SOS (média±DP)			
≥29	1564±35	1569±34	ns
30–39	1558±35	1558±33	ns
40–49	1557±28	1559±31	ns
50–59	1548±27	1552±27	ns
60–69	1539±28	1545±26	<0,001
≥70	1525±24	1547±26	<0,001

BUA= atenuação ultrasons; SOS= velocidade do som; DP= desvio-padrão

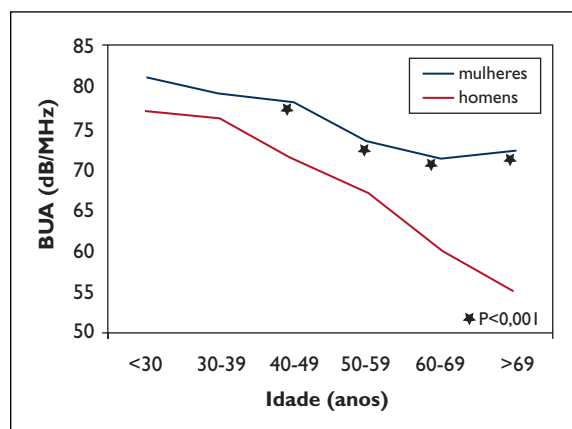


Figura 5. Apresentação gráfica da comparação dos valores de BUA (atenuação ultrasons) entre os sexos distribuídos por grupos etários; * $p < 0,001$.

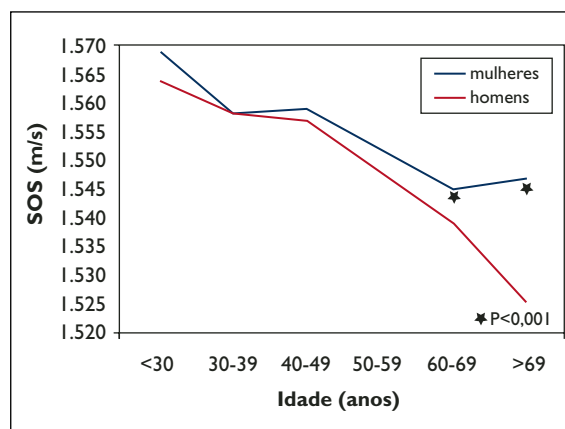


Figura 6. Apresentação gráfica da comparação dos valores de SOS (velocidade do som) entre os sexos distribuídos por grupos etários; * $p < 0,001$.

lhor do que a DEXA na previsão do risco de fracturas em homens e em mulheres abaixo dos 65 anos. O estudo Epic-Norfolk³⁰ demonstrou que a QUS se correlacionava, e era preditiva, do risco de fracturas da anca em homens e mulheres abaixo e acima dos 65 anos de idade. O estudo de Fujiwara *et al*³¹, em indivíduos japoneses de ambos os sexos, também demonstrou que a QUS previa o risco de fracturas da anca, punho e outras fracturas não vertebrais. Os mesmos resultados foram verificados no estudo italiano ESOP³² e no estudo de Thompson *et al*³³ para mulheres entre os 45 e os 75 anos. Estudos recentes também confirmaram a evidência prévia de que a QUS efectivamente prevê o risco de fracturas da anca em mulheres idosas³⁴. Ao contrário do que parece evidente, relativamente ao papel da QUS na previsão do risco de fracturas, não foi provada a validade da QUS na monitorização da terapêutica anti-osteoporótica e o erro de precisão da técnica impede inferir qual o significado clínico de variações nas medições com intervalos inferiores a 1-3 anos^{35,36}. Pelo exposto podemos afirmar que a QUS é um método cada vez mais utilizado na avaliação do osso e permite identificar indivíduos em risco de fractura. No entanto, para valorizar adequadamente o exame no doente individual, é necessário dispor, para cada população, dos valores de referência. Em Portugal não foram efectuados estudos com o objectivo de determinar os valores normativos de QUS na nossa população. Estão comercialmente disponíveis diversos instrumentos para avaliação QUS do calcâneo, que apresentam entre eles alguma correla-

ção nos parâmetros BUA e SOS³⁷. No entanto, os resultados não são interconvertíveis e não estão disponíveis fórmulas validadas de equivalência entre as marcas, como acontece com os aparelhos de DEXA. Não é por isso possível comparar valores obtidos em aparelhos diferentes. Têm sido efectuados diversos trabalhos para determinar a precisão, exactidão e os valores normais para QUS em diversas populações¹³⁻¹⁶. O objectivo deste estudo foi obter esses dados numa amostra de adultos portugueses com a QUS Sahara da Hologic. A escolha da amostra foi aleatória, a partir de uma população que participava num inquérito de saúde na cidade do Porto e era representativa de uma população urbana portuguesa. O sexo e a idade são factores que influenciam de forma determinante a massa óssea, pelo que os resultados foram analisados de forma independente para cada sexo e após distribuição por classes etárias. A maioria dos doentes, tal como noutros estudos^{13,14}, e também de acordo com a realidade da população urbana do Porto, era do sexo feminino. Os valores mais elevados dos parâmetros QUS registaram-se para ambos os sexos na classe etária dos 18-29 anos, à semelhança do que foi descrito noutros estudos^{13,38,39}. Para ambos os sexos, os parâmetros diminuíram com a idade, mas essa diminuição foi mais acentuada para as mulheres e teve início mais precocemente do que para os homens. Estes achados na população portuguesa foram semelhantes a outros publicados previamente^{13,14,38,39} em que foi utilizado o mesmo modelo de aparelho. A precisão *in vivo* (CV) e *in vitro* no nosso estudo foi sobreponí-

vel à apresentada num estudo para determinação dos valores de referência na população espanhola¹³. No nosso estudo a precisão *in vivo* foi de 5,5% para a BUA e de 0,4% para a SOS, enquanto no estudo espanhol foi de 4,8% para a BUA e 0,36% para a SOS¹³. A nossa precisão *in vitro* foi de 3,23% para a BUA e de 0,15% para a SOS e a espanhola de 2,67% e 0,40%, respectivamente¹³.

Os nossos dados são comparáveis com outros obtidos em países do Sul da Europa e representam os primeiros dados de referência para a QUS na população portuguesa.

Referências

- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-795
- NIH Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650
- Fung YC. Bone and Cartilage. In: Fung YC, ed. *Biomechanics. Mechanical properties of living tissues*. New York: Springer-Verlag, 1993: 500-544.
- The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice. In: Heinz W Wahner and Ignac Fogelman, ed. London, Martin Dunitz, 1994: 230-248
- Genant HK, Cooper C, Poor G et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization task force for osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 259-264.
- Schnitzler CM. Bone quality: a determinant for certain risk factors for bone fragility. *Calcif Tissue Int* 1993; 53(Suppl 1): S151-S156
- Faulkner KG. Bone matters: are bone density increases necessary to reduce fracture risk? *J Bone Miner Res* 2000; 15: 183-187
- Mosekilde LI, Mosekilde LE, Danielsen CC. Biochemical competence of vertebral trabecular bone in relation to ash density and age in normal individuals. *Bone* 1987; 8: 79-85
- Heaney RP, Kanis JA. The interpretation and utility of ultrasound measurements of bone. *Bone* 1996; 18: 491-492
- Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1280-1288
- Castro CHM, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Prós e contras da ultra-sonometria óssea do calcâneo. *Rev Assoc Bras* 2000; 46: 63-69
- Gluer CC, Wu CY, Genant HK. Broadband Ultrasound Attenuation signals depend on trabecular orientation: a *in vitro* study. *Osteoporos Int* 1993; 3: 185-191
- Sosa M, Saavedra P, Munoz-Torres M et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the spanish population. *Osteoporos Int* 2002; 13: 487-492
- Magkos F, Manios Y, Babaroutis E, Sidossis LS. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data for the Greek population. *Osteoporos Int* 2005; 16: 280-288
- Pluskiewicz W, Drozdowoska B. Ultrasonic measurement of the calcaneus in Polish normal and osteoporotic women and men. *Bone* 1999; 24: 611-617
- Ishikawa K, Ohta T. Radial and metacarpal bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound bone mass in normal Japanese women. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 112-116
- Santos AC, Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health* 2003; 117: 430-437
- Canhão H, Fonseca JE, Viana Queiroz M. Epidemiologia da osteoporose, mecanismos de remodelação óssea e factores protectores do osso. *Acta Reumat Port* 2005; 30: 225-240
- Turner CH, Eich M. Ultrasonic velocity as a predictor of strength in bovine cancellous bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 116-119
- Takano Y, Turner CH, Burr DB. Mineral anisotropy in mineralized tissues is similar among species and mineral growth occurs independently of collagen orientation in rats: resulta from acoustic velocity measurements. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1292-1301
- Gluer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein AS, Genant HK. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 46-52
- Njeh CE, Kuo CW, Langton CM, Atrah HI, Boivin CM. Prediction of human femoral bone strength using ultrasound velocity and BMD: a *in vitro* study. *Osteoporos Int* 1997; 7: 471-477
- Hans D, Arlot ME, Schott AM, Roux JP, Kotzki PO, Meunier PJ. Do ultrasound measurements on the os calcis reflect more the bone microarchitecture than the bone mass?: a two-dimensional histomorphometric study. *Bone* 1995; 16: 295-300
- Gluer CC, Vahlensieck M, Faulkner KG, Engelke K, Black D, Genant HK. Site-matched calcaneal measurements of broad-band ultrasound attenuation and single X-ray absorptiometry: do they measure different skeletal properties? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1071-1079
- Roux C, Fournier B, Laugier P et al. Broadband ultrasound attenuation imaging: a new imaging method in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1112-1118
- Faulkner KG, McClung MR, Coleman LJ, Kingston-Sandahl E. Quantitative ultrasound of the heel: correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. *Osteoporos Int* 1994; 4: 42-47
- Massie A, Reid DM, Porter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dual energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1000 perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1993; 3: 107-110
- Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture

- in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 511-514
29. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 629-634
 30. Khaw KT, Reeve J, Luben R et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004; 363: 197-202
 31. Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K et al. Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2107-2112
 32. Maggi S, Noale M, Giannini S et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOP study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 237-244
 33. Thompson PW, Taylor J, Oliver R, Fisher A. Quantitative ultrasound (QUS) of the heel predicts wrist and osteoporosis-related fractures in women age 45-75 years. *J Clin Densitom* 1998; 1: 219-225
 34. Schott AM, Hans D, Duboeuf F et al. Quantitative ultrasound parameters as well as bone mineral density are better predictors of trochanteric than cervical hip fractures in elderly women. Results from the EPIDOS study. *Bone* 2005; 37: 858-863
 35. Prins SH, Jorgensen HL, Jorgensen LV, Hassager C. The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review. *Clin Physiol* 1998; 18: 3-17
 36. Briot K, Roux C. What is the role of DXA, QUS and bone markers in fracture prediction, treatment allocation and monitoring? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 951-964
 37. Njeh CF, Hans D, Li J et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int* 2000; 11: 1051-1062
 38. Von Stetten E, Ouellet H, Wilson K, Steiger P, Stein JA. Initial evaluation of a waterless calcaneal ultrasound system: the Sahara clinical bone sonometer. *Osteoporos Int* 1997; 6(Suppl 1): PM0428
 39. Kung AWC, Tang GWK, Luk KDK, Chu LW. Evaluation of a new calcaneal quantitative ultrasound system and determination of normative ultrasound values in Southern Chinese women. *Osteoporos Int* 1999; 9: 312-317

Endereço para correspondência

Helena Canhão
 Serviço de Reumatologia, Hospital de Santa Maria
 Av. Prof. Egas Moniz
 1600 Lisboa
 E-mail: helenacanhao@netcabo.pt

2006 EULAR Congress

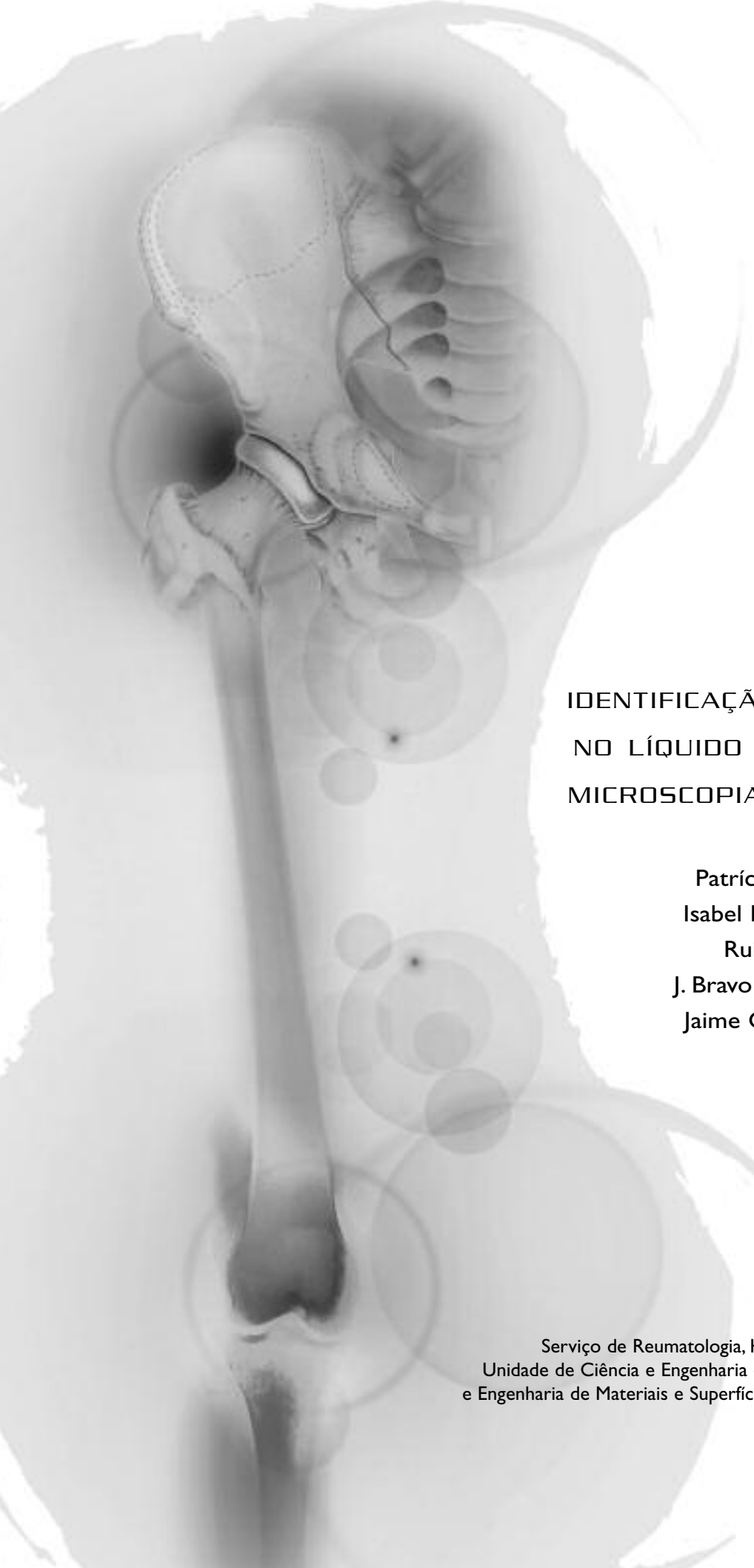
Holanda, Amesterdão
21-24 de Junho de 2006

ACR American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting

EUA, Washington, D.C.
11-15 de Novembro de 2006

Pre-Conference Courses:
10 e 11 de Novembro de 2006

Limite de Envio de Resumos:
4 de Maio de 2006



**IDENTIFICAÇÃO DE CRISTAIS
NO LÍQUIDO SINOVIAL POR
MICROSCOPIA ELECTRÓNICA**

**Patrícia Nero,
Isabel Nogueira,
Rui Vilar,
J. Bravo Pimentão,
Jaime C. Branco**

Serviço de Reumatologia, Hospital de Egas Moniz, Lisboa
Unidade de Ciência e Engenharia de Superfícies do Instituto de Ciência
e Engenharia de Materiais e Superfícies, Instituto Superior Técnico de Lisboa

RESUMO

Introdução: A identificação de cristais no líquido sinovial é feita habitualmente através do exame microscópico com luz ordinária, luz compensada e algumas colorações. No entanto, dadas as suas pequenas dimensões e diminutas concentrações no líquido sinovial, por vezes nem mesmo após centrifugação estes se conseguem identificar utilizando esses métodos.

Objectivos: Analisar a detecção de cristais no líquido sinovial de doentes com monoartrite não infecciosa, sem história de traumatismo ou patologia osteoarticular antecedente, em microscopia de luz polarizada e em microscopia electrónica.

Material e Métodos: Foram avaliadas amostras de líquido sinovial de doentes com monoartrite não infecciosa, sem história de traumatismo ou patologia osteoarticular prévia. Os líquidos sinoviais obtidos foram observados numa fase inicial no microscópio de luz polarizada e com a coloração com vermelho de alizarina. Posteriormente, analisámos as mesmas amostras por microscopia electrónica de transmissão e espectroscopia de dispersão de energia, tentando identificar cristais e caracterizar a sua composição química.

Resultados: Foram observadas 45 preparações de 23 amostras de líquido sinovial. Por microscopia de luz polarizada identificámos cristais em 11 desses líquidos, 3 com pirofosfato de cálcio, 6 com «cristais contendo cálcio» e 2 com monourato de sódio. Nas restantes 12 amostras não identificámos qualquer tipo de cristal e os líquidos apresentavam características mecânicas. As amostras foram posteriormente analisadas por microscopia electrónica de transmissão convencional e espectroscopia de dispersão de energia. Confirmámos a presença dos cristais anteriormente identificados e na totalidade das 12 amostras sem cristais identificados por microscopia de luz polarizada encontrámos cristais contendo cálcio.

Discussão: Os microcristais parecem ser um achado universal em líquidos sinoviais de doentes com osteoartrose. A prevenção da sua formação poderá contribuir para travar a destruição articular nesta patologia.

Palavras-Chave: Cristais; Microscopia electrónica; Osteoartrose.

ABSTRACT

Background: In clinical practice crystal identification in synovial fluid is made by polarized light microscopy and with some specific stainings. Nevertheless, sometimes we are unable to identify crystals by these means, either because they are too small or because they are widespread on the fluid.

Aims: To compare the identification of crystals in synovial fluid from patients with non-infectious monoarthritis but no history of local trauma or articular disease, using polarized light and electronic microscopy.

Methods: We analyzed synovial fluid samples from patients with non-infectious monoarthritis and no history of local trauma or articular disease. First we used a polarized light microscope and alizarin red staining. Later we used conventional transmission electron microscopy and energy dispersive spectroscopy, in order to identify and characterize crystals.

Results: Forty-five samples from 23 synovial fluids were analyzed. Under polarized light microscopy we identified crystals on 11 samples: 3 with calcium pyrophosphate crystals, 6 with calcium basic phosphate crystals and 2 with sodium monourate crystals. On the remaining 12 samples we were unable to identify crystals. Samples were then analyzed by conventional transmission electron microscopy and energy dispersive spectroscopy confirming the presence of the previously identified crystals. On the remaining 12 samples we were able to identify calcium basic phosphate crystals.

Discussion: Microcrystals seem to be an universal finding in synovial fluid of patients with osteoarthritis. The prevention of their deposition in joints might contribute to stop joint damage in this disease.

Keywords: Crystals; Electron microscopy; Osteoarthritis.

IDENTIFICAÇÃO DE CRISTAIS NO LÍQUIDO SINOVIAL POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Patrícia Nero*, Isabel Nogueira**, Rui Vilar*,
J. Bravo Pimentão*, Jaime C. Branco*

Introdução

Em Portugal, segundo vários estudos publicados, as doenças reumáticas são a principal causa de recurso à consulta de Clínica Geral, o primeiro motivo de absentismo laboral, a primeira causa de reforma precoce e a principal causa de invalidez.¹⁻⁴

De acordo com dados do Inquérito Nacional de Saúde de 1995/1996¹, as doenças reumáticas constituem 15,5 % das incapacidades temporárias nas 2 semanas que antecederam este inquérito, logo após as doenças do aparelho respiratório (21,1%) e à frente das doenças do aparelho cardiovascular (10%). No entanto, as doenças osteoarticulares aparecem em primeiro lugar como causa de incapacidade temporária por mais de 90 dias: 29,4%, largamente à frente das doenças do aparelho cardiovascular (13,8%).

Segundo um inquérito epidemiológico sobre doenças reumáticas organizado pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia em 1996², com a colaboração de 432 clínicos gerais de todo o país, a doença reumática era a causa de reforma em 5,17% da população. No «Estudo Epidemiológico sobre a Doença Reumática em Portugal» este valor foi bastante mais elevado, 34,6%³.

A patologia reumática foi a terceira causa de medicação crónica, 21,3%, atrás da patologia psíquica (36,5%) e gastrointestinal (33,2%), num trabalho sobre a importância das doenças reumáticas nos cuidados de saúde primários realizado em 1997 na área da grande Lisboa.⁴

As artropatias microcristalinas são um grupo de doenças crónicas caracterizadas pela deposição de cristais nos tecidos músculo-esqueléticos. Constituem cerca de 6% das doenças reumáticas, de acordo com o inquérito epidemiológico de reumatis-

mos organizado pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia em 1996, atrás referido.²

Os cristais encontrados nas articulações podem ser inertes ou podem, por mecanismos mecânicos ou bioquímicos, desencadear processos inflamatórios articulares ou lesões degenerativas crónicas.

São vários os tipos de cristais que se podem depositar numa articulação, e podem ser encontradas misturas numa mesma articulação. A sua identificação no líquido sinovial é feita habitualmente através do exame microscópico com luz ordinária, luz compensada e algumas colorações. Os cristais são assim identificados com base nas suas características individuais, nomeadamente a sua forma, a sua birrefringência e as características de coloração.

Os cristais que mais frequentemente conseguimos identificar pela observação microscópica do líquido sinovial são os de monourato de sódio e de pirofosfato de cálcio, através das suas formas e características particulares de birrefringência, e os «cristais contendo cálcio», nos quais se incluem a hidroxiapatite, através da coloração com o vermelho de alizarina.⁵ No entanto, dadas as suas pequenas dimensões e diminutas concentrações no líquido sinovial, por vezes nem mesmo após centrifugação estes se conseguem identificar.

Coloca-se então a questão se a frequência da presença de cristais na etiologia das doenças articulares não poderá estar sub-valorizada.

Objectivos

Analisar a detecção de cristais no líquido sinovial de doentes com monoartrite não infecciosa, sem história de traumatismo ou patologia osteoarticular antecedente, em microscopia de luz polarizada e em microscopia electrónica de transmissão, utilizando a difracção de electrões e a espectroscopia de dispersão de energia.

*Serviço de Reumatologia, Hospital de Egas Moniz, Lisboa

**Unidade de Ciência e Engenharia de Superfícies do Instituto de Ciência e Engenharia de Materiais e Superfícies, Instituto Superior Técnico de Lisboa

Material e Métodos

Este foi um estudo transversal, em que foram avaliadas amostras de líquido sinovial, por microscopia de luz polarizada e microscopia electrónica de transmissão convencional. As amostras de líquido sinovial foram obtidas através da realização de artrocentese, em condições de assépsia, em doentes com monoartrite seguidos em consulta externa ou internados no Serviço de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz. Nenhum destes doentes tinha história prévia de traumatismo ou doença osteoarticular conhecida, nem tinha realizado sinoviortese ou outra infiltração intra-articular nos 3 meses antecedentes. Todos os doentes consentiram na realização da artrocentese para fins diagnósticos, sem que tenha sido alterado algum procedimento clínico de rotina do Serviço de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz.

Os líquidos sinoviais obtidos foram observados numa fase inicial no microscópio de luz polarizada disponível no Sector de Técnicas do Serviço de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz, com luz ordinária, luz polarizada com e sem compensador e com a coloração com vermelho de alizarina, seguindo o método de rotina praticado nos serviços de Reumatologia.⁵

O microscópio óptico utilizado foi um microscópio Leica® DMLS, com as seguintes características:

- microscópio para as ciências da vida equipado com polarização simples
- objectivas de 10, 40, 60 e 100, semi-planas acromáticas
- tubo triocular
- platina XY e sobre-platina rotativa
- polarizador/analizador
- cmount para ligação de câmara de vídeo
- 30W de luz

Agrupámos os líquidos de acordo com a sua observação, em líquidos de características mecânicas ou microcristalinas, conforme descrito num trabalho realizado no nosso Serviço e publicado anteriormente.⁶

Posteriormente analisámos amostras dos mesmos líquidos por microscopia electrónica, de varrimento e de transmissão, na Unidade de Ciência e Engenharia de Superfícies (UCES) do Instituto Superior Técnico de Lisboa (IST).

As amostras foram preparadas, de acordo com uma técnica anteriormente descrita,⁷ na véspera

da sua observação, deixando secar uma gota de líquido sinovial sobre uma grelha de cobre coberta com um filme de formvar com uma fina camada de carbono.

Foi utilizado o microscópio de transmissão Hitachi® H-8100, com as seguintes características:

- filamento de tungsténio
- tensão de aceleração de 75 a 200kV
- resolução de ponto a ponto de 2,7 Å
- detector de espectroscopia de dispersão de energia (EDS) da marca ThermoNoran®, com resolução energética de 142 eV

O tamanho de feixe utilizado sobre cada cristal para a aquisição dos espectros variou entre 10 e 30 nm.

Algumas amostras, mais significativas e em melhores condições, foram registadas utilizando emulsões fotográficas, através de uma máquina interna do microscópio.

A identificação dos cristais em microscopia electrónica de transmissão (TEM) baseou-se na observação das amostras, juntamente com a difracção electrónica, que permitiu distinguir os cristais de material amorfo depositado na grelha. A caracterização da composição química foi feita através da aquisição de vários espectros de EDS de cristais em cada amostra. Este tipo de espectro é construído com base na detecção dos raios-X emitidos pela amostra ao incidir sobre ela o feixe de electrões, e permite identificar que elementos estão presentes. Da posterior análise destes espectros é possível obter a quantificação dos elementos detectados. A técnica utilizada para a quantificação tem o nome de correcção ZAF, e permite obter as quantidades relativas dos vários elementos, tendo em conta as diferenças entre os números atómicos (Z), a absorção dos raios-X pela própria amostra (A) e a fluorescência induzida por alguns elementos (F). Obtivemos assim a razão entre a percentagem atómica de cálcio e a de fósforo para cada espectro, razão essa que tem o mesmo valor da razão molar entre esses mesmos elementos.

As razões molares de cálcio/fósforo são conhecidas para alguns dos «cristais contendo cálcio», que possuem estes dois elementos na sua composição, permitindo deste modo a sua identificação. Assim, a razão cálcio/fósforo de 1,67:1 está associada a cristais de hidroxiapatite, a de 1,4:1 a cristais de octafosfato de cálcio, a de 1:1 a cristais de dihidrato de fosfato de cálcio ou brushite e a razão 1,5:1 a cristais de trifosfato de cálcio.⁷

Resultados

Foram observadas 45 preparações de 23 amostras de líquido sinovial. Por microscopia de luz polarizada identificámos cristais em 11 desses líquidos, sendo 3 com pirofosfato de cálcio, 6 com «cristais contendo cálcio» e 2 com monourato de sódio. Nas restantes 12 amostras não identificámos qualquer tipo de cristal e os líquidos apresentavam características mecânicas.

As 23 amostras foram posteriormente analisadas por TEM. Foram efectuadas mais do que uma preparação por amostra, pois deparámo-nos com algumas dificuldades: 3 líquidos foram eliminados (um microcristalino, com cristais de pirofosfato de cálcio, os outros dois mecânicos) por se encontrarem mal preservados e não permitirem uma análise fiável, algumas amostras ficaram muito espessas, outras danificadas pelo feixe de electrões, noutras ainda os cristais estavam muito condensados ou muito dispersos, obrigando à sua repetição. No total, estudámos por completo 40 preparações, 2 de cada um dos 20 líquidos em boas condições (Quadro I). Foi necessária a observação de duas amostras de cada líquido dada a dispersão dos cristais e a dificuldade em obter boas áreas para análise. Foram realizados em média 6 espectros por cada amostra, dependendo da qualidade das mesmas. Como referido anteriormente, fotografámos as amostras mais representativas dos cristais observados.

Amostras de líquido microcristalino, como classificado por microscopia de luz polarizada

Como foi anteriormente referido, das 3 amostras onde foram identificados cristais de pirofosfato de cálcio, 1 foi eliminada por má preservação do líquido sinovial. Nas outras duas, por TEM, identificámos cristais de forma rombóide, de dimensões variáveis entre os 100 e 300 nanómetros de comprimento e os 50 e 100 nanómetros de espessura, compatíveis com cristais de pirofosfato de cálcio. Estes cristais danificavam-se rapidamente por acção do feixe de electrões, pelo que não foi possível a análise da sua composição química ou a obtenção de fotografias em boas condições técnicas.

Nas duas amostras com cristais de monourato de sódio, confirmámos a presença de cristais em forma de agulha, com dimensões muito variáveis entre os 300 e os 1.000 nanómetros de comprimento e os 50 nanómetros de espessura. Este tipo de

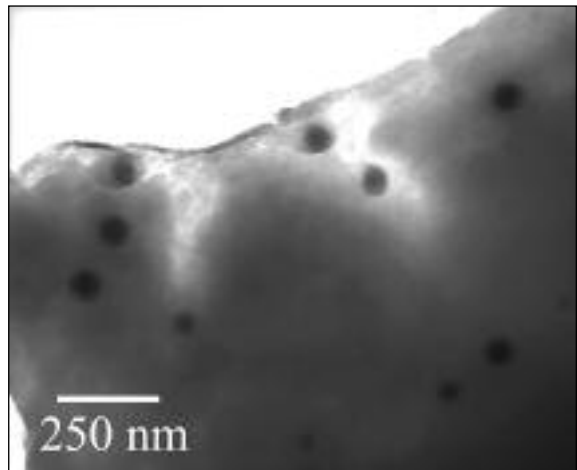


Figura 1. Amostra 5 (correspondente a um líquido sinovial com cristais de cálcio identificados em microscopia de luz polarizada) – Cristais contendo cálcio e fósforo (detectados em espectroscopia de dispersão de energia) visualizados em microscopia electrónica de transmissão.

cristal ainda se danificava mais rapidamente que os de pirofosfato de cálcio, pelo que não foi possível a análise da sua composição química ou a obtenção de qualquer fotografia.

Nas 6 amostras com «cristais contendo cálcio», foi possível identificarmos a presença de cristais de forma esférica e ovalada, por vezes isolados outras vezes agrupados, com dimensões variáveis entre os

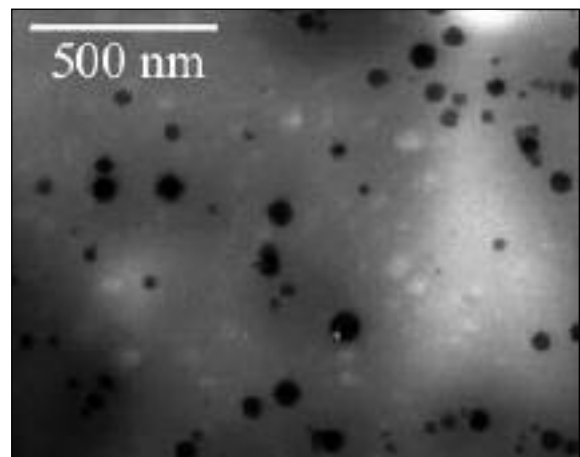


Figura 2. Amostra 10 (correspondente a um líquido sinovial sem cristais identificáveis em microscopia de luz polarizada e compatível com uma etiologia mecânica) – Cristais contendo cálcio e fósforo (detectados em espectroscopia de dispersão de energia) visualizados em microscopia electrónica de transmissão.

20 e os 100 nanómetros, tendo a maioria entre os 30 e 50 nanómetros de diâmetro (Figura 1). Avaliámos a sua composição química, confirmando a predominância do cálcio e do fósforo. Quando calculámos a razão molar entre o cálcio e o fósforo para cada uma das amostras, deparámo-nos com valores díspares, sendo grande a heterogeneidade da composição dos cristais em cada preparação destas 6 amostras.

Amostras de líquido mecânico, como classificado por microscopia de luz polarizada

Em todas as preparações das amostras de características mecânicas (n=10) foram identificados cristais de cálcio e fósforo, com as mesmas características estruturais e morfológicas dos «cristais contendo cálcio» atrás descritos (Figura 2).

Análise química das 20 amostras

Discussão

O nosso trabalho vem reforçar a eventual importância dos microcristais nos processos degenerativos articulares, e nomeadamente dos «cristais contendo cálcio».

Em metade das nossas amostras identificámos por luz polarizada diferentes tipos de microcristais, e noutra metade os líquidos apresentavam características mecânicas. Em todos estes sem excepção, a microscopia electrónica de transmissão veio confirmar a presença de «cristais contendo cálcio» de diferentes composições. Estes números são muito superiores aos referidos na literatura, em que os cristais são identificados em 30 a 50% dos líquidos sinoviais de doentes com osteoartrose.⁸ Explicações possíveis para a não identificação destes cristais por microscopia de luz polarizada são as suas pequenas dimensões, nalguns casos também a sua pequena concentração e grande disper-

Quadro I. Estão caracterizadas as 20 amostras, de acordo com os achados na observação por microscopia de luz polarizada e electrónica de transmissão. Para cada amostra são apresentados os tipos de cristais observados por microscopia electrónica e quando não os conseguimos caracterizar apresentámos a razão molar entre o cálcio e o fósforo.

Número da amostra	Características na luz polarizada	Composição/razão molar Cálcio/Fósforo dos cristais visualizados em que foi possível fazer a caracterização química							
1	Cristais Ca	brushite	0,48	0,85	0,83	1,23	0,78	1,22	0,71
2	Cristais Ca	octacálcio	octacálcio	1,26	0,55	0,78	0,57	–	–
3	Cristais Ca	brushite	brushite	brushite	tricálcio	octacálcio	0,75	0,42	0,64
4	Mecânico	octacálcio	0,85	0,57	0,55	0,80	0,50	0,60	0,67
5	Cristais Ca	brushite	brushite	0,80	0,49	1,21	0,75	0,46	–
6	Cristais PPC	Não foi possível a caracterização química							
7	Mecânico	brushite	brushite	brushite	tricálcio	dihidrato	–	–	–
8	Mecânico	octacálcio	octacálcio	octacálcio	octacálcio	0,61	–	–	–
9	Cristais Ca	dihidrato	dihidrato	dihidrato	octacálcio	0,37	0,8	2,25	–
10	Mecânico	dihidrato	dihidrato	brushite	0,50	0,43	0,74	0,84	0,75
11	Cristais PPC	Não foi possível a caracterização química							
12	Cristais MUS	Não foi possível a caracterização química							
13	Mecânico	brushite	octacálcio	0,64	0,61	apatite	0,72	1,20	–
14	Mecânico	octacálcio	0,74	0,88	0,63	0,80	0,66	0,79	–
15	Cristais Ca	octacálcio	brushite	dihidrato	0,64	1,20	0,87	0,66	–
16	Cristais MUS	Não foi possível a caracterização química							
17	Mecânico	brushite	0,56	0,80	0,86	0,83	0,62	0,42	–
18	Mecânico	brushite	brushite	brushite	apatite	0,64	–	–	–
19	Mecânico	tricálcio	octacálcio	octacálcio	octacálcio	2,38	0,67	–	–
20	Mecânico	octacálcio	octacálcio	brushite	brushite	1,20	–	–	–

Legenda: Cristais Ca: cristais contendo cálcio; PPC: pirofosfato de cálcio; MUS: monourato de sódio; brushite: cristais de dihidrato de fosfato de cálcio; octacálcio: cristais de octafluorato de cálcio; tricálcio: cristais de trifosfato de cálcio; apatite: hidroxiapatite

são no líquido sinovial e ainda a sua libertação intermitente a partir da cartilagem.

É grande a polémica sobre o papel dos microcristais na fisiopatologia dos processos degenerativos articulares. Alguns autores defendem que os microcristais são responsáveis pelo desencadear de alterações que destroem a cartilagem, outros defendem que estes se formam durante a sua evolução, contribuindo posteriormente para o seu agravamento.⁸

O que parece unânime é que têm de facto um papel importante na fisiopatologia da osteoartrose. O facto de os termos identificado em todos os líquidos mecânicos, abona a favor desta teoria. Nesse pressuposto, se conseguirmos evitar a sua formação e deposição, alterando as características do meio articular, poderemos eventualmente contribuir para a prevenção da osteoartrose ou pelo menos para o atraso da sua evolução.

No nosso trabalho não conseguimos caracterizar todos os cristais identificados devido à grande dispersão dos resultados obtidos para algumas amostras. Uma razão que terá contribuído para esta dispersão é o facto de os cristais se danificarem facilmente sob a acção do feixe de electrões, perdendo, ao fim de algum tempo, as suas características cristalinas. De facto, dadas as pequenas dimensões dos cristais e a sua composição, os tempos necessários à aquisição dos espectros foram bastante longos (entre 3 a 4 minutos), o que terá agravado a degradação dos cristais. Por outro lado, nos cristais mais pequenos há a considerar a dispersão do feixe após incidir na amostra, que pode ter levado à detecção do sinal proveniente do cristal em questão, mas também de uma determinada área em seu redor, podendo introduzir distorções no espectro. Além destes factores, a técnica utilizada para a análise química (EDS) tem associados erros não desprezíveis, que podem, em certos casos, chegar aos 20% do valor quantificado. Estes erros poderão ser reduzidos se forem utilizados padrões de composição certificada e semelhante à das amostras a analisar. Por fim, não podemos excluir a hipótese de termos identificado cristais que não foram ainda caracterizados.

Confirmámos ainda que a microscopia de luz polarizada parece ser um método fidedigno na identificação de cristais de monourato de sódio e de pirofosfato de cálcio. O estudo da sua composição química não parece ser possível por microscopia electrónica de transmissão, uma vez que se danificam rapidamente por acção do feixe de electrões, como já havia sido descrito.⁷

Em resumo, os microcristais parecem ser um achado universal em líquidos sinoviais de doentes com osteoartrose. A prevenção da sua formação poderá contribuir para travar a destruição articular nesta patologia.


Referências

1. Inquérito Nacional de Saúde 1995/1996. Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde, Ministério da Saúde.
2. Neto A, Parente M, Alves Matos AC, Pereira Silva JA. Epidemiologia das doenças reumáticas em Portugal -uma revisão bibliográfica. Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 1996.
3. Estudo sobre a doença reumática em Portugal. IP-SOS, Portugal.
4. Coelho P, Matos ML. Doenças reumáticas nos cuidados de saúde primários: qual a sua importância? *Acta Reumatol Port* 1997; 80: 9-19.
5. Jesus H. Metodologia da análise de microcristais e células no líquido sinovial. *Acta Reumatol Port* 2001; 26: 87-95.
6. Nero P, Bravo Pimentão JM, Branco JC. Estudo do líquido sinovial: é útil na prática clínica? *Acta Reumatol Port* 2003; 28: 13-18.
7. H. Ralph Schumacher Jr, Antonio J. Reginato. Atlas of synovial fluid analysis and crystal identification. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1991.
8. Jaovisidha K, Rosenthal AK. Calcium crystals in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 298-302.

Endereço para correspondência:

Patrícia Nero
Rua Prof. Luís da Cunha Gonçalves, nº 9 – 5ºdt.
1600-826 Lisboa
Tel: 916 421 656

Este trabalho foi realizado com uma bolsa de estudo da Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados de Saúde, atribuída em 2001.



**POLIARTERITE NODOSA CUTÂNEA
INFANTIL ASSOCIADA A
INFEÇÃO ESTREPTOCÓCICA**

**F. Ramos, R. Figueira,
J. E. Fonseca, H. Canhão,
A. Mouzinho, P.Valente,
J.T. Costa, M.Viana Queiroz**

**Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas
do Hospital de Santa Maria
Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria**

RESUMO

A Poliarterite Nodosa (PAN) é uma vasculite que envolve artérias de pequeno e médio calibre. Pode ter uma forma de apresentação sistémica, com envolvimento de vários órgãos, ou uma forma mais limitada, com envolvimento apenas cutâneo, articular e neuromuscular, designada por PAN cutânea. Em qualquer das suas formas de apresentação a PAN é uma vasculite rara nos adultos e ainda mais nas crianças. Embora a sua causa não seja conhecida têm sido implicados vários agentes etiológicos, entre eles o *Streptococcus*. Apresentamos o caso clínico de uma criança de 6 anos de idade que desenvolveu PAN cutânea associada a uma provável infecção estreptocócica.

Palavras-chave: Poliarterite nodosa cutânea; Infecção estreptocócica; Vasculite.

ABSTRACT

Polyarteritis nodosa is a rare vasculitis of small and medium arteries. It can occur in a systemic form with multi-organ involvement, or as a limited form confined to the skin, muscles, joints and peripheral nerves called cutaneous polyarteritis nodosa. Both forms are rare in adults and even more in children. The causes of this vasculitis remain unknown but some viruses and bacteria have been implicated, specially, *Streptococcus*.

We present the case of a 6-year-old child who developed cutaneous polyarteritis nodosa following a probable streptococcal infection.

Keywords: Cutaneous polyarteritis nodosa; Streptococcal infection; Vasculitis.

POLIARTERITE NODOSA CUTÂNEA INFANTIL ASSOCIADA A INFECCÃO ESTREPTOCÓCICA

F. Ramos*, R. Figueira**, J. E. Fonseca***, H. Canhão***,
A. Mouzinho****, P. Valente*****, J. T. Costa*****, M. Viana Queiroz*****

Introdução

A Poliarterite Nodosa (PAN) é uma vasculite caracterizada pela inflamação e necrose de artérias de pequeno e médio calibre. Pode ocorrer de uma forma sistémica, com manifestações ao nível da pele, articulações, coração, sistema nervoso central, tracto gastrointestinal, pulmões e rins ou de uma forma mais limitada, designada por PAN cutânea. Esta distingue-se da sistémica por estar limitada à pele, articulações, músculos e sistema nervoso periférico e pelo seu curso benigno¹. A PAN em qualquer das suas formas de apresentação é uma vasculite relativamente rara nos adultos e ainda mais rara nas crianças. Embora na maioria dos casos a sua causa permaneça desconhecida, alguns vírus (vírus da hepatite B, VHB, vírus da hepatite C, VHC, e vírus da imunodeficiência Humana, HIV) e bactérias, especialmente o *Streptococcus*, têm sido considerados possíveis factores que contribuem para o desenvolvimento da doença².

Apresentamos de seguida um caso clínico de

uma criança de 6 anos que desenvolve um quadro de PAN cutânea após uma infecção estreptocócica.

Caso Clínico

Criança de 6 anos de idade, sexo masculino, raça branca, assintomático até Abril de 2005, quando inicia queixas articulares caracterizadas por dor e tumefacção de ambas as tibiotársicas e punho esquerdo. Cerca de uma semana depois do início das queixas e por persistência das mesmas, é medicada com ibuprofeno, mas sem qualquer alívio. Duas semanas depois do início do quadro, surge febre sem um padrão característico e lesões cutâneas eritematosas, não pruriginosas, associadas a nódulos subcutâneos ao nível do ombro esquerdo, punhos e articulações tibiotársicas. Nos dias seguintes ocorre extensão dos sinais inflamatórios articulares ao joelho direito, anca direita, cotovelos e ombro direito, bem como das lesões cutâneas eritematosas que surgem também no joelho direito e regiões glúteas.

Devido à persistência da febre, artrite e das lesões cutâneas a criança é internada para esclarecimento do quadro clínico 17 dias após o seu início.

Nos antecedentes pessoais há a salientar apenas um episódio de bronquiolite aos 9 meses de idade e otites de repetição no segundo ano de vida. Relativamente aos antecedentes familiares relevantes há apenas a referir história de artrite psoriática no pai. Ao exame objectivo a criança apresentava-se normotensa, febril, com um quadro de poliarterite a envolver ambos os ombros, cotovelos, punhos, coxofemoral direita, joelho direito e ambas as tibiotársicas. Verificavam-se lesões cutâneas eritematosas associadas a nódulos subcutâneos dolorosos nas tibiotársicas, joelho direito, região glútea e ombro esquerdo (Fig.1). Apresentava também rinite purulenta e hiperemia da orofaringe. A restante observação, nomeadamente abdominal, não revelou alterações significativas.

Laboratorialmente apresentava leucocitose

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital Santa Maria, Lisboa.

**Interno do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospital do Funchal.

***Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital Santa Maria, Lisboa. Professor Auxiliar de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

****Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital Santa Maria, Lisboa. Assistente de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

*****Assistente Hospitalar de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital Santa Maria, Lisboa

*****Assistente Graduada de Pediatria, Coordenadora da Unidade de Infeciologia, Serviço de Pediatria, Hospital Santa Maria, Lisboa

*****Assistente Graduada de Reumatologia, Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital Santa Maria, Lisboa

*****Chefe de Serviço de Reumatologia e Director do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital Santa Maria, Lisboa. Professor Associado de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

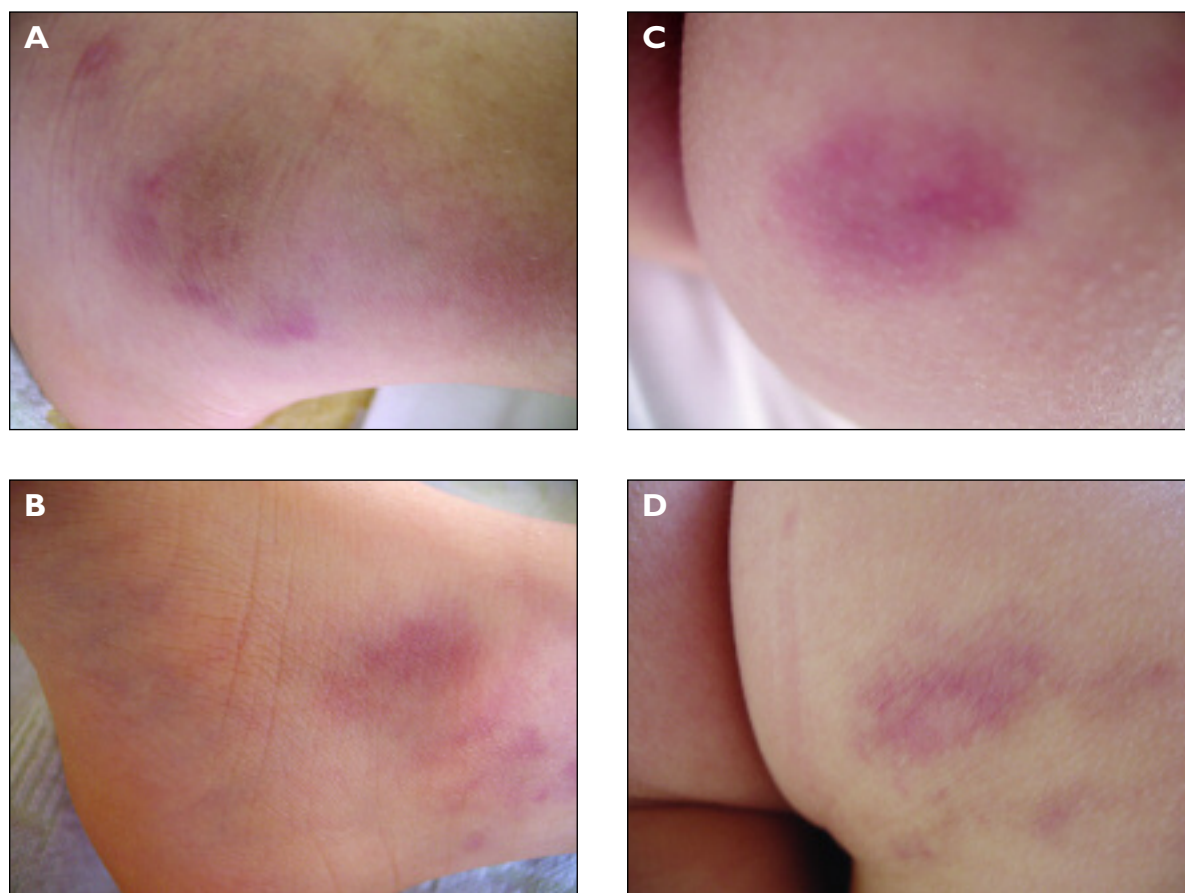


Figura 1. Imagens das lesões cutâneas na tibiotársica esquerda e região glútea antes (A e C) e 6 dias depois (B e D) do início da terapêutica com corticosteróides.

(2.4250/ μ l) com neutrofilia (76%), velocidade de sedimentação (VS) elevada (112 mm 1ª hora), proteína C reactiva (PCR) elevada (19 mg/dl), elevação das fracções do complemento, da alfa 2 e gamaglobulina assim como as imunoglobulinas IgG e IgA. O título da antiestreptolisina O (TASO) foi de 2.557 unidades (valor normal:<200 U/L). As provas de função hepática, renal e coagulação estavam normais, bem como a desidrogenase láctica (LDH). As serologias para várias bactérias e vírus, incluindo hepatites A, B e C, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, parvovírus, *Salmonella*, *Brucella*, *Rickettsia*, foram negativas. A pesquisa de autoanticorpos foi também negativa. Foram efectuadas hemoculturas seriadas, urocultura e exame bacteriológico do exsudado faríngeo que foram negativos. Os restantes exames complementares de diagnóstico realizados (electrocardiograma, ecocardiograma, ecografia abdominal e exame oftalmológico) foram normais. Foi ainda efectuada uma biópsia de um

dos nódulos subcutâneos.

Colocada a hipótese de se tratar de uma artrite reactiva pós-estreptocócica, foi iniciada terapêutica com penicilina e.v. e ácido acetilsalicílico em dose anti-inflamatória. No entanto, 2 dias após o início desta terapêutica verifica-se um agravamento da poliartrite e das lesões cutâneas, com persistência da febre. Por este motivo, é iniciada, ao 6º dia de internamento, terapêutica com prednisona p.o. na dose de 2mg/Kg/dia. Em menos de 48 horas verificou-se uma melhoria clínica franca com desaparecimento da febre, redução dos sinais inflamatórios articulares e das lesões cutâneas.

O resultado da biópsia cutânea revelou um infiltrado neutrofilico na hipoderme, envolvendo a parede de vasos de médio calibre, com envolvimento da parede e oclusão do lúmen vascular, padrão este compatível com PAN (Fig.2).

No 12º dia de internamento e 6 dias depois do início da terapêutica com prednisolona a criança esta-

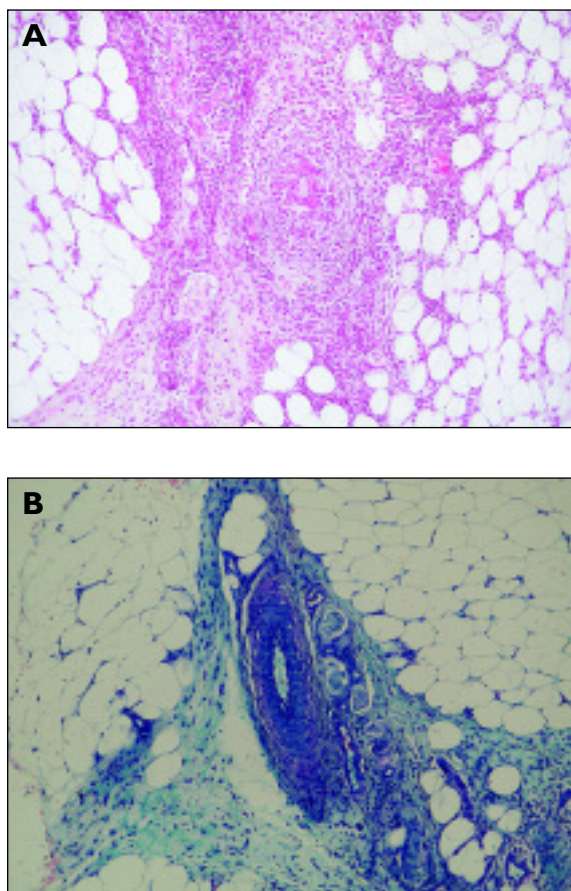


Figura 2. Imagens da hipoderme com artéria rodeada por infiltrado inflamatório (A) e coloração com orceína evidenciando a membrana elástica interna da artéria (B).

va clinicamente assintomática, sem sinais inflamatórios articulares e com as lesões cutâneas em regressão (Fig.1), pelo que teve alta passando a ser seguida em consulta de reumatologia pediátrica.

Actualmente, 5 meses após o diagnóstico, mantém-se assintomático, sem alterações analíticas (com reversão do título de TASO e normalização dos reagentes de fase aguda) e a reduzir progressivamente a dose de prednisona. Continua a fazer mensalmente uma injeção i.m. de penicilina benzatínica de 1.200.000 unidades.

Discussão

No caso acima descrito o estudo histológico das lesões cutâneas, juntamente com as manifestações clínicas, permitiram efectuar o diagnóstico de PAN cutânea. A existência de um título inicial elevado

de TASO, com rinorreia purulenta e hiperemia da orofaringe concomitante, sugeriu a possibilidade de uma infecção estreptocócica associada ao desenvolvimento da PAN. De facto, nas crianças esta associação tem sido descrita nos casos esporádicos publicados de PAN infantil^{3,4}. Embora a causa da PAN permaneça desconhecida, têm sido implicados processos infecciosos na sua etiopatogénese. Considera-se que a lesão da parede vascular possa ser uma consequência directa da deposição de imunocomplexos e da activação do complemento¹. Nos adultos a PAN tem sido associada a doença inflamatória intestinal, neoplasias, fenómenos trombóticos da veia cava e vírus como o VHB, VHC, HIV e parvovírus B19⁵. Nas crianças, embora estejam descritos casos de associação com malária, vacinação anti-tetânica, picada de vespa e utilização de tetraciclina e penicilina⁶, a associação mais frequente parece ser com a infecção estreptocócica⁷. Esta é habitualmente documentada pela existência de exsudado faríngeo positivo ou pela elevação dos títulos do TASO, como no presente caso.

Embora não existam estimativas exactas do número de casos de PAN cutânea nas crianças, sabe-se que é um diagnóstico raro¹. As lesões cutâneas ocorrem com maior frequência nos membros, sendo a lesão mais característica um nódulo subcutâneo. Estes podem ser numerosos, bilaterais, localizados por vezes em áreas de pressão e dolorosos. Nalguns casos agrupam-se formando áreas de *livido reticularis*. Outras manifestações cutâneas incluem púrpura, exantema maculopapular, lesões vesiculares ou bolhosas, úlceras, edema, isquemia digital e gangrena periférica. O envolvimento articular é variável, caracterizado por artralguas em cerca de metade dos casos associadas ou não a poliartrite⁸. Ainda incluídas no quadro que caracteriza esta entidade encontram-se as mialgias, neuropatia periférica (parestesias, disestesias) e manifestações sistémicas, como febre e mal-estar geral. A biópsia de estruturas dérmicas e subdérmicas demonstra panarterite e possibilita o diagnóstico¹.

Geralmente, a PAN cutânea responde favoravelmente aos corticosteróides (prednisona 1-2mg/Kg/dia), como no caso acima descrito. Nos casos refractários podem ser utilizados imunossuppressores como a ciclofosfamida, metotrexato ou azatioprina e existem também alguns relatos do uso eficaz, em casos de doença pós-estreptocócica, da imunoglobulina endovenosa^{9,10}. Têm sido descritos casos de exacerbação da PAN cutânea após longos períodos de remissão, em associação a infecções

estreptocócicas recorrentes¹¹. Foram ainda verificados casos de correlação entre os níveis de TASO e a amplitude da reacção inflamatória vasculítica^{12,13}. Deste modo, sempre que o *Streptococcus* é implicado na etiopatogénese da PAN, está indicada a terapêutica profiláctica com penicilina, de forma a evitar possíveis exacerbações^{2,14}. Por este motivo, no caso aqui descrito, optou-se por manter profilaxia com penicilina benzatínica mensal.

Embora alguns autores considerem a possibilidade da PAN cutânea ser um estágio inicial da PAN sistémica, na maioria dos casos trata-se de uma entidade distinta com uma evolução benigna, caracterizada por exacerbações que alternam com longos períodos de remissão^{7,15}.

Em conclusão, a PAN é uma vasculite rara nas crianças que pode ocorrer após uma infecção estreptocócica. Assim, perante a suspeita desta vasculite, deve ser sempre incluído na sua abordagem o despiste da infecção estreptocócica de forma, caso ela esteja presente, a efectuar o seu tratamento e programar profilaxia antibiótica para evitar futuras exacerbações da doença.

Endereço para correspondência:

Filipa Ramos
Serviço de Reumatologia
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1600 Lisboa
E-mail: filiparamos@netcabo.pt

Referências:

- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Paediatric Rheumatology. 5th ed, 2005 Saunders, W.B, 512-518.
- Tonnellier JM, Ansart S, Tilly-Gentric A, Pennec YL. Juvenile relapsing periarteritis nodosa and streptococcal infection. Joint Bone Spine. 2000;67:346-348.
- Fink CW. The role of the streptococcus in poststreptococcal reactive arthritis and childhood polyarteritis nodosa. J Rheumatol. 1991;18:14-20.
- Albornoz MA, Benedetto AV, Korman M, et al. Relapsing cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infections. Int J Dermatol. 1998;37:664-666.
- Sheth AP, Olson JC, Esterly NB. Cutaneous polyarteritis nodosa of childhood. J Am Acad Dermatol. 1994;31:561-566.
- Kumar L, Thapa BR, Sarkar B, Walia BN. Benign cutaneous polyarteritis nodosa in children below 10 years of age. A clinical experience. Ann Rheum Dis 1995;54:134-136.
- David J, Ansell BM, Woo P. Polyarteritis nodosa associated with streptococcus. Arch Dis Child 1993;69:685-688.
- Nunez A, Ortega M, Rubio M, et al. Panarteritis nodosa cutânea infantil. An Esp Pediatr 2001;54:506-509.
- Fathalla BM, Miller L, Brady S, Schaller JG. Cutaneous polyarteritis nodosa in children. J Am Acad Dermatol. 2005;53:724-728.
- Misago N, Mochzuki Y, Sekiyama-Kodera H, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: therapy and clinical course in four cases. J Dermatol 2001;28:719-727.
- Till SH, Amos RS. Long term follow-up of juvenile-onset cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection. Br J Rheumatol. 1997;36:909-911.
- Sasamoto M, Shigeta Y, Hisashi K, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection in a child and a review of the literature. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 1999;22:144-150.
- Takeishi M, Mimori A, Adachi D, Suzuki T. A case of adult polyarteritis nodosa associated with fulminant group A streptococcal infection. Ryumachi 2002;42:682-686.
- Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? Rheumatology (Oxford) 2004;43:949-954.
- Moreland LW, Ball GV. Cutaneous polyarteritis nodosa. Am J Med 1990;88:426-430.



**RAQUIALGIAS E CIFOSE
DORSAL NA INFÂNCIA**

**Ana Rita Cravo,
Viviana Tavares,
Helena Canhão,
J. Canas da Silva**

Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

RESUMO

A osteoporose idiopática juvenil (OIJ) é uma doença rara, de etiologia desconhecida, com início na idade pré-pubertária e habitualmente com remissão espontânea após a puberdade. Os autores descrevem o caso de um jovem do sexo masculino, actualmente com 14 anos de idade, que inicia aos 12 anos dorso-lombalgias com cifose dorsal. Na altura da apresentação do quadro clínico, encontrava-se no percentil 25 para a altura e não apresentava outra sintomatologia ou alterações do exame objectivo para além das descritas. Laboratorialmente registava-se discreta diminuição da vitamina D, a densitometria revelava um Z-score na coluna lombar de -5,3 e a radiografia, múltiplas fracturas vertebrais. Foi feito o diagnóstico de OIJ após exclusão de outras causas de osteoporose juvenil. Pela gravidade e repercussão do quadro, foi submetido a tratamento com pamidronato, tendo-se verificado melhoria clínica e aumento de densidade mineral óssea ao fim de 6 meses. Aos 14 anos encontra-se assintomático.

Os autores apresentam este caso clínico, destacando a sua raridade e salientando que, apesar de na maioria das situações a regressão ser espontânea e não necessitar de terapêutica, alguns casos de OIJ podem persistir e evoluir com gravidade, associando-se a dor e a fracturas múltiplas, justificando a intervenção terapêutica.

Palavras Chave: Osteoporose idiopática juvenil; Cifose; Fracturas; Pamidronato

ABSTRACT

Juvenile idiopathic osteoporosis (JIO) is a rare condition of unknown aetiology, with pre-pubertal onset and frequently spontaneous remission after puberty. We report a case of a 14 years old boy, which two years before began dorso-lumbar pain with dorsal kyphosis. At the age of 12, he was on percentil 25 for height and had no other symptoms or alterations on physical exam. He had multiple vertebral fractures, a low serum vitamin D, and a Z-score in lumbar spine of -5,3. Diagnosis of JIO was made after excluding other causes of juvenile osteoporosis. He was submitted to pamidronate therapy and after six months showed clinical and bone mineral density improvement. At the age of 14 he is asymptomatic.

The authors present this clinical case because of its rarity and to point out that although many cases have spontaneous remission, without any therapy, some may persist and become more serious, with pain and multiple fractures, justifying therapeutic intervention.

Keywords: Juvenile idiopathic osteoporosis; Kyphosis; Fractures; Pamidronate

RAQUIALGIAS E CIFOSE DORSAL NA INFÂNCIA

Ana Rita Cravo*, Viviana Tavares**,
Helena Canhão***, J. Canas da Silva****

Introdução

A osteoporose idiopática juvenil é uma doença rara, de etiologia desconhecida, com início na idade pré-pubertária e frequentemente com remissão espontânea após a puberdade¹. O diagnóstico é de exclusão. Descrevemos um caso clínico de osteoporose idiopática juvenil e a sua abordagem.

Caso clínico

H.F.A., 14 anos de idade, sexo masculino, raça caucasiana, aparentemente saudável até Setembro de 1994 quando aos 3 anos de idade, após queda com traumatismo de alta energia, sofreu fractura subtrocanterica do fémur esquerdo e contusão da coluna cervical, com subluxação rotatória de C1-C2. Foi internado no Serviço de Ortopedia do Hospital Garcia da Orta (HGO) e submetido a imobilização unilateral com pelvi-podálico durante cerca de 2 meses e a redução da subluxação C1-C2, sob anestesia geral. Não se verificaram sequelas neurológicas. Em Maio de 1998, aos 7 anos de idade, sofreu fractura supra-condiliana do úmero direito após queda com traumatismo de baixa energia, tendo sido submetido a imobilização.

Aos 12 anos de idade, foi referenciado pelo médico assistente à consulta de Reumatologia do H.G.O, por apresentar dorso-lombalgias intensas e persistentes de ritmo indefinido e cifose dorsal com 6 meses de duração. Nesta altura apresentava 43,5 Kg de peso e 143,5cm de altura, encontrando-se no percentil 25 para a altura e percentil 50-75 para o peso. Encontrava-se no estágio 1 de Tanner, apresentando um tronco curto devido à cifose dorsal. Não apresentava outras alterações ao exame objetivo geral ou reumatológico, nomeadamente alte-

rações da marcha ou deformações ósseas, alterações da dentição, hiper mobilidade articular, diminuição da acuidade auditiva, alterações oculares ou da cicatrização cutânea. Negava outra sintomatologia como alterações do trânsito gastrointestinal ou outros sintomas digestivos, queixas urinárias ou respiratórias, artralgias ou artrite e lesões cutâneas. Não havia história de distúrbios alimentares ou de ingestão habitual de fármacos, como corticosteróides, anticoagulantes ou anticonvulsivantes. Tinha hábitos alimentares adequados para a idade. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Laboratorialmente apresentava hemoglobina de 11,9 mg/dl, VS 18 mm/1^a h, fosfatase alcalina de 163 UI e não existiam alterações do balanço fosfocálcico ou das funções hepática, renal e tiroideia. O doseamento da paratormona (PTH) era normal e o valor da vitamina D3 estava discretamente diminuído (17 ng/ml VR: 20-120).

Radiologicamente apresentava osteopenia e múltiplas fracturas dorso-lombares (Figura 1). A densitometria óssea (DEXA) revelou um *Z score* na coluna lombar de -5,3.

Perante um adolescente com múltiplas fracturas osteoporóticas, paragem do crescimento, uma densidade mineral óssea significativamente inferior ao esperado para a sua idade, na ausência de alterações clínicas ou laboratoriais sugestivas de osteogénese imperfeita, raquitismo ou de causas de osteoporose secundária, foi diagnosticada osteoporose idiopática juvenil.

Iniciou terapêutica com cálcio 500 mg/dia e vitamina D 800 UI/dia por via oral e foi reforçada a dieta em alimentos com alto teor de cálcio. Pela intensidade das queixas algicas, refractárias a analgesia, associada à gravidade da osteoporose com múltiplas fracturas vertebrais, optou-se por efectuar terapêutica com pamidronato 3 mg/kg, dividido por 3 dias consecutivos, por via endovenosa. Realizou 3 ciclos no total (mês 1, mês 2 e mês 7). Seis meses após iniciar terapêutica não apresentava queixas algicas, mantinha a capacidade funcional total e tinha-se verificado um aumento de 2 cm de

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia

**Assistente Hospitalar Graduada de Reumatologia

***Assistente Hospitalar de Reumatologia

****Chefe de Serviço e Director do Serviço de Reumatologia Hospital Garcia de Orta



Figura 1. Radiografia da coluna dorso-lombar com múltiplas fracturas vertebrais.



Figura 2. Cifose dorsal em doente com osteoporose idiopática juvenil.

altura, sem evidência de novas fracturas axiais ou periféricas. A DEXA revelou um aumento de 58,8% da densidade mineral óssea, apresentando na coluna lombar um *Z-score* de -3,8.

Actualmente, aos 14 anos, encontra-se assintomático, sob terapêutica com cálcio 500mg/dia, tem 1,66m de altura (percentil 50-75) e apresenta cifose dorsal com lordose lombar compensadora (figura 2).

Discussão

A osteoporose (OP) é uma doença óssea metabólica que se associa a maior susceptibilidade a fracturas¹. Na criança ou no adolescente a OP é rara e habitualmente secundária a outras doenças ou fármacos (Quadro I). No caso clínico descrito foram pesquisadas e excluídas as causas de OP secundária e estabeleceu-se o diagnóstico de osteoporose

idiopática juvenil (OIJ).

Geralmente a osteoporose juvenil é assintomática, podendo ter como primeira manifestação as fracturas após traumatismos *minor* durante as actividades de vida diária¹. Os locais de fractura mais frequentes são os ossos longos e as vértebras¹. Na observação podem ser evidentes alterações do desenvolvimento estatura-ponderal e alterações músculo-esqueléticas, como a cifose dorsal. O doente apresentava raquialgias, cifose dorsal e fracturas vertebrais que são algumas das manifestações mais frequentemente encontradas.

A massa óssea habitualmente é avaliada pela DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*)^{1,2}. Nas crianças deve ser tido em conta a maturidade esquelética, o desenvolvimento estatura-ponderal, a etnia, o estadio da puberdade, para que a interpretação da DEXA seja apropriada¹. O *T-score* não serve para diagnóstico devendo ser utilizado o *Z-score*. São considerados anormais, valores infe-

Quadro I. Classificação das causas de osteoporose¹

Osteoporose primária	Osteogénese imperfeita
	Osteoporose idiopática juvenil
Osteoporose secundária	Doenças do sistema digestivo Doenças hepatobiliares, doença inflamatória intestinal
	Doenças nutricionais Má absorção, desnutrição
	Doenças neoplásicas Leucemias, linfomas, neuroblastoma
	Doenças renais Insuficiência renal, acidose tubular renal, hipercalemiúria idiopática
	Doenças do tecido conectivo Artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistémico, dermatomiosite juvenil
	Doenças pulmonares Asma, fibrose quística
	Doenças endócrinas Hipopituitarismo, S. Cushing, hipertiroidismo, hipogonadismo
	Doenças neuropsiquiátricas Anorexia nervosa, paralisia cerebral, paraplegia
	Fármacos Corticosteróides, metotrexato, anticoagulantes, anticonvulsivantes

riores a -1 e que a criança tem OP quando este é inferior a -2². No caso descrito o *Z-score* era de -5,3.

No caso clínico descrito, tratava-se de um rapaz de 12 anos de idade com OP primária, com múltiplas fracturas, sintomática e com repercussão funcional, com o diagnóstico de OIJ.

A OIJ é uma doença rara que pode surgir entre os 8 e os 14 anos e afecta principalmente o sexo masculino^{1,3}. Foi descrita por Dent e Friedman que a diferenciaram da osteogénese imperfeita e de outras formas de osteoporose juvenil⁴. É desconhecida a sua etiologia^{3,4} e o seu diagnóstico é difícil. A doença tem um curso agudo, geralmente durante um período de 2 a 4 anos. As manifestações clínicas podem ser inespecíficas e variam consoante o grau de osteoporose¹. Para além das fracturas dos ossos longos e de vértebras pode existir consolidação de fracturas com osso de baixa densidade^{1,3}. As artralguas dos joelhos e tornozelos são frequentes, podendo ainda surgir lombalgia associada ou não a fractura vertebral. Nos casos mais graves com envolvimento dos membros inferiores verifica-se dificuldade na marcha. As fracturas consecutivas das metáfises de ossos longos podem originar deformidade óssea permanente^{1,3,4}. Pode verificar-se aparecimento de deformidade de todas

as vértebras dorsais e lombares como consequência de múltiplas fracturas vertebrais³, como se verificou no caso descrito. Após a maturidade do esqueleto verifica-se frequentemente a cura da doença, sendo o prognóstico favorável. Nos casos ligeiros a moderados os doentes podem permanecer com uma cifose ligeira, baixa estatura e deformidades ósseas secundárias às fracturas. A doença mais grave pode ser incapacitante para as actividades de vida diária³.

No caso apresentado apenas se verificou discreta diminuição dos valores de vitamina D, mas por vezes existe um balanço negativo de cálcio associado a diminuição da absorção de cálcio e a baixos níveis de 1,25-dihidroxitamina D³. O cálcio e fósforo séricos são normais, assim como o doseamento da PTH. Pode existir um aumento ligeiro da fosfatase alcalina sérica e da hidroxiprolina urinária³.

O tratamento habitual consiste em proteger a coluna vertebral até ocorrer a remissão. Estão descritos alguns ensaios com terapêutica com cálcio, calcitriol, flúor e pamidronato⁵, mas devido à frequente remissão espontânea, não há dados suficientes para que se estabeleça a eficácia de um determinado regime terapêutico³.

Os bifosfonatos actuam directamente sobre os osteoclastos, diminuindo a sua actividade e indi-

rectamente sobre os osteoblastos, aumentando a formação de osso. Nas crianças parecem ser benéficos para o tratamento da osteoporose^{5,6,7} mas sabe-se pouco acerca dos seus efeitos adversos a longo termo^{6,8}. No caso clínico descrito optou-se pela administração de pamidronato segundo o protocolo existente para o tratamento da osteogénese imperfeita, devido à sua gravidade traduzida por múltiplas fracturas, à refractariedade das queixas algicas e à repercussão funcional associada. Apesar da evolução clínica favorável, que está de acordo com o relatado noutras publicações^{5,6,7}, persistem dúvidas sobre qual o esquema e a atitude terapêutica mais adequada para estes doentes, sobre como otimizar a monitorização e quanto aos melhores preditores de prognóstico e de decisão para tratar.

Referências

1. Campos LMA, Liphaus BL, Silva CAA, et al. Osteoporose na infância e na adolescência. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79 (6): 481-488
2. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Diagnóstico e terapêutica da osteoporose na idade pediátrica. *Acta Méd Port* 2004; 17: 385-389
3. Khosla S, Riggs L, Melton III J. Clinical spectrum. In:

Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management, 2nd edition. Mayo Foundation Lippincott-Raven. Philadelphia. 1995: 205-209

4. Kulkarni M L, Keshavamurthy KS. Juvenile idiopathic osteoporosis. *Indian Pediatr.* 2004; 41: 737-740
5. Shaw NJ, Boivin CM, Crabtree NJ. Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis. *Arch Dis Child.* 2000; 83: 143-145
6. Algrove J. Biphosphonates. *Arch Dis Child.* 1997; 76: 73-75
7. Srivastava T, Alon US. The role of biphosphonates in diseases of childhood. *Eur J Pediatr* 2003 Nov; 162 (11): 735-751
8. Sumnik Z, Land C, Rieger-Wettengl G et al. Effect of pamidronate treatment on vertebral deformity in children with primary osteoporosis. A pilot study using radiographic morphometry. *Horm Res* 2004; 61 (3): 137-142

Endereço para correspondência:

Ana Rita Cravo
Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av Torrado da Silva
2801-951 Almada
E-mail: medicos.reumatologia@hgo.min-saude.pt

IOF World Congress of Osteoporosis

Canadá, Toronto
2-6 de Junho de 2006



**DOENÇA ÓSSEA DE PAGET
DO CRÂNIO E FACE**

**Ana Rita Cravo,
J. Canas da Silva**

Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta

DOENÇA ÓSSEA DE PAGET DO CRÂNIO E FACE

Ana Rita Cravo*, J. Canas da Silva**

MAP, 56 anos de idade, sexo feminino, caucasiana, natural de Évora.

Diagnóstico de doença óssea de Paget (DOP), com envolvimento poliostótico, efectuado há cerca de 6 anos no contexto de análises laboratoriais que revelavam valores elevados (> 1.000 UI) de fosfatase alcalina (FA) sérica.

Em 2003, foi referenciada à consulta de Reumatologia, por apresentar dores ósseas e manter níveis elevados de FA. Em Setembro de 2003 efectuou terapêutica endovenosa com pamidronato. Desde essa altura, manteve-se assintomática e com valores de fosfatase alcalina normais.

Em Fevereiro de 2006, recorreu novamente à consulta de Reumatologia, referindo queixas algícas do crânio quase diárias, não constantes, por vezes nocturnas e referia ainda notar discreto aumento de volume do crânio relativamente a 2003. Laboratorialmente apresentava fosfatase alcalina de 165 UI (VR <104), sem outras alterações.

A radiografia do crânio (Figuras 1 e 2), revelava um aumento da espessura da cortical com alteração «algodonosa» da densidade óssea, nas regiões occipital e fronto-parietal.

A cintigrafia óssea mostrava hiperfixação da calote craniana e ossos da face (Figura 3).

Na tomografia computadorizada do crânio (Figura 4) podemos observar alteração morfo-estrutural da calote e da base do crânio com heterogeneidade e espessamento do diploe e manutenção da integridade da cortical interna e externa.

Com este caso clínico, os autores pretendem relembrar uma das manifestações da DOP e a sua tradução imagiológica e cintigráfica típicas.



Figura 1 e 2. Radiografia do crânio.

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia

**Chefe de Serviço e Director do Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta



Figura 3. Cintigrafia óssea.

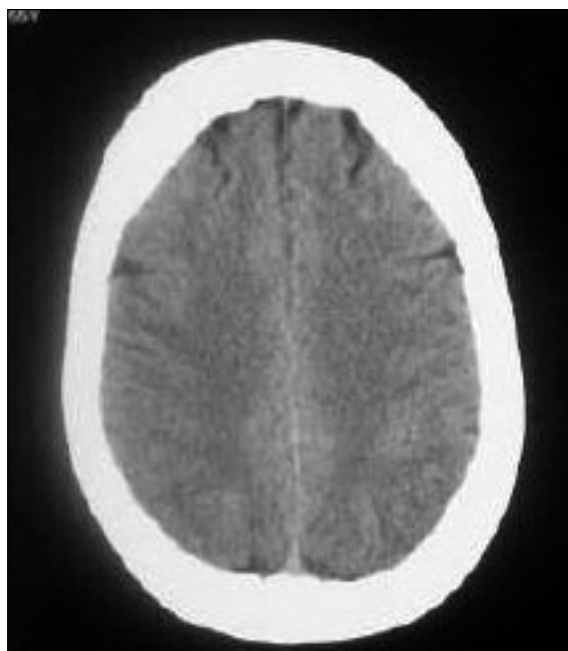


Figura 4. Tomografia computadorizada do crânio.

Endereço para correspondência:

Ana Rita Cravo
Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2801-951 Almada
E-mail: medicos.reumatologia@hgo.min-saude.pt

11th EULAR Sonography Course

Holanda, Oranjewoud
19-21 de Junho de 2006

-
- **XIII Congresso Português de Reumatologia,**
Local e Data: Portugal, Ponta Delgada. 27-29 de Abril de 2006.
-
- **33rd European Symposium on Calcified Tissues**
Local e Data: República Checa, Praga. 10-14 de Maio de 2006.
-
- **IOF World Congress of Osteoporosis**
Local e Data: Canadá, Toronto. 2-6 de Junho de 2006.
-
- **11th EULAR Sonography Course**
Local e Data: Holanda, Oranjewoud. 19-21 de Junho de 2006.
-
- **2006 EULAR Congress**
Local e Data: Holanda, Amesterdão. 21-24 de Junho de 2006.
-
- **12th APLAR Congress 2006**
Local e Data: Malásia, Kuala Lumpur. 1-5 de Agosto de 2006.
-
- **28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research**
Local e Data: EUA, Philadelphia. 15-19 Setembro de 2006.
-
- **12th International Conference on Behcet's Disease**
Local e Data: Portugal, Lisboa. 20-23 Setembro de 2006.
Limite de Envio de Resumos: 1 de Julho de 2006.
-
- **Reunião de Outono da Sociedade Portuguesa de Reumatologia**
Local e Data: Portugal, Monfortinho. 6-8 de Outubro de 2006.
-
- **V Congresso Português de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas**
Local e Data: Portugal, Lisboa. 20-21 de Outubro de 2006.
Limite de Envio de Resumos: 15 de Setembro de 2006.
-
- **1st Mediterranean Workshop on Clinical Immunology**
Local e Data: Portugal, Évora. 26-29 de Outubro de 2006.
Limite de Envio de Resumos: 15 de Julho de 2006.
-
- **ACR American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting**
Local e Data: EUA, Washington, D.C. 11-15 de Novembro de 2006.
Pre-Conference Courses: 10 e 11 de Novembro de 2006.
Limite de Envio de Resumos: 4 de Maio de 2006.

A Acta Reumatológica Portuguesa publica artigos originais sobre todos os temas da Reumatologia ou com ela relacionados. São também publicados artigos de revisão, casos clínicos, cartas ao editor e outros que se incluam na estrutura editorial da revista (notícias de reuniões de sociedades científicas, por ex.).

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*Internacional Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2005 e disponível em www.ICMJE.org. A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidos pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse financeiro.

Os artigos publicados ficarão propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização dos editores.

A aceitação dos originais enviados para publicação é sempre condicionada a avaliação pelos consultores editoriais. Nesta avaliação os artigos poderão ser:

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos consultores;
- recusados.

Em todos os casos os pareceres dos consultores serão integralmente comunicados aos autores.

Quando são propostas alterações, o autor deverá endereçar uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas. Deverá ainda enviar uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores.

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para jefonseca@netcabo.pt. Poderá ser também enviada cópia impressa para:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(para o biénio 2005-2006):

para a morada permanente:

R. D. Estefânia, 177 -1º D. - 1000-154 Lisboa

ou para:

Unidade de Artrite Reumatóide,
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os autores, conforme minuta publicada em anexo.

O texto deve ser enviado em formato digital (e-mail ou CD), a dois espaços, com tipo 12 e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word for Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF; em alternativa, poderão ser enviados os originais em papel ou *slide*.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

Título; nome dos autores; categoria profissional; serviços ou organismos onde os autores exerçam a sua actividade e onde o trabalho foi executado; subsídios ou bolsas que contribuíram para a realização do trabalho; morada e contactos do autor responsável pela correspondência e contactos com os editores; título breve para rodapé.

Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo

Resumo em português e inglês, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e o dos casos clínicos as 150 palavras.

- Palavras-chave

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente a seguir ao resumo.

Página 3 e seguintes

O texto dos artigos originais deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução, Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos, Bibliografia.

Em se tratando de casos clínicos, os subtítulos serão: Introdução, Caso clínico, Discussão, Bibliografia.

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página título.

O manuscrito não deve ultrapassar as 20 páginas para os artigos originais e revisões e as 6 páginas para os casos clínicos.

Referências: As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus*.

Nas referências com 6 ou menos autores todos devem ser nomeados. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 3 primeiros seguidos de et al.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências:

– *Revista*

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do artigo. Nome da revista. Ano; Volume: Páginas.

Ex.: Hill J, Bird HA, Hopkins R, Lawton C, Wright V. Survey of satisfaction with care in a rheumatology outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:195-197.

– *Capítulo de livro*

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do capítulo. Título do capítulo. In: Nome(s) e iniciais do(s) editor(es) médico(s). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: primeira a última página do capítulo.

Ex.: Stewart AF. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorder of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1993: 177-178.

– *Livro*

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: página(s).

Ex.: Lorig K. *Patient Education. A practical approach*. St. Louis: Mosby-Year Book;1992: 51.

As referências a trabalhos ainda não publicados, comunicações em reuniões, não publicadas em livros de resumos, ou comunicações pessoais devem ser citadas no texto e não como referências formais.

A exactidão e o rigor das referências são da responsabilidade do autor.

Quadros: Os quadros a inserir devem ser assinalados no texto em numeração romana. Cada quadro deverá ser apresentado em folha separada, dactilografado a 2 espaços. Na parte superior devem apresentar um título sucinto mas informativo, de modo a poder ser compreendido sem recurso ao texto. Na parte inferior do quadro deve constar a explicação das abreviaturas utilizadas. Nos quadros devem ser evitados os traços verticais e os traços horizontais devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. As figuras devem ser enviadas em suporte informático com ficheiros separados para cada figura, em formato JPEG ou TIFF; em alternativa, devem ser enviados três originais das figuras, que deverão apresentar uma boa qualidade de desenho ou serem feitas em impressora de alta resolução. As fotografias devem ser em papel brilhante, bem contrastado, com as dimensões 10x15 cm. Todas as figuras devem apresentar no verso uma etiqueta autocolante com o número da figura, o nome do 1º autor, o título breve

do artigo e a indicação da parte superior da figura.

Modificações e revisões: No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de quinze dias.

As provas tipográficas serão, sempre que possível, enviadas aos autores contendo a indicação do prazo para revisão consoante as necessidades editoriais da revista.

Editoriais: A maioria dos editoriais será solicitada pelo Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos editoriais não deve exceder as 1200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

Artigos de revisão: Estes artigos serão habitualmente encomendados pelo Editor. No entanto, os autores interessados em apresentar um artigo de revisão podem contactar com o Editor para discussão dos tópicos a apresentar.

Cartas ao Editor: As cartas ao editor devem constituir um comentário crítico a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 600 palavras, uma figura ou quadro, e um máximo de 10 referências bibliográficas.

Separatas: Caso desejem separatas (até ao nº de 10) o 1º autor pode solicitá-las. Um maior número ficará a expensas do autor, aquando da revisão tipográfica.

Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:
Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____
é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os autores têm o direito ao *copyright*.
Todos os autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.
Os autores, ao submeterem o trabalho para publicação, transferem para a Acta Reumatológica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os autores devem assinar

Data: _____
Nome (maiúsculas): _____
Assinatura: _____

Acta Reumatológica Portuguesa publishes original articles, reviews and case reports on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatológica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the Internacional Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in October 2005 and available in www.ICMJE.org. The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

The articles can be written in Portuguese or in English.

Written opinions are of the exclusive responsibility of the author. Published articles will remain property of the journal and cannot be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

Authors have to disclose financial conflicts of interest.

The acceptance of articles is subjected to the evaluation of the editorial board. Articles may be:

- a) accepted without changes;
- b) accepted after modifications suggested by the board;
- c) refused.

All the comments made by the reviewers will be sent to the author.

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the questions raised. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour.

Instructions to authors

Manuscripts not in accordance with the instructions may be sent for modification before review by the editorial board.

All manuscripts must be sent by e-mail to jefonseca@netcabo.pt. In addition they can also be sent to:

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2005-2006):

to the permanent address:

R. D. Estefânia, 177 -1° D – 1000-154 Lisboa - Portugal

or to:

Unidade de Artrite Reumatóide,
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

Manuscripts must be accompanied by a submittal letter, signed by all authors, stating the name of the article, that it is an original work, that the authors held the copyright of the manuscript, that it does not represent any conflict of interest, and that they transfer the copyright to the journal (see form below).

Text should be sent in digital support (e-mail or CD), typed double-spaced, type 12, with 1-inch margins, in Word for Windows. All pages must be sequentially numbered.

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file. Alternatively, they can be sent as printed proof or slide.

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

Title; authors's names and degrees; institutions represented; source of grants support; address and telephone number of the author responsible for communications with the editor and reprints; sort title for footnote.

Page 2

- a) Title (without authors)
- b) Abstract

Abstract in portuguese and in english structured as follows for the original articles: Objectives; Patients and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 250 words for original articles and 150 words for case reports.

- c) Keywords

A maximum of 5 keywords should be presented after the abstract.

Page 3 and following pages

The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and Methods, Results, Conclusions, Acknowledgements, References. Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

From the second page on, all pages should have a short title on footnote.

Manuscripts should not exceed 20 pages for original articles and reviews and 6 pages for case reports.

References: References should be cited by the numerical system and listed, in the order cited in the text. Journal titles are abbreviated in accordance with the style of *Index Medicus*.

List all authors when 6 or less; when 7 or more list only first 3 and add "et al".

References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis).

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– *Journal article*

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal

name Year; Volume or number: Page(s).

Ex: Hill J, Bird HA, Hopkins R, Lawton C, Wright V. Survey of satisfaction with care in a rheumatology outpatient clinic: *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 195-197.

– *Chapter in Book*

Name(s) and initials of author(s) of chapter. Chapter title. In: Name(s) and initials of editor(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: pages.

Ex: Stewart AF. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MD, ed *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1991: 177-178.

– *Book*

Name(s) and initials of author(s). Book title. City: Name of publisher, year of publication: page(s).

Ex: Lorig K. *Patient Education. A practical approach*. St Louis: Mosby-Year Book, 1992: 51.

Tables: Tables should be cited in the text with Roman numerals. Each table should be double typed on a separate sheet, have a title and contain no vertical rulers. Horizontal lines should be used only as separators between titles and subtitles. Explain all abbreviations at the bottom.

Figures: Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be listed on a separate sheet, double typed. Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF, in alternative three copies of each figure should be send. Figures should be professional drawn and photographed. Photographs should be 10x15 cm and on the back should be labelled with the number, article title, first author name, and have top indicated.

Modifications and proofreading: Articles accepted subject to modifications, will be sent to authors that will have 15 days to modify them according to suggestions. Contributors will receive page proofs and are asked to proofread them for printers' errors.

Editorials: Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important issues or on articles published in the journal. Editorials should not exceed 1200 words, with a maximum of 15 references and no tables or figures.

Review articles: Review articles will be commissioned by the editor. However, authors interested in presenting a review article are welcomed to contact the editor.

Letters: Letters to the editor must be a comment on a journal article or a short clinical study or case report. It cannot exceed 600 words, a maximum of 10 references and a table or figure.

Offprints: Authors will be sent, by their request, 10 copies of the Journal issue. Offprints may be charged to the authors upon request during the proofreading.

Letter draft:

Send with manuscript to The Editor:

The authors certify that the manuscript entitled _____ is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere.

The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged.

And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Acta Reumatológica Portuguesa.

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____