



# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 10 €

Vol 32 • Nº1  
Janeiro/Março 2007

*Med*farma  
edições

# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

CONSELHO EDITORIAL

## Editor Chefe (Chief Editor)

Maria José Parreira Santos

## Editores Associados (Associated Editors)

|                               |                    |
|-------------------------------|--------------------|
| António Albino Teixeira       | José Carlos Romeu  |
| Helena Canhão                 | Maria José Leandro |
| Luís Graça                    | Paulo Nicola       |
| João Eurico Fonseca           | Teresa Carvalho    |
| José António Pereira da Silva |                    |

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

|                                    |                                   |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Alfonse Masi (E.U.A.)              | John Isaacs (Reino Unido)         |
| Anisur Rahman (Reino Unido)        | Joseph Smolen (Áustria)           |
| António Lopes Vaz (Portugal)       | Juan Gómez-Reino (Espanha)        |
| Auli Toivanen (Finlândia)          | Loreto Carmona (Espanha)          |
| Dafna Gladman (Canada)             | Marcos Bosi Ferraz (Brasil)       |
| David Isenberg (Reino Unido)       | Maria Odete Hilário (Brasil)      |
| Eliseo Pascual (Espanha)           | Mário Viana de Queiroz (Portugal) |
| Emília Sato (Brasil)               | Maurizio Cutolo (Itália)          |
| Francisco Airton da Rocha (Brasil) | Maxime Dougados (França)          |
| Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha) | Michel Revel (França)             |
| Gerd Burmester (Alemanha)          | Patricia Woo (Reino Unido)        |
| Graciela Alarcon (E.U.A.)          | Piet van Riel (Holanda)           |
| Hasan Yazici (Turquia)             | Rainer H. Straub (Alemanha)       |
| Ian Chikanza (Reino Unido)         | Ralph Schumacher (E.U.A.)         |
| Jaime C. Branco (Portugal)         | Raashid Luqmani (Reino Unido)     |
| Jan Dequeker (Bélgica)             | Steffen Gay (Switzerland)         |
| Johannes Bijlsma (Holanda)         | Tim Spector (Reino Unido)         |
| JCW Edwards (Reino Unido)          | Tore Kvien (Noruega)              |
| Joachim Kalden (Alemanha)          | Yrjö Kontinen (Finlândia)         |

EDITOR TÉCNICO

J. Cavaleiro

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, Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

Medfarma - Edições Médicas, Lda  
Alameda António Sérgio 22, 4º B  
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso  
1495-132 Algés  
Tel: 214 121 142  
Fax: 214 121 146

### Redacção

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

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

### 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.

Preço: 10 €

### Impressão e Acabamento

Óptima Tipográfica, Lda.  
Casais da Serra • 2665-305 Milharado

### Produção Gráfica

Rita Correia

### Periodicidade

Publicação Trimestral

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

Revista referenciada no Index Medicus, Medline, Pubmed desde Janeiro 2006.  
Journal referred in Index Medicus, Medline, Pubmed since January 2006.



O papel utilizado nesta publicação cumpre os requisitos da ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper).  
The paper used in this publication meets the requirements of ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of Paper).

---

ORGÃOS SOCIAIS DA SPR

---

BIÉNIO 2007-2008

---

---

DIRECCAO

---

|                            |                                              |
|----------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Presidente</b>          | Dr. Augusto Faustino                         |
| <b>Vice-Presidente</b>     | Dr. José Carlos Romeu                        |
| <b>Vice-Presidente</b>     | Prof. Dr. João Eurico Fonseca                |
| <b>Sec. Geral</b>          | Dr. Luís Maurício Santos                     |
| <b>Sec. Geral Adjunto</b>  | Dr. <sup>a</sup> Maria José Santos           |
| <b>Tesoureiro</b>          | Dr. <sup>a</sup> Helena Canhão               |
| <b>Vogal Região Norte</b>  | Dr. Armando Filipe Brandão                   |
| <b>Vogal Região Centro</b> | Dr. <sup>a</sup> Anabela Barcelos Figueiredo |
| <b>Vogal Região Sul</b>    | Dr. <sup>a</sup> Ana Assunção Teixeira       |
| <b>Vogal Ilhas</b>         | Dr. Herberto Jesus                           |

---

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

---

|                   |                                            |
|-------------------|--------------------------------------------|
| <b>Presidente</b> | Dr. Domingos Araújo                        |
| <b>Secretário</b> | Dr. <sup>a</sup> Paula Valente de Oliveira |
| <b>Vogal</b>      | Dr. <sup>a</sup> Ana Cristina Cordeiro     |

---

CONSELHO FISCAL

---

|                   |                                         |
|-------------------|-----------------------------------------|
| <b>Presidente</b> | Dr. Armando Malcata                     |
| <b>Relator</b>    | Dr. <sup>a</sup> Cláudia Margarida Cruz |
| <b>Vogal</b>      | Dr. <sup>a</sup> Cândida Almeida Silva  |

---

PRESIDENTE ELEITO

---

Dr. Rui André Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

- Um ano em cheio: 2006** 9  
***A remarkable year: 2006***  
*Maria José Santos*

- Recomendações e protocolos de actuação terapêutica: relevância para a qualidade da prescrição** 11  
***Guidelines and therapeutic protocols: relevance for the quality of prescription***  
*Vasco A. J. Maria*

- Agentes biológicos na Artrite Idiopática Juvenil** 13  
***Biologic agents in Juvenile Idiopathic Arthritis***  
*J.A. Melo Gomes*

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Terapêuticas biológicas na Artrite Idiopática Juvenil: Porquê e para quem?** 15  
***Biologic therapies in Juvenile Idiopathic Arthritis: Why and for whom?***  
*L. J. McCann, P. Woo*

O melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, das influências genéticas e ambientais na Artrite Juvenil permitiu desenvolver novos alvos terapêuticos e controlar melhor a doença. Este artigo faz uma revisão das terapêuticas biológicas actualmente disponíveis para as crianças com artrite e da evidência que sustenta a sua utilização.

- Padrões capilaroscópicos nas doenças reumáticas** 29  
***Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases***  
*Sara Cortes, Maurizio Cutolo*

A capilaroscopia do leito ungueal é um método não invasivo, fácil, económico e útil na análise das alterações micro-vasculares encontradas em várias doenças reumáticas. São aqui revistas as indicações para a sua realização bem como os padrões capilaroscópicos característicos de algumas doenças reumáticas sistémicas.

SUMÁRIO / CONTENTS

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

**Consensos para a utilização de terapêutica biológica na artrite reumatóide –  
actualização de Dezembro de 2006. 37**

***Guidelines for the use of biologic therapies in rheumatoid arthritis – December 2006 update***

*Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia*

São actualizadas as recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia para o início e manutenção de terapêutica biológica na artrite reumatóide.

**Consensos para início e manutenção de terapêutica biológica na artrite idiopática juvenil 43**

***Guidelines for prescribing and monitoring biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis***

*Maria José Santos, João Eurico Fonseca, Helena Canhão, Marta Conde, Maria José Vieira, Lúcia Costa, Manuela Costa, Manuel Salgado, JA Melo Gomes pelo Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia*

O Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica apresenta as recomendações para a utilização de terapêutica biológica em crianças com artrite idiopática juvenil com evolução poliarticular. São propostos critérios para início e manutenção do agente biológico, monitorização do doente e rastreio prévio da tuberculose.

**Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose 49**

***Recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis***

*Sociedade Portuguesa de Reumatologia e Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas*

*Viviana Tavares, Helena Canhão, José António Melo Gomes, Eugénia Simões, José Carlos Romeu, Paulo Coelho, Rui André Santos, Armando Malcata, Domingos Araújo, Carlos Vaz, Jaime Branco*

Os autores apresentam as recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose, elaboradas pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia e pela Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas. Estas recomendações visam reduzir o risco e a frequência de fracturas osteoporóticas, através de práticas clínicas validadas que permitam uma utilização eficaz dos recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis.

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

**Macrodistrofia lipomatosa. Uma doença rara com manifestações reumatológicas 61**

***Macrodystrophia lipomatosa. A rare disease with rheumatic manifestations***

*Paulo Clemente Coelho*

O autor apresenta o caso de uma mulher de 32 anos com macrodistrofia lipomatosa da mão direita complicada por síndrome do canal cárpico.

SUMÁRIO / CONTENTS

**Lombalgia com sinais de alarme: um caso de espondilodiscite** 67

***Low back pain with 'red flags': a case of spondylodiscitis***

M. Couto, C. Ambrósio, J. Velez, M. J. Salvador, A. Malcata

É apresentado o caso de um doente com lombalgia incapacitante de início recente. A valorização dos sintomas e sinais de alarme foi fundamental para o diagnóstico de espondilodiscite.

**Lúpus eritematoso sistémico e anemia** 73

***Systemic lupus erythematosus and anaemia***

S. Falcão, R. Barros, M. Mateus, P. Nero, A. Alves de Matos, J. Bravo Pimentão, I. Ribeiro, A. Weigert, J. C. Branco

A anemia grave, refractária à terapêutica, numa doente com lúpus eritematoso sistémico levou à realização de exames complementares que conduziram ao diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica. São discutidas as principais causas de anemia no LES.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

**Quisto de Baker ptosado** 81

***Ptotic Baker's cyst***

Ana Rita Cravo, Pedro Gonçalves, J. Canas da Silva

AGENDA 84

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 85

## UM ANO EM CHEIO: 2006

Maria José Santos\*

Sem margem para dúvidas que o ano de 2006 foi um dos mais profícuos da reumatologia portuguesa. A especialidade cresceu, ganhou visibilidade e foram alcançados objectivos que aos mais cépticos se afiguravam impensáveis.

2006 ficou claramente marcado pela realização do XIII Congresso Português de Reumatologia, em Ponta Delgada, que contou com mais de 800 inscritos – o maior número de participantes de sempre. Nos congressos internacionais, a participação da reumatologia portuguesa aumentou em quantidade, mas principalmente em qualidade, com numerosos trabalhos apresentados no EULAR e no ACR.

A colaboração efectiva entre os centros de reumatologia é hoje uma realidade materializada nos vários projectos nacionais, multicêntricos, em curso. Da conjugação de esforços entre os reumatologistas resultaram trabalhos que representam um salto qualitativo na investigação clínica, com resultados apresentados em reuniões nacionais e internacionais, foram produzidas normas nacionais de orientação clínica e estabelecidos protocolos de monitorização de algumas patologias.

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) conseguiu (finalmente!) adquirir uma sede própria. Ao concretizar este anseio antigo, estão reunidas condições para que os sócios disponham de um local condigno para encontros, para que haja um secretariado profissional e para que os documentos, que são património da SPR e se encontram actualmente dispersos, possam ser devidamente arquivados e consultados.

A reumatologia ganhou visibilidade junto da sociedade em geral. Foi lançada a primeira grande campanha nacional de sensibilização da opinião pública dedicada à Artrite Reumatóide. O *website* da SPR foi remodelado e conta actualmente com perto de dez mil visitantes por mês.

Mas o acontecimento mais relevante de 2006 foi, porventura, a indexação da Acta Reumatológica Portuguesa, cuja concretização só foi possível gra-

ças à visão estratégica, aliada ao trabalho, perseverança e dedicação dos seus anteriores editores.

**Que perspectivas para 2007?**

«Continuar a melhorar» sintetiza a responsabilidade que está nas mãos de todos os reumatologistas de dar continuidade aos esforços desenvolvidos e de contribuir para o crescimento e afirmação da especialidade.

O futuro passa pelo investimento na formação e na investigação:

1. Está em curso a actualização do Programa de Formação em Reumatologia (PFR) e o processo de certificação dos Centros de Formação (CF). Estes são dois instrumentos fundamentais para formar especialistas em igualdade de circunstâncias com os seus parceiros europeus, quer no plano técnico, quer científico. É durante o internato que um recém-licenciado em medicina se transforma num Especialista. O PFR estipula as aptidões, os conhecimentos e as práticas aplicadas à reumatologia indispensáveis à obtenção do título de Reumatologista. É responsabilidade dos CF disponibilizar os meios imprescindíveis ao sucesso da formação. Um dos requisitos dos CF é a actividade regular de produção técnico-científica, ajustada aos seus recursos.
2. A existência de centros de excelência dedicados à investigação em reumatologia é decisiva para a promoção científica da nossa especialidade. Fomentar o seu desenvolvimento e apoiar a sua consolidação deverá ser uma prioridade.

Votos para que em 2007 se mantenha a dinâmica e a atitude positiva dos reumatologistas e que a ARP continue a ser o veículo preferencial de divulgação dos saberes e das experiências da reumatologia portuguesa.

\*Editora Chefe da Acta Reumatológica Portuguesa



## RECOMENDAÇÕES E PROTOCOLOS DE ACTUAÇÃO TERAPÊUTICA: RELEVÂNCIA PARA A QUALIDADE DA PRESCRIÇÃO

Vasco A. J. Maria\*

A prescrição de um ou mais agentes farmacológicos constitui a forma de terminar a maior parte das consultas médicas. O modo como os medicamentos são utilizados tem consequências óbvias para a saúde dos indivíduos e das populações e para a utilização eficiente dos recursos de saúde disponíveis. Este assunto interessa aos decisores políticos, aos profissionais de saúde, aos doentes e ao público em geral.

O acto de prescrição de um medicamento pode ser influenciado por múltiplos factores inerentes ao médico prescriptor, ao sistema de saúde e ao próprio doente/consumidor. O eventual efeito negativo destes factores pode traduzir-se em medicação redundante e desnecessária ou em medicação inadequada quanto ao medicamento, quanto à dosagem ou quanto ao tempo de medicação.

Uma parte importante das decisões de prescrição na prática clínica não é suportada em evidência científica válida. Deste modo, a prescrição racional de um medicamento deve ser o resultado da ponderação de diversos factores pelo médico: de natureza farmacodinâmica e farmacocinética, mas também considerações pragmáticas e de natureza económica.

A avaliação da qualidade da prescrição insere-se no processo de avaliação da qualidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes. A prescrição é habitualmente considerada uma área de eleição na avaliação da qualidade da prática médica por se considerar que constitui uma importante fatia dos gastos com a saúde, pode influenciar significativamente o estado de saúde e bem-estar das populações e parece ser mais fácil de estudar do que outros aspectos da prestação de cuidados. No entanto, a prescrição é uma área controversa no que se refere à avaliação da qualidade, por razões que se prendem com a complexidade do fenómeno em análise, com a dificuldade na identificação de indicadores válidos e fiáveis para a sua medição e

com a dificuldade na interpretação das variáveis inter-regionais e locais e da sua influência nos resultados.<sup>1</sup>

A utilização de normas de orientação clínica e protocolos de actuação terapêutica pode contribuir para melhorar a prestação de cuidados aos doentes e para uma prescrição mais racional. De facto, vários estudos mostram que o cumprimento de recomendações terapêuticas suportadas em evidência científica pode traduzir-se em melhores resultados em saúde e contribuir para uma melhor utilização dos recursos,<sup>2</sup> traduzindo-se, em alguns casos, em poupanças consideráveis para os sistemas de saúde.<sup>3</sup>

Contudo, existe evidência que a adesão às recomendações terapêuticas é, em geral, baixa, em diversas partes do mundo. Um estudo em doentes idosos diabéticos<sup>4</sup> mostrou que apenas metade recebem o tratamento recomendado com IECA ou bloqueador do receptor da angiotensina II, apesar de a adesão às «guidelines» poder representar importantes benefícios clínicos nestes doentes de alto risco. A adesão a recomendações de base científica para prescrição segura de AINE no *Department of Veterans Affairs* é de apenas 27%.<sup>5</sup> Num estudo realizado no Reino Unido<sup>6</sup> verificou-se que menos de metade dos médicos seguem as recomendações locais quando escolhem um antibiótico. A adesão a recomendações para a prescrição de estatinas em cuidados primários é da ordem dos 20% na Suécia.<sup>7</sup> A baixa adesão às recomendações por parte dos médicos pode ser justificada por várias ordens de razões: a ausência de consenso interpares, a falta de divulgação e promoção adequadas, a dificuldade de interpretação, a complexidade na aplicação prática e a desactualização rápida. Alguns tipos de intervenção têm sido usados para melhorar a adesão às recomendações, como sejam: a utilização de formulários específicos de prescrição, o aconselhamento directo ao prescriptor, a identificação prévia das necessidades de aprendizagem, o recurso a actividades interactivas, a intervenção sequencial

\*Professor Auxiliar Convocado da Faculdade de Medicina de Lisboa



e multidimensional, a utilização de instrumentos de apoio como fluxogramas e programas informáticos, a realização de auditorias com informação retroactiva ao prescritor.<sup>8</sup> Parece, portanto, que a simples existência de recomendações e protocolos terapêuticos não é suficiente para que sejam adoptados pelos médicos. Na verdade, a evidência científica por si só não é suficiente para mudar a prática clínica.<sup>9</sup> Para que possam ser aceites e adoptadas pelos clínicos, é necessário que as recomendações terapêuticas resultem de consenso interpares, sejam amplamente divulgadas e promovidas e sejam suportadas por instrumentos que permitam a sua utilização efectiva na prática clínica.

Parece ser precisamente esta a política adoptada pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia, através da produção e divulgação de recomendações que têm vindo a ser publicadas na *Acta Reumatológica Portuguesa*, e de que se destaca no presente número a actualização dos «Consensos para a utilização de terapêutica biológica na artrite reumatóide»,<sup>10</sup> os «Consensos para o início e manutenção de terapêutica biológica na artrite idiopática juvenil»<sup>11</sup> e as «Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose».<sup>12</sup>

Estas recomendações, adequadamente divulgadas e actualizadas, podem constituir instrumentos importantes para melhorar a qualidade dos cuidados médicos prestados aos doentes reumáticos e para uma prescrição racional nesta área terapêutica.

#### Endereço para correspondência

Vasco A J Maria (MD, PhD)  
Instituto de Medicina Preventiva  
Faculdade de Medicina de Lisboa  
Av Prof. Egas Moniz  
1649-028 Lisboa  
E-mail: vascomaria@fm.ul.pt

#### Referências

1. Maria VA. Qualidade da prescrição médica: necessidade de mais e melhor investigação. *Qualidade Saúde* 2005; 13: 10-15.
2. Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, Rello J. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130: 93-100.
3. Thamer M, Zhang Y, Kaufman J, Stefanik K, Cotter DJ. Factors influencing route of administration for epoetin treatment among hemodialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 77-87.
4. Winkelmayer WC, Fischer MA, Schneeweiss S, Wang PS, Levin R, Avorn J. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2006; 46: 1080-1087.
5. Abraham NS, El-Serag HB, Johnson MI et al. National adherence to evidence-based guidelines for the prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2005; 129: 1171-1178.
6. Ali MH, Kalima P, Maxwell SR. Failure to implement hospital antimicrobial prescribing guidelines: a comparison of two UK academic centres. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 959-962.
7. Ohlsson H, Lindblad U, Lithman T et al. Understanding adherence to official guidelines on statin prescribing in primary health care – a multi-level methodological approach. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 657-665.
8. Gay J. Changing physician prescribing behaviour. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13: 81-84.
9. Sekimoto M, Imanaka Y, Kitano M, Ishizaki T, Takahashi O. Why are physicians not persuaded by scientific evidence? A grounded theory interview study. *BMC Health Serv Res* 2006; 6: 92.
10. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos para a utilização de terapêutica biológica na Artrite Reumatóide – actualização de Dezembro de 2006. *Acta Reum Port* 2007; 32: 37-41.
11. Santos MJ, Fonseca JE, Canhão H et al. Consensos para início e manutenção de terapêutica biológica na artrite idiopática juvenil. *Acta Reum Port* 2007; 32: 43-47.
12. Tavares V, Malcata A, Vaz C et al. Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reum Port* 2007; 32: 49-59.

## AGENTES BIOLÓGICOS NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

J. A. Melo Gomes\*

A terapêutica das múltiplas situações clínicas englobadas sob a designação comum de Artrites Idiopáticas Juvenis (AIJ), ou Artrite Reumatóide Juvenil (ARJ), designação mais antiquada e em fase de progressivo afastamento, sofreu recentemente avanços significativos que nos permitem afirmar a existência de verdadeiras mudanças de paradigma no que respeita aos objectivos a atingir com a sua terapêutica médica, com a forma de a avaliar objectivamente e todas as restantes medidas de suporte aplicadas às crianças que destas doenças sofrem.

Há alguns anos os principais objectivos da terapêutica eram, passo a citar Barbara Margareth Ansell: «...to achieve a state whereby the child lives at home under adequate supervision and treatment and attends school regularly. Every effort is required to prevent contractures and growth deformities from developing and, at the same time, to promote the proper growth of body, mind and spirit».<sup>1</sup>

Com o advento da disponibilidade dos agentes biológicos para tratamento das AIJ o principal objectivo da terapêutica é, actualmente, o de obter a remissão clínica da doença e permitir uma vida normal à criança ou adolescente afectados. Claro que este objectivo nem sempre é alcançável, mas podemos dizer que a probabilidade de o conseguirmos aumentou bastante desde que temos disponíveis estes fármacos, cuja utilização deve ser criteriosa e muito cuidadosa, como fácil se torna de perceber ao ler os «Consensos para Início e Manutenção da terapêutica biológica na AIJ».<sup>2</sup>

Antes de alterações terapêuticas propriamente ditas, os agentes biológicos, pelo seu elevado custo e efeitos secundários potenciais, vieram gerar uma autêntica revolução (ou, no mínimo, acelera-

ção de uma evolução já em marcha) na forma de avaliar a evolução da doença em jovens com AIJs. Esta evolução gerou a necessidade de criar instrumentos objectivos de definição de melhoria na AIJ, através de trabalho conjunto do PRINTO – *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (a nível Europeu) e do PRCSG – *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group* (a nível do ACR).<sup>3</sup>

Mas para que esta definição de melhoria pudessem ser aplicável de uma forma generalizada, com incorporação da opinião dos doentes adolescentes, ou dos seus pais quando estes fossem mais jovens, tornou-se indispensável a utilização de ferramentas de avaliação da capacidade funcional, bem como de escalas visuais analógicas para a dor e para a avaliação global da doença pelos doentes ou pelos pais, que fossem as mesmas em todos os países do Mundo – tal veio a ser efectuado também ao nível do PRINTO para todos os países europeus (em 28 línguas diferentes, numa primeira abordagem) no qual se incluiu a versão portuguesa destes instrumentos de avaliação.<sup>4</sup>

Após concretizados os objectivos de uniformização dos critérios de avaliação de melhoria, a primeira mudança significativa da abordagem terapêutica das AIJ reflectiu-se na optimização de terapêuticas previamente disponíveis, nomeadamente a utilização mais apropriada do Metotrexato (MTX), em doses bastante mais eficazes e com um perfil de segurança sobreponível ao das doses mais baixas.

A dose de MTX actualmente aceite pela comunidade médica internacional é a de 15mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal /semana, por via oral ou parentérica (sub-cutânea ou intra-muscular), dose esta que foi validada definitivamente no primeiro estudo terapêutico multicêntrico e pluricontinental levado a cabo pelo PRINTO.<sup>5</sup>

Neste importante estudo, ficaram confirmados três factos importantes para a estratégia futura de tratamento das AIJ:

1º. Cerca de 70% das crianças e adolescentes res-

\* Médico Reumatologista.

Assistente Graduado de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia, Lisboa.

Reumatologista Consultor do Hospital de Dona Estefânia.

Reumatologista Consultor dos Serviços de Pediatria do Hospital Distrital de Faro, do Hospital de São Francisco Xavier e do Hospital Fernando Fonseca.

- pondem adequadamente a doses de MTX da ordem de 10-15mg/m<sup>2</sup>/semana por via oral.
- 2º. Dos doentes que são resistentes a estas doses de MTX oral cerca de 3/4 (75%) respondem adequadamente à passagem do MTX para via parentérica, em dose de 15mg/m<sup>2</sup>/semana.
  - 3º. Em regra, não há vantagem significativa na utilização de doses mais elevadas (30mg/m<sup>2</sup>/semana), quando comparamos esta dose com a de 15mg/m<sup>2</sup>/semana. Não devendo contudo ser daqui extrapolado que, em casos particulares resistentes à dose de 15mg/m<sup>2</sup>/semana, doses mais altas de MTX não possam revelar-se úteis.

Este estudo multicêntrico veio também inverter uma tendência generalizada que se vinha a observar no que respeita ao estudo, de forma controlada e randomizada, de terapêuticas em reumatologia pediátrica, isto é, de um modo quase uniforme os novos fármacos, ou novas formas de utilizar fármacos menos novos, têm sido estudados primeiro na artrite reumatóide (AR) do adulto e os resultados observados são extrapolados para a criança com AIJ, muitas vezes mesmo sem qualquer estudo randomizado e controlado sério que o suporte nesses grupos etários. Esta foi a primeira vez em que a aplicação de um fármaco modificador da doença foi estudado em reumatologia pediátrica de uma forma não previamente avaliada na AR do adulto e da qual se tiraram inferências valiosas para a optimização da utilização de um fármaco barato e seguro, como é o caso do MTX.

Finalmente, após:

1. a melhoria marcada da qualidade de avaliação quantitativa dos nossos doentes com AIJ, que nos «obriga» actualmente a avaliá-los, pelo menos duas vezes por ano, utilizando os critérios de avaliação objectivos;
2. a optimização de uma opção terapêutica tão pouco dispendiosa, eficaz e segura como é o MTX.

Temos ao nosso dispor vários agentes biológicos com eficácia considerável na terapêutica dos casos resistentes de AIJ, de que se salientam os anti-TNF, e destes, em especial, o Etanercept, único actualmente aprovado para o tratamento de formas com evolução poliarticular de AIJ, o Anakinra (antagonista do receptor da IL1), particularmente útil na AIJ sistémica resistente ao MTX e o Abatacept,<sup>6</sup> comprovadamente útil no tratamento das formas poliarticulares de AIJ, entre outros cuja entrada no armamentário terapêutico se perspecti-

va para um futuro próximo.

Com as certezas de que os bons estudos terapêuticos desenvolvidos nos permitem avançar, fazemos votos de que:

1. toda a esperança que se deposita nestes fármacos – alguns dos quais com perfis de eficácia já parcialmente testados pelo tempo – se possa confirmar;
2. que a sua segurança seja compatível com uma utilização a médio/longo prazo em crianças e adolescentes;
3. que os responsáveis pela saúde em Portugal respeitem e compreendam os esforços da SPR na optimização e controle do uso destas terapêuticas, manifestando esse respeito e compreensão através da disponibilização dos fármacos para os doentes que tenham indicação, quer para os iniciar, quer para manter a sua administração.

#### Endereço para correspondência:

J. A. Melo Gomes  
Instituto Português de Reumatologia  
Rua de Dona Estefânia, 187-189  
1000-184 Lisboa

#### Referências

1. Ansell B.M. "Rheumatic disorders in childhood". In Postgraduate Paediatrics Series – Butterworths, London, 1980.
2. Santos M.J., Fonseca J.E., Canhão H. et al. Consensos para Início e Manutenção da terapêutica biológica na Artrite Idiopática Juvenil. Acta Reum Port 2007;32:43-47.
3. Gianini E.H., Ruperto N., Ravelli A. et al Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40: 1202-1209.
4. Melo Gomes J.A., Ruperto N., Canhão H. et al. The portuguese version of the childhood health assessment questionnaire (cHAQ) and the child assessment questionnaire (CHQ). Clin. Exp Rheumatol 2001; 19 (Supl.23): S126-S130.
5. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis Rheum 2004;50: 2191-2201.
6. Ruperto N., Lovell D.J., Prieur A. et al. Efficacy and safety of Abatacept in children and adolescents with active juvenile idiopathic arthritis [Abstract]. Ann Rheum Dis 2006; 65(Supl.11): 248.



BIOLOGIC THERAPIES IN  
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS:  
WHY AND FOR WHOM?

L. J. McCann, P. Woo

Royal Liverpool NHS Trust, Alder Hey, Liverpool  
Windeyer Institute of Medical Sciences,  
Royal Free and University College of London Medical School,  
University College of London, UK

---

## ABSTRACT

---

With greater understanding of pathophysiological, genetic and environmental influences on juvenile arthritis, there is an opportunity to develop new targets for therapy and greater control of disease. Early, aggressive control of arthritis is essential in order to prevent long-term disability. For those children that are resistant to standard therapy, new and exciting alternative medications are emerging. However, continued research is needed to gain a greater understanding of immunological and genetic profiles of the disease. Pharmacovigilance is essential to establish efficacy and side effect profiles. Physiotherapy, occupational therapy, nursing issues, and psychology remain integral to the management of JIA, along with liaison with ophthalmology, orthopaedic and dental colleagues. This article reviews the current biologic treatment options available for children with arthritis and the evidence base that supports their use.

**Keywords:** Juvenile Arthritis; Biologic Therapy; Etanercept; Infliximab.

---

---

## RESUMO

---

Com o maior conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, da influência genética e ambiental na artrite idiopática juvenil (AIJ), abrem-se oportunidades para novos alvos terapêuticos e para um melhor controlo da doença. O controlo precoce e agressivo da artrite é essencial para prevenir a incapacidade futura. Para as crianças resistentes ao tratamento convencional, estão a surgir novas alternativas terapêuticas. Contudo é necessário que a investigação prossiga com vista a uma melhor compreensão dos aspectos imunológicos e genéticos da doença. A farmacovigilância é essencial para estabelecer o perfil de eficácia e de efeitos adversos dos fármacos. A fisioterapia, a terapia ocupacional, o apoio de enfermagem e psicológico permanecem parte integrante da abordagem da AIJ, juntamente com a ligação à oftalmologia, ortopedia e estomatologia. Este artigo faz uma revisão das terapêuticas biológicas actualmente disponíveis para as crianças com artrite e da evidência em que se baseia a sua utilização.

**Palavras-Chave:** Artrite Juvenil; Terapêutica Biológica; Etanercept; Infliximab.

---

## BIOLOGIC THERAPIES IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: WHY AND FOR WHOM?

L. J. McCann,\* P. Woo\*\*

### Introduction

The majority of children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) respond to traditional treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroids (intra-articular, intravenous or oral as needed) and disease modifying anti-rheumatic drugs such as methotrexate.<sup>1</sup> Traditionally, the overall prognosis has been thought to be good, with up to 60% of cases entering remission before adulthood<sup>2</sup> although recent studies suggest that the risk of relapse or extension into adulthood is significant.<sup>3</sup> The approach to treatment depends on assessment of individual needs and sub-type of disease. Patients with oligoarthritis may respond adequately to intermittent intra-articular steroid injections whereas those with systemic onset disease, polyarticular or extended oligoarthritis will require more intensive therapy, usually starting with a combination of steroids and methotrexate. Other co-morbidity, such as the presence of uveitis, may influence treatment decisions. For those children with refractory disease who are resistant to traditional treatment regimes, further medical intervention is required. It is this group of children, who, up until recently, suffered the greatest disability from their arthritis and experienced adverse effects of medications that were unable to control their disease. Anti-Tumour Necrosis Factor (TNF) therapy now provides a promising outlook.

### Why use anti-TNF therapy for JIA?

The concept of JIA entering remission before adulthood has been challenged in the last decade and it has become clear that JIA is not as benign as previously thought. Many long-term studies reflect historical treatment, but one multi-centre retros-

pective cohort study of 392 patients, including patients with recent disease treated aggressively with disease modifying drugs and intra-articular steroid injections, suggests that disease often extends into adulthood.<sup>3</sup> Although functional outcome improved, the probabilities of remission at 10 years after onset were 37% for systemic onset, 47% for oligo-JIA, 23% for Rheumatoid Factor (RF) negative polyarticular JIA and only 6% for RF positive polyarticular JIA. Looking specifically at children aged 16 or over (n=205), remission was only achieved in one third of patients with systemic arthritis, a quarter of those with RF negative polyarticular JIA and half of those with oligo JIA by their 16<sup>th</sup> birthday. None of the 35 patients with RF positive JIA entered remission by the age of 16.<sup>3</sup>

Another long-term study of 246 patients, of whom 74.4% had received a disease-modifying drug, including 40.7% on methotrexate, demonstrated that approximately 50% of adults with JIA suffer from persistent inflammation and significant disability secondary to prolonged periods of disease activity.<sup>2</sup> Problems include joint deformity and destruction, growth abnormalities, osteoporosis, pain, impaired psychological health and difficulty with daily living. Active synovitis was found in 43.3% of adults with JIA and 54.4% had evidence of disease activity on laboratory markers. Many (between 30-56%) had severe functional limitation, particularly in systemic onset and polyarticular groups.<sup>2</sup> Fewer patients were in stable relationships compared to their siblings, with the majority feeling that JIA had a negative effect on body image.<sup>4</sup> JIA sufferers had a higher level of anxiety than the general population and pain intensity was higher in adults with JIA than reported pain intensity in children with JIA.<sup>5</sup> Rate of unemployment for patients was found to be three-fold higher than local controls despite excellent educational results.<sup>6</sup>

In order to prevent continuing disability and damage, with significant health care costs and implications for employment, early aggressive therapy is needed. This aggressive treatment regime has been

\*Royal Liverpool NHS Trust, Alder Hey, Liverpool

\*\*Windeyer Institute of Medical Sciences, Royal Free and University College of London Medical School, University College of London, UK

shown to be effective in a study that demonstrates that children with erosions and disability due to JIA had received treatment later than those who were well.<sup>7</sup> Trials in rheumatoid arthritis suggest a 1-2 year therapeutic window to limit joint damage, with optimal control of disease achieved with the use of disease modifying drugs during the first 3 months of onset.<sup>8</sup>

Long-term studies reflect historical regimes and one would hope that with better treatment of disease, that the long-term outlook of today's children with JIA will be improved. However, studies that include children diagnosed more recently and managed with aggressive treatment strategies (excluding biologic agents), still show a poor overall outcome.<sup>3,9</sup> Early treatment with disease modifying agents has been found to have important advantages in suppressing disease activity (measured by disability and pain, joint count and erythrocyte sedimentation rate) over a therapeutic regime where disease-modifying agents are postponed, such as the traditional pyramid model.<sup>10</sup> Within paediatrics, there has been a shift towards early aggressive treatment of JIA to limit inflammation and achieve a normal lifestyle, particularly in those with poor prognostic indicators (Table I).<sup>11,12,13</sup> This includes moving quickly to use anti-TNF therapy if control is not achieved with a combination of steroids and methotrexate, now established as the first line anti-rheumatic drug.<sup>1</sup>

A significant number of children do not respond

**Table I. Poor prognostic indicators in JIA<sup>11-13</sup>**

- Active systemic disease at 6 months in systemic onset JIA (fever, need for corticosteroid, and thrombocytosis)
- Polyarticular onset and polyarticular disease course
- Extended oligo JIA
- Female
- Rheumatoid Factor positive
- ANA positive
- Persistent Early Morning Stiffness
- Tenosynovitis
- Subcutaneous Nodules
- Rapid involvement of the small joints of the hands and feet with erosions
- Hip involvement
- Higher mean ESR
- Generalised lymphadenopathy

to traditional treatment regimes and are troubled by chronic pain and stiffness, disability, growth retardation, risk of irreversible joint damage in addition to the emotional and psychosocial implications of having a chronic disease. In many cases, methotrexate or alternative disease modifying drugs, are useful in controlling disease, but do not lead to remission, and may have unacceptable adverse effects. Instead of using broad spectrum immunosuppression, it seems sensible to choose a particular molecular target thought to be important in causing or provoking inflammation, and create an antibody or molecule that blocks the action of that target alone (immuno-modulation). In this way, it is hoped that the molecule will work directly at the site of action, with increased efficacy and specificity and fewer adverse effects. However, the target molecules are involved in many important pathways, particularly in host defence, which can potentially lead to adverse effects.

### Immuno-modulation: a novel approach

Inflammation in JIA is complex and involves cellular components of the innate and adaptive immune response, activation of endothelial cells and fibroblasts, and soluble mediators (cytokines, chemokines, complement pathways and coagulation or fibrinolytic pathways). Although cells of the adaptive immune system (T cells and B cells) participate in the disease process, many aspects of arthritis can be attributed to inflammatory mediators. Monocyte derived cytokines appear to be the major mediators of joint damage in children. Cytokines are a large group of polypeptides and small proteins that interact with each other to maintain a dynamic equilibrium in immune and inflammatory responses. An imbalance in pro- and anti-inflammatory cytokines and T helper cells is considered to be important in arthritis and other autoimmune diseases.<sup>14</sup> In patients with systemic onset JIA, serum concentrations of interleukin 1 (IL-1), tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, IL-8, and IL-12 have all been found to be consistently raised.<sup>15-18</sup> Serum concentrations of IL-6 are also raised in children with active polyarticular JIA.<sup>18</sup> IL-12 has been found to be raised in active oligo-articular JIA and decreases quickly on remission of oligo and poly JIA.<sup>18</sup> On synovial fluid analysis, elevated levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-8 are found in children with different sub-types of JIA.<sup>15,19-22</sup>



An increasing understanding of pathophysiology of childhood and adult arthritis, and the realisation that cytokines play a key role, has provided a wide array of targets for therapeutic intervention. In recent years, specific inhibitors of various cytokines have been developed for treatment with promising results. TNF- $\alpha$  and IL-1 are potent inducers of inflammation and act synergistically in inducing joint damage. Thus, if it is possible to block one of these agents, the activity of the cytokine at its site of action can be reduced, with the hope of decreasing joint damage and minimising adverse effects elsewhere.

The term biologics has arisen to describe therapies with biologic properties, including monoclonal antibodies, soluble cytokine receptors and recombinant receptor antagonists. Biologic agents that decrease activity of TNF- $\alpha$  (etanercept, infliximab and adalimumab) or antagonise the IL-1 receptor (anakinra), are currently in use. Other targeted therapies look promising in clinical trials, such as blocking IL-6 with tocilizumab.<sup>23,24</sup> A more recent approach has looked at the construction of fusion proteins that prevent engagement of co-stimulatory molecules required for T cell activation, thereby immunomodulating by targeting early in the immune cascade. Early trials of CTLA4-Ig (abatacept), a selective co-stimulator molecule that binds to CD80 / CD86 ligands on antigen presenting cells, thereby blocking interaction with CD28, are underway in juvenile arthritis, having shown promise in adult rheumatoid arthritis.<sup>25</sup>

### Who needs anti-TNF therapy?

It has become common practice to move directly to anti-TNF therapy for the treatment of arthritis in children who have failed to respond adequately to methotrexate or have been unable to tolerate methotrexate due to adverse effects. Currently, only etanercept is licensed for use in children in the USA, Canada and Europe. In the UK, the National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidelines recommend it for children aged 4-17 years, with active JIA in at least 5 joints, whose condition has not responded adequately to methotrexate, or who have been unable to tolerate methotrexate.<sup>26</sup>

In addition to its use in JIA, etanercept is approved for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. Increasingly, anti-TNF therapy is being used in the treatment of resistant

uveitis secondary to either JIA<sup>27-30</sup> or Behçet's disease when children have failed to respond to standard therapies. However, Infliximab appears to be more effective than etanercept for this indication and there have been reports of uveitis arising during treatment with etanercept.<sup>31,32</sup>

Infliximab is approved as a treatment option in Crohn's disease<sup>33,34</sup> as well as rheumatoid arthritis<sup>35</sup> but not licensed for use in JIA. Anti-TNF therapy appears to be a therapeutic option in children with TRAPS (tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome) and HIDS (hyper immunoglobulin D with periodic fever syndrome)<sup>36-38</sup> although it is not currently licensed for use in this context and further trials are needed. Use of anti-TNF medication is described in granulomatous disease such as sarcoidosis<sup>39,40</sup> as well as in vasculitis.<sup>41,42</sup> In children it has been used with success in Kawasaki disease<sup>41</sup> as well as systemic vasculitis<sup>42</sup> and in adults, in neuro-Behçet's disease,<sup>43,44</sup> Takayasu arteritis<sup>45</sup> and ANCA positive vasculitis.<sup>46</sup> Other reports have described successful use in pyoderma gangrenosum<sup>47</sup> and polymyositis or dermatomyositis<sup>48,49</sup> resistant to standard therapy.

### Which anti-TNF?

There are three anti-TNF preparations currently available, namely etanercept, infliximab and adalimumab. Etanercept is a chimeric fusion molecule of two human soluble p75 TNF receptor molecules fused to an Fc fragment of human IgG, given by subcutaneous injection twice weekly. Infliximab is a chimeric antibody genetically engineered to combine the variable region of murine antibody to TNF $\alpha$  with human IgG1. It is given by infusion every 4-12 weeks, but should be used with concomitant low dose methotrexate in order to minimise antibody formation. Adalimumab is engineered to be indistinguishable in structure and function from naturally occurring human immunoglobulin G1. It is given by subcutaneous injection every alternate week. The low immunogenicity of adalimumab avoids the need for concomitant methotrexate administration.

Differences in efficacy of etanercept, infliximab and adalimumab may be explained by different drug characteristics, binding properties, pharmacokinetic profiles, dosing patterns, or pathophysiology of disease type. Etanercept has proven efficacy in inflammatory arthritis in adults and chil-

dren, but has limited efficacy in Crohn's disease, sarcoid, and Wegener's vasculitis. Because etanercept, but not infliximab, binds  $\alpha$ -lymphotoxin, which has an important role in JIA, immune defence and immune system development, etanercept would theoretically be more effective in this subgroup of patients. In practice, however, infliximab has been found to have similar efficacy to etanercept in adult rheumatoid arthritis, in addition to being beneficial in granulomatous disease. The bolus administration of infliximab leads to greater variability of drug concentration over time, but possibly better tissue penetration at higher peaks.<sup>50</sup> Adalimumab has demonstrated efficacy in rheumatoid arthritis<sup>35</sup> and psoriatic arthritis<sup>51</sup> but full results of randomised trials of its use in other conditions are awaited.

In children with JIA, etanercept is usually the first anti-TNF medication to be given in view of its proven efficacy and the fact it is licensed for children at a dose of 0.4 mg/kg twice weekly in the FDA of the USA and EMEA of the EU. A once weekly regime of etanercept at a dose of 0.8mg/kg is an alternative, approved by the FDA. This regime has been shown in a clinical trial simulation to yield overlapping steady state time concentration profiles as 0.4mg twice weekly, thereby suggesting similar clinical outcomes.<sup>52</sup> High dose etanercept at 0.8mg/kg per dose (up to a maximum of 25mg) has been evaluated in children who had inadequate response to standard dose etanercept. Given at this higher dose, etanercept was found to be safe and well tolerated in polyarticular JIA, but efficacy was limited.<sup>53</sup>

Infliximab is given by an intravenous infusion and may be useful for poor compliance with etanercept or injection site reactions. In JIA, infliximab tends to be used for children that have failed to respond to etanercept or have not been able to tolerate etanercept. Efficacy is probably comparable to etanercept in polyarticular JIA<sup>54</sup> but unfortunately a recent multicentre placebo controlled phase II study has failed to demonstrate a statistically significant difference between infliximab and placebo groups because the number of subjects who could be evaluated was underpowered for the analysis.<sup>55</sup> Other attractive features of infliximab include infrequent administration under the direct supervision of a healthcare professional. Patients, who fail to respond or show a poor response to etanercept, may respond to infliximab, or vice versa in adult rheumatoid arthritis,<sup>56</sup> but this is not proven in JIA.

Preliminary data of adalimumab in polyarticular JIA suggests a similar efficacy to etanercept and infliximab.<sup>57</sup> Its once-fortnightly injections may make it attractive, particularly in adolescents when drug adherence is an issue. At present, adalimumab is indicated for JIA when patients fail to respond to etanercept or are unable to tolerate etanercept. It may be chosen in preference to infliximab when there is concern over antibody formation with infliximab infusions (particularly if patients refuse to take methotrexate in combination), or co-existing uveitis, which may not be controlled by infliximab. For some patients, the choice of subcutaneous injections rather than hospital visits for intravenous infusions may make adalimumab more favourable than infliximab when etanercept fails to control disease. All anti-TNF preparations induce immunogenicity to a greater or lesser extent and all three preparations are more efficacious when used in combination with methotrexate. However, the need for concomitant methotrexate is most important with infliximab. In practice, a significant number of children on anti-TNF medication will refuse methotrexate due to previous adverse effects. This makes the more humanised potential of adalimumab attractive, and use of this third anti-TNF medication may increase with time and greater experience.

### Anti-TNF therapy – evidence of efficacy:

#### Etanercept (Enbrel®)

Studies in adult RA have shown evidence of true disease suppression with prevention of erosions and joint destruction, particularly when used in combination with methotrexate.<sup>58</sup> Paediatric trials have demonstrated impressive short-term efficacy with minimal side effects.<sup>59-61</sup> A combination of etanercept and methotrexate is well tolerated and may enhance efficacy in polyarticular JIA.<sup>62</sup>

In a two-part study, etanercept was tested on 69 patients with active polyarticular JIA, refractory or intolerant of methotrexate. Initially all patients received etanercept at 0.4mg/kg twice weekly for 90 days. 51 patients (74%) achieved the JRA30 definition of improvement. The second part of the study was a randomised, double blind, placebo-controlled trial of etanercept responders. Significantly fewer etanercept patients experienced a disease flare (28%) compared with placebo patients (81%) and the median time to disease flare was signifi-

cantly longer in the etanercept group.<sup>59</sup> Subsequent studies have demonstrated safety and efficacy over a 2-year<sup>60</sup> and 4 year period.<sup>61</sup>

Children with systemic onset JIA can be more challenging to treat and the response to etanercept may not be as good, perhaps due to a unique cytokine profile. One study looked at response to etanercept in 82 children with systemic onset JIA by a retrospective survey of objective data (such as medication dose, presence of joint pain or systemic symptoms, blood test results, active joint count and physician global assessment) at baseline and last visit. With a follow up period of between 3 and 70 months, 46% of children had a good or excellent response to etanercept, with the majority being able to discontinue steroid treatment.<sup>63</sup> Although a proportion of children with SOJIA respond well to anti-TNF therapy, other cytokines, particularly IL-6 and IL-18, have been found to be important in the articular disease and systemic manifestations.<sup>64-69</sup> In view of this, targeted therapy directed against these cytokines may be more beneficial in this sub-group.

Etanercept has demonstrated efficacy in psoriatic arthritis in adults. A placebo controlled trial of 60 patients showed that 87% of patients in the etanercept group met the Psoriatic Arthritis Response Criteria compared to 23% in the placebo group.<sup>70</sup> A further phase III trial of 205 adults with psoriatic arthritis showed an ACR 20 in 59% of patients in the etanercept group compared to 15% in the placebo group.<sup>71</sup> Trials in children with psoriatic JIA are lacking, although there is no reason to suggest that results would not be comparable.

Etanercept has been assessed in several randomised controlled trials in adult ankylosing spondylitis with good effect.<sup>72-74</sup> In particular, the inflammation of the axial skeleton is controlled effectively for the first time by anti-TNF therapy. The paediatric experience of use of anti-TNF therapy for juvenile enthesitis related arthritis (ERA) is mostly limited to case reports and case series, but from these observations, treatment seems to be as effective as it is in adults. One open label pilot trial of etanercept use in 8 children with active ERA, refractory to treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate and other disease modifying drugs, demonstrated significant improvement in joint count, laboratory indices and well-being, sustained over a 2 year period.<sup>75</sup> Radiological remission, sustained over a 2-year period, has been demonstrated in a case report using contrast-enhanced magnetic

resonance imaging (MRI).<sup>76</sup>

Adverse effects of etanercept include injection-site reactions, headaches, minor upper respiratory tract infections, rhinitis, urticarial reactions, abdominal pain, nausea, and vomiting.<sup>59</sup> There is loss of efficacy from 9 months to 1 year in some children when etanercept is used at a dose of 0.4mg/kg. With more long-term use of anti-TNF agents in adults, concerns regarding other possible adverse effects are emerging.<sup>77</sup> Anti-TNF preparations can precipitate ANA and anti-dsDNA antibody formation causing a lupus-like syndrome that disappears on cessation of therapy.<sup>78</sup> There have been reports of increased serious infections, lymphoma and demyelinating disorders in adults after anti-TNF therapy.<sup>79-82</sup> Further long-term surveillance studies are needed in JIA and a Biologics Registry has been established in the UK (<http://www.bspar.org.uk>), Sweden, Germany<sup>31</sup>, France and other European countries for this purpose.

Despite these concerns, anti-TNF treatment appears to be effective in children with resistant JIA with few adverse-effects in practice. Treatment is usually stopped once a child has a 2-year disease free period, but there is a 30% risk of relapse ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).<sup>26</sup>

### **Infliximab (Remicade®)**

A non-randomised, open label study of 24 JIA patients showed that infliximab had equivalent efficacy to etanercept but adverse effects were more common.<sup>54</sup> A more recent international, phase III, multicentre, randomised double blind placebo controlled trial in 122 children with polyarticular JIA demonstrated efficacy of infliximab, but unfortunately, without statistical significance.<sup>55</sup> The drug was used for 14 weeks, followed by a double blind treatment extension for 44 weeks in patients with polyarticular JIA receiving concomitant methotrexate. Two groups of patients received either placebo followed by infliximab at a dose of 6mg/kg with methotrexate, or infliximab at 3mg/kg and methotrexate followed by placebo. Infliximab was generally well tolerated, with a better safety profile at a dose of 6mg/kg rather than 3mg/kg. At lower doses (3mg/kg), infliximab had a 3-fold higher incidence of infusion reactions, as well as a higher occurrence of antibody formation to infliximab and anti-nuclear antibodies.

Infliximab has been used successfully in adult ankylosing spondylitis in several trials, especially for inflammation of the spine and sacro-iliac jo-

ints.<sup>83-85</sup> It has also been shown to be effective in psoriatic arthritis in adults in randomised controlled trials.<sup>86</sup> In childhood, infliximab has been shown to be efficacious in a case report of 2 children with juvenile ERA<sup>87</sup> and 8 children in another study over a 1-year period<sup>88</sup>

Infliximab may also be a useful adjunct to the management of refractory uveitis associated with JIA, and has shown efficacy in several case reports and case series.<sup>27-29</sup> Infliximab appears to have better efficacy than etanercept for JIA associated uveitis.<sup>32</sup>

### **Adalimumab (Humira®)**

Being indistinguishable from naturally occurring IgG, the low immunogenicity of adalimumab avoids the need for concomitant methotrexate administration. It is approved for use in Rheumatoid Arthritis, and trials in JIA are underway. A phase III randomised, double blind placebo controlled trial in adult RA with open label extension has shown good efficacy and safety<sup>89,90</sup> particularly when used in combination with methotrexate.<sup>91</sup> In children, preliminary data from a phase III multicentre randomised placebo controlled trial of 171 patients with polyarticular JIA (aged 4-17 years) demonstrates a rapid beneficial response to treatment, with a reassuring safety profile over a one-year period.<sup>57</sup> At the end of a 16-week open label phase, 83% of patients showed a 30% improvement in disease activity (ACR Ped 30 response), 74% showed a 50% improvement (ACR Ped 50) and 52% showed a 70% improvement (ACR Ped 70). 133 patients entered the double blind phase of the trial. 4% of patients withdrew, but of the remainder, patients receiving adalimumab had significantly fewer disease flares than patients receiving placebo, when used with methotrexate (36.8% vs. 64.9%,  $p=0.015$ ) and without methotrexate (43.3% vs. 71.4%,  $p=0.031$ , primary endpoint). ACR 30, 50 and 70 responses at the end of 48 weeks were significantly better in the adalimumab group compared to placebo. Adalimumab was generally well tolerated with few patients experiencing serious adverse events. Most adverse effects were infections (mostly mild upper respiratory tract infections).<sup>57</sup>

### **What happens when anti-TNF fails? Future options with other biologics:**

#### **Anakinra (Kineret®)**

Anakinra is a recombinant IL-1 receptor antagonist

that has efficacy and safety in rheumatoid arthritis.<sup>92</sup> Further trials are required in JIA, but its short half-life with a need for daily subcutaneous injections may limit use. However, for children with systemic onset JIA who have not responded to standard therapy, anakinra may provide a welcome therapy. Deregulated IL-1 production plays a critical role in systemic onset JIA, and early studies show that children with resistant systemic onset JIA can respond to anakinra.<sup>93</sup> Seven out of nine (77%) patients in one small study showed a good response to IL-1 blockade.<sup>93</sup> However, a recent French report suggests that less than 50% of systemic JIA responded well to anakinra in their cohort<sup>94</sup>. Results in polyarticular JIA may not be particularly favourable, with preliminary results from an open label portion of a trial showing 58% of children demonstrating clinical improvement based on JIA 30% core set criteria.<sup>95</sup>

#### **Tocilizumab (MRA, Actemra®, anti-IL6 monoclonal antibody)**

Use of Recombinant IL-6 monoclonal receptor antibody (MRA / tocilizumab) shows promise in adult RA with significant improvement in clinical and laboratory features.<sup>96</sup> High levels of IL-6 seem to play an important part in the pathogenesis and maintenance of systemic onset JIA<sup>23</sup> and early use of tocilizumab has shown great promise in resistant cases. An open label single-dose Phase 2 trial in the UK and France in 18 children with severe, refractory systemic onset JIA showed a 30% improvement in 11 out of 18 (61%) patients, observed for up to 8 weeks.<sup>24</sup> An open label ascending dose study in Japan of 11 children with refractory systemic onset JIA evaluated fortnightly doses of Tocilizumab. Disease activity (febrile episodes, active arthritis, functional assessment scores and acute phase reactants) rapidly reduced in 10/11 (91%) patients.<sup>97</sup> A more recent Japanese Phase III double blind study demonstrates a rapid and substantial improvement in children with JIA, with 51 out of 56 (91%) achieving a JIA core set of 30% improvement by 6 weeks, and consistent improvement during a randomised double-blind period. The drug was well tolerated by most children, with the most common adverse event experienced being infection.<sup>98</sup> A multicentre Phase III double-blind placebo controlled study is being planned.

#### **Rituximab (Mabthera®, anti-CD20)**

Arthritis is considered to be predominantly a T cell

mediated disease, but removal of autoreactive B cells may suppress antigen presentation to T cells and modify the immune response. Rituximab is an anti-CD20 antibody that has been found to be effective in adult rheumatoid arthritis when used in combination with cyclophosphamide or with methotrexate in randomised placebo controlled trials.<sup>99,100</sup> Trials in JIA are awaited.

## Conclusions

Over time, with continued research, a greater understanding of the role of cytokines and cytokine genotypes in sub-groups of JIA will allow for improved targeting according to disease type or genetic make up. At present, biologic therapies are indicated when conventional therapies (such as methotrexate) have failed to control disease or cannot be tolerated. The high cost of biologic therapies remains a barrier, but needs to be viewed within the context of minimising or preventing long-term disability with significant life-long cost savings. Meanwhile, work continues with the concept of moving from laboratory bench to clinical practice and back to bench for continued laboratory development and refinement. The management of JIA has changed enormously in the last 10 years, and with continued work, the prognosis for children with JIA looks favourable.

## Correspondence to

Liza McCann, Consultant Paediatric Rheumatologist,  
Royal Liverpool Children's Hospital, Eaton Road,  
Liverpool L12 2AP  
Tel. +44 (0) 151 252 5153  
Fax. +44(0) 151 252 5928  
E-mail: liza.mccann@rlc.nhs.uk

## References

- McCann LJ, Wedderburn LR, Hasson H. Best Practice: Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arch Dis Child* 2006; 91: ep29 - ep36.
- Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1428-1435.
- Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989-1999.
- Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1440-1443.
- Packham JC, Hall MA, Pimm TJ. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors for mood and pain. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1444-1449.
- Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum* 2003;48:767-775.
- Flato B, Aasland A, Vinje O, Forre O. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:366-375.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906-914.
- Minden K, Kiessling U, Listing J et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2256-2263.
- van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699-707.
- Takei S, Imanaka H, Shigemori M et al. Incidence and factors relating to remission in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). [abstract] *Arthritis Rheum* 1998;41:suppl 9:S49.
- Schneider R, Lang BA, Reilly BJ et al. Prognostic indicators of joint destruction in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992;120:200-205.
- Modesto C, Woo P, Garcia-Consuegra J et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:211-227.
- Woo P. Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:452-457.
- De Benedetti F, Pignatti P, Gerloni V et al. Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24: 1403-1409.
- Mangge H, Kenzian H, Gallistl S et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* 1995;38:211-220.
- Mangge H, Schauenstein K. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Cytokine* 1998;10:471-480.
- Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, Bingol G, Antmen B. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2001;20:30-35.
- Saxena N, Aggarwal A, Misra R. Elevated concentrations of monocyte derived cytokines in synovial fluid of children with enthesitis related arthritis and polyarticular types of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1349-1353.
- Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-

- cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 1998;17:288-292.
21. Lepore L, Pennesi M, Saletta S et al. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:561-565.
  22. Madson KL, Moore TL, Lawrence JM 3rd, Osborn TG. Cytokine levels in serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:2359-2363.
  23. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kurosawa R, Mori M. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;28:231-238.
  24. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1281-R1288.
  25. <http://www.clinicaltrials.gov>. BMS-188667 in children and adolescents with Juvenile Rheumatoid Arthritis. NCT00095173.
  26. <http://www.nice.org.uk>. TA35 Arthritis (juvenile idiopathic) - etanercept: Guidance. 22nd March 2002.
  27. Franzco JCR, Franzco MT, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33: 461-468.
  28. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006;113:864.e1-2. Epub 2006 Mar 20.
  29. Mangge H, Heinzl B, Grubbauer HM, El-Shabrawi Y, Schauenstein K. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Rheumatol Int* 2003;23:258-261.
  30. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:533-536.
  31. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638-1644.
  32. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 26; [Epub ahead of print]
  33. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003574. Review.
  34. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006;64:219-229.
  35. Chen YF, Jobanputra P, Barton P et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10:1-248.
  36. McCann LJ, Hasson N, Woo P. Favourable preliminary results for the use of anti-TNF therapy in the treatment of periodic fever syndromes, TRAPS and HIDS: experience in 7 children. *Clin Exp Rheum* 2005; 23: S-54 [abstract].
  37. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48:2645-2651.
  38. Arostegui JI, Solis P, Aldea A et al. Etanercept plus colchicine treatment in a child with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome abolishes auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response. *Eur J Pediatr* 2005;164:13-16.
  39. Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003;30:1864-1867.
  40. Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, Knox KS. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest* 2003;124:2028-2031.
  41. Burns JC, Mason WH, Hauger SB et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005;146:662-667.
  42. de Kort SW, van Rossum MA, ten Cate R. Infliximab in a child with therapy-resistant systemic vasculitis. *Clin Rheumatol* 2006;25:769-771.
  43. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behcet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-183.
  44. Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, Chizzolini C. Efficacy of TNF {alpha} blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behcet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1733-1735.
  45. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-2304.
  46. Feldmann M, Pusey CD. Is there a role for TNF-alpha in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis? Lessons from other chronic inflammatory diseases. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1243-1252.
  47. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-509.
  48. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1233-1236.
  49. Dold S, Justiniano ME, Marquez J, Espinoza LR. Treatment of early and refractory dermatomyositis with infliximab: a report of two cases. *Clin Rheumatol*

- 2006 May 31; [Epub ahead of print]
50. Haraoui B. Differentiating the efficacy of tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol Suppl.* 2005;74:3-7.
  51. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint- and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: Patient- reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2006 Dec 20; [Epub ahead of print]
  52. Yim DS, Zhou H, Buckwalter M, Nestorov I, Peck CC, Lee H. Population pharmacokinetic analysis and simulation of the time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2005;45:246-256.
  53. Takei S, Groh D, Bernstein B, Shaham B, Gallagher K, Reiff A. Safety and efficacy of high dose etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1677-1680.
  54. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-247.
  55. <http://www.clinicaltrials.gov>. A Safety and Efficacy Study for Infliximab (Remicade) in Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis. NCT00036374.
  56. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1195-1198.
  57. Lovell DJ, Ruperto N, Jung L et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): 48-week results. *Arthritis Rheum* 2006, 54 (suppl) S303 [abstract].
  58. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al. The therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-681.
  59. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000;342:763-769.
  60. Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. *Ann Rheum Dis* 2002;61:171-173.
  61. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1987-1994.
  62. Schmeling H, Mathony K, John V, Keysser G, Burdach S, Horneff G. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:410-412.
  63. Kimura Y, Pinho P, Walco G et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:935-942.
  64. de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1158-1163.
  65. Pignatti P, Vivarelli M, Meazza C, Rizzolo MG, Martini A, De Benedetti F. Abnormal regulation of interleukin 6 in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1670-1676.
  66. De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol* 1998;25:203-207.
  67. Fishman D, Faulds G, Jeffery R et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369-1376.
  68. Rooney M, Varsani H, Martin K, Lombard PR, Dayer JM, Woo P. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:432-438.
  69. Kawashima M, Yamamura M, Tanai M et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:550-560.
  70. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-390.
  71. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-2272.
  72. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-1356.
  73. Brandt J, Khariouzov A, Listing J et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-1675.
  74. Calin A, Dijkmans BA, Emery P et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-1600.
  75. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2055-2061.
  76. Tse SM, Laxer RM, Babyn PS, Doria AS. Radiologic Improvement of juvenile idiopathic arthritis-enthesitis-related arthritis following anti-tumor necrosis factor-alpha blockade with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:1186-1188.
  77. Imperato AK, Smiles S, Abramson SB. Long-term risks associated with biologic response modifiers

- used in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:199-205.
78. Debandt M, Vittecoq O, Descamps V, Le Loet X, Meyer O. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol*. 2003;22:56-61.
  79. Phillips K, Husni ME, Karlson EW, Coblyn JS. Experience with etanercept in an academic medical center: are infection rates increased? *Arthritis Rheum* 2002;47:17-21.
  80. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-2869.
  81. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-3158.
  82. Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, Braun MM. Infectious complications of biologic treatments of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:179-184.
  83. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol* 2002;29:118-122.
  84. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-1193.
  85. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-765.
  86. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-1236.
  87. Schmeling H, Horneff G. Infliximab in two patients with juvenile ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2004;24:173-176.
  88. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005;52:2103-2108.
  89. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508-516.
  90. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889-894.
  91. Heiberg MS, Rodevand E, Mikkelsen K et al. Adalimumab and methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: results from a 6-month longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1379-1383.
  92. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-2204.
  93. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-1486.
  94. Quartier P, Lequerre T, Rosellini D et al. Anakinra in systemic onset juvenile arthritis and adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:suppl 11, S107 [abstract].
  95. Reiff A. The use of anakinra in juvenile arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:434-440.
  96. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:3143-3150.
  97. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:818-825.
  98. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Takei S, Kawano Y et al. Rapid improvement in signs and symptoms associated with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) by interleukin 6 blockade - results from a tocilizumab sJIA phase III clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006;54[suppl]:S327.[abstract]
  99. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
  100. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2004;350:2572-2581.





CAPILLAROSCOPIC PATTERNS  
IN RHEUMATIC DISEASES

Sara Cortes  
Maurizio Cutolo

Instituto Português de Reumatologia, Lisboa  
Research Laboratory and Division of Rheumatology, University of Genova

---

## ABSTRACT

---

Nailfold capillaroscopy (NVC) is a simple, non-invasive, inexpensive and useful method for the analysis of microvascular abnormalities found in several rheumatic disorders. The well-known Raynaud's phenomenon is a clinical condition that should promptly lead to a microvascular analysis, in order to distinguish its primary form (functional, not disease associated) from the secondary Raynaud's phenomenon (disease associated). NVC has an exceptional predictive value in this early distinction, and this may be the best advantage this technique can offer.

Microvascular damage is a typical feature of Systemic Sclerosis (SSc) and more than 95% of the patients present architectural disorganization, giant capillaries, haemorrhages, loss of capillaries, avascular areas and neovascularization, as main microvascular abnormalities. These sequential capillaroscopic changes characterize the «scleroderma pattern» and reflect the SSc microangiopathy. In dermatomyositis and undifferentiated connective tissue disease the capillaroscopic aspects are generally named as «scleroderma-like pattern». Capillaroscopy changes have also been found in other systemic rheumatic diseases such as Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome and Sjögren's Syndrome, further epidemiological and clinical studies are needed to better characterize and standardize nailfold capillaroscopy patterns in these disorders.

**Keywords:** Capillaroscopy; Raynaud's Phenomenon; Systemic Sclerosis; Microangiopathy.

---

---

## RESUMO

---

A capilaroscopia do leito ungueal é um método simples, não-invasivo, económico e muito útil para estudo das alterações da microcirculação encontradas em várias doenças reumáticas. A presença do fenómeno de Raynaud deve conduzir a uma avaliação imediata da microcirculação para distinguir a sua forma primária (funcional, não associada a doença) da forma secundária (associada a outra patologia). Uma das grandes vantagens da capilaroscopia do leito ungueal é o seu excepcional valor predictivo na distinção precoce destas duas formas.

As lesões microvasculares ocorrem tipicamente na esclerose sistémica e mais de 95% dos doentes apresenta desorganização da arquitectura dos capilares, megacapilares, hemorragias, perda de capilares, áreas avasculares e neovascularização como alterações mais frequentemente encontradas. Estas alterações sequenciais caracterizam o «padrão de esclerodermia» e reflectem a microangiopatia da esclerose sistémica. Na dermatomiosite e na doença indiferenciada do tecido conjuntivo os aspectos capilaroscópicos são denominados genericamente como «padrão esclerodermia-like». As alterações capilaroscópicas também têm sido encontradas noutras doenças reumáticas sistémicas como o lúpus eritematoso sistémico, a síndrome dos anticorpos antifosfolípidos e a síndrome de Sjögren, mas são necessários mais estudos clínicos e epidemiológicos para melhor caracterizar padrões capilaroscópicos nestas patologias.

**Palavras-Chave:** Capilaroscopia; Fenómeno de Raynaud; Esclerose Sistémica; Microangiopatia.

---

## CAPILLAROSCOPIC PATTERNS IN RHEUMATIC DISEASES

Sara Cortes\*, Maurizio Cutolo\*\*

### Introduction and historical review

The story of the capillaroscopy «started» from the observations of an Italian physician, Giovanni Rastori (1766-1837), who described the close relationship between conjunctival inflammation and the presence of an «inextricable knot of capillary loops» by a magnifying glass.

During the beginning of the 20th century Brown and O'Leary used the capillaroscopic analysis to show in detail the abnormalities that characterize involvement of the microvasculature during Raynaud's phenomenon (RP) in Systemic Sclerosis (SSc).<sup>1</sup> In 1973 Hildegard Maricq and Carwyle LeRoy published the first paper in Arthritis & Rheumatism describing the specific capillaroscopic patterns in SSc, as well as the modification of the capillary blood flow during cold exposure both in primary and secondary RP.<sup>2,3</sup> In the 21st century, Cutolo *et al.* defined three major nailfold videocapillaroscopy (NVC) patterns for SSc, which reflect the progression of the microvascular abnormalities in this condition: «early», «active» and «late» patterns.<sup>4</sup> NVC represents the best method to analyze microvascular abnormalities in rheumatic diseases. In normal conditions, the microvascular pattern is characterized by a regular array of microvessels with large intra/inter-individual variability. However, absolute absence of capillary loss and giant capillaries is expected in normal pattern.

### How to perform a capillaroscopy

The observation of the capillary bed is usually made at nailfold, because here capillaries run parallel to the skin surface, whereas in other areas they are perpendicular to skin surface. The room temperature should be constant, between 20-22°C, and the

patient should be kept inside for at least 15 minutes before the exam. All ten fingers should be examined, except those affected by recent local trauma. The observation is more accurate in the fourth and fifth fingers due to the greater skin transparency in these fingers. A drop of immersion oil is placed at nailfold of each finger before observation, in order to improve image resolution.

NVC is a simple, non-invasive, cheap and useful tool for the study of microvasculature, and in clinical practice it is usually performed through an incident light microscope. More recently, the videocapillaroscopic systems have demonstrated to be a sophisticated method of microvascular analysis, which can also detect blood flow in the microvessels.

### Capillaroscopy: when to perform?

RP is the hallmark of microvascular involvement in several rheumatic diseases, and it is particularly important in SSc (Figure 1). The occurrence of this phenomenon should promptly lead to a microvascular analysis through capillaroscopic examination. Several criteria are helpful in distinguishing primary RP (functional, not disease associated)



Figure 1. The Raynaud's phenomenon.

\*Instituto Português de Reumatologia, Lisboa

\*\*Research Laboratory and Division of Rheumatology, University of Genova

from secondary RP (disease associated):<sup>5</sup>

### Primary RP

- Symmetric attacks
- Absence of tissue ulceration, necrosis or gangrene
- Absence of serum antinuclear antibodies
- Normal erythrocyte sedimentation rate (ESR)
- Normal aspect of nailfold capillaries

### Secondary RP

- Age of onset above 30 years
- Intense, symmetrical, painful and/or associated with ischemic skin lesions
- Presence of specific autoantibodies
- Clinical features suggestive of connective tissue disease
- Evidence of microvascular alterations in capillaroscopic examination

The mean age of onset of primary RP is 14 years, with 27% beginning at 40 or later.<sup>6</sup> In a meta-analysis of 10 articles<sup>7</sup> about 10% of people suffering from RP who sought medical help developed a connective tissue disease (CTD) (n=639). These data suggest that it is essential to identify the patients at significant risk of developing a CTD from the wide population with RP. One of the best advantages that rheumatologists can have with NVC is its high negative predictive value for CTD (>90%) in subjects with RP. On the other hand, its positive predictive value is only about 50%, but this is higher than any other single screening test.<sup>8</sup>

Approximately 15 to 20% of individuals with RP who have microcirculatory alterations (assessed by NVC) and/or autoantibodies will develop a connective tissue disease within two years (not meeting criteria at baseline).<sup>9</sup>

### The normal aspect of the capillary bed

Nailfold's capillaries in the healthy subject usually show a regular architecture, uniform shape, distribution and diameter, and most of them show a hairpin or U shaped aspect (Figure 2). An early morphological feature of SSc's microangiopathy is a striking modification of the normal capillary architecture, which can be seen in capillaroscopy. The early microvascular alterations in patients with recent onset of RP may be patchy, unilateral or even in a single finger, and that is why all the fingers should be examined.



**Figure 2.** The nailfold's capillaries in the healthy subject usually show a regular architecture, uniform shape, distribution and diameter, and most of them show a hairpin or U shaped aspect. (magnification 200x)

### Capillaroscopy patterns: the scleroderma pattern

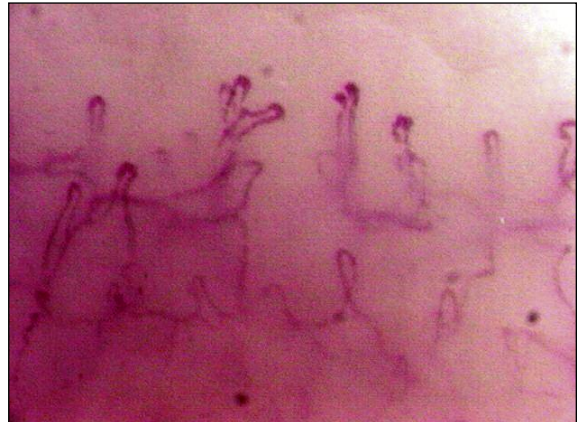
Microangiopathy, which is an important feature of SSc, is characterized by a sequence of events occurring in the microvessels, that can be easily assessed by nailfold capillaroscopic examination, or even better by videocapillaroscopic examination: this technique is safe, non invasive and has both diagnostic and prognostic value in the presence of RP.<sup>10,11</sup>

Previous capillaroscopy studies have graded and classified microvascular damage in SSc into two major capillaroscopy scleroderma patterns, namely the «active» (presence of definite loss of capillaries – moderate or extensive) and the «slow» (capillary telangiectasias and/or extremely enlarged nailfold capillaries with no or minimal loss of capillaries) patterns.<sup>12</sup>

Recently, the scleroderma microangiopathy has been reclassified into three major patterns: «early», «active» and «late» pattern.<sup>4</sup> The «early» scleroderma NVC pattern is characterized by relatively well-preserved capillary distribution, few enlarged/giant capillaries, few capillary haemorrhages and no evident loss of capillaries (Figure 3). Frequent giant capillaries, frequent haemorrhages, mild disorganization of the capillary architecture, moderate loss of capillaries, absent or mild ramified capillaries characterizes the «active» pattern (Figure 4). In the «late» pattern severe loss of capillaries with extensive avascular areas, together with disor-



**Figure 3.** The «early» scleroderma NVC pattern characterized by a relatively well-preserved capillary distribution, few enlarged/giant capillaries, few capillary haemorrhages, no evident loss of capillaries (magnification 200x)



**Figure 5.** In the «late» pattern severe loss of capillaries with extensive avascular areas, disorganization of the normal capillary array, ramified/bushy capillaries are commonly found, as well as irregular capillary enlargement and few or absent giant capillaries or haemorrhages (magnification 200x)



**Figure 4.** The «active» pattern characterized by frequent giant capillaries, frequent haemorrhages, mild disorganization of the capillary architecture, moderate loss of capillaries, absent or mild ramified capillaries (magnification 200x)



**Figure 6.** The hallmark of the scleroderma pattern is the presence of megacapillaries (magnification 200x)

ganization of the normal capillary array, ramified/ /bushy capillaries are commonly found, as well as irregular capillary enlargement and few or absent giant capillaries or haemorrhages (Figure 5).

This classification stresses the sequential process of SSc microangiopathy, beginning with a predominantly microvascular damage which progresses into a fibrotic phase with loss of capillaries and aspects of neovascularization in latter stages. There is progressive and significant increase of the latter microvascular abnormalities during SSc, and the three NVC patterns were found to correlate with both RP and SSc duration, reflecting at least,

the possible evolution of the disease process.<sup>4</sup>

The NVC patterns have been correlated with different clinical features of the disease, thus playing an important part in the overall study of the disease.<sup>13,14</sup> Recently, the relationship between specific autoantibodies and the patterns of microcirculatory damage in patients with SSc (limited cutaneous and diffuse cutaneous forms) was investigated: the positivity for Scl 70 antibody was more commonly found in patients exhibiting «active» and «late» NVC patterns, than in the «early» pattern patients. However, no significant correlation was found between Scl 70 presence and both RP and disease duration.<sup>15</sup>



### Capillaroscopic patterns and rheumatic diseases

The hallmark of the scleroderma pattern is the presence of megacapillaries (Figure 6) and decreased capillary density. In a large recent study, 186 patients with secondary RP (65 with undifferentiated connective tissue disease (UCTD), 47 with systemic lupus erythematosus (SLE), 26 with dermatomyositis, 14 with rheumatoid arthritis (RA), 7 with primary Sjögren's syndrome (SS) and 102 with SSc) were investigated.<sup>16</sup> A scleroderma pattern was found in 14 of 16 patients diffuse cutaneous SSc (87,5%), and in 53 of 86 patients with limited cutaneous form of SSc (61,6%). A scleroderma pattern was identified in 13,8% of UCTD, 8,5% of the SLE and 26,4% of the patients with dermatomyositis. None of the patients with RA or primary SS had this capillaroscopic pattern.

In conclusion, the scleroderma pattern is often

present in dermatomyositis, and can occasionally be found in patients with RP and UCTD, and therefore, NVC helps in the early selection of patients more prone to develop scleroderma spectrum disorders.

### Dermatomyositis

A well defined pattern has been described in patients with dermatomyositis,<sup>17</sup> and it includes two or more of the following findings in, at least, 2 nail-folds: enlargement of capillary loops, loss of capillaries, disorganization of the normal distribution of capillaries, «budding» («bushy») capillaries (seen in Figure 7), twisted enlarged capillaries, and capillary haemorrhages (seen in Figure 8).<sup>18</sup> This pattern is often associated with scleroderma pattern and is also called «scleroderma-like pattern».

### SLE

The microvascular alterations found in SLE include morphological changes in capillary loops, venular visibility and sludging of blood with variability of capillary loop length (Figure 9).<sup>19</sup> One hundred patients with SLE were evaluated in a recent study.<sup>20</sup> In this study, both the presence of altered NVC was associated with the presence of RP ( $p<0,001$ ) or anti U1 RNP antibodies ( $p<0,01$ ), and also with the simultaneous presence of RP and U1 RNP antibodies ( $p<0,001$ ). These authors also found a negative association between the presence of anticardiolipin antibodies and scleroderma pattern ( $p<0,05$ ). Therefore, this study demonstrates a strong association between capillaroscopic



**Figure 7.** «Budding» («bushy») capillaries related to the neovascularization (magnification 200x)



**Figure 8.** Capillary microhemorrhages (magnification 200x)



**Figure 9.** Microvascular alterations found in SLE include morphological changes in capillary loops, venular visibility and sludging of blood with variability of capillary loop length (magnification 200x)

abnormalities and either U1 RNP antibodies or RP in SLE patients.

A recent retrospective study<sup>21</sup> in patients with SLE (n=123) analysed NVC alterations and possible association with clinical features and laboratory parameters: 35,8% of the patients showed major capillary abnormalities but no specific pattern was noted. Also, there was no association between the presence of anticardiolipin antibodies and microvascular changes. However, there was a significant correlation between SLEDAI index and the severity of capillary abnormalities ( $p<0,0001$ ). It was also found that pathologic capillary abnormalities were increased in the presence of anti U1-RNP antibodies ( $p<0,05$ ). These data suggest that NVC examination could be useful in identifying the more severe forms of the disease.

### Sjögren's Syndrome

Microvascular abnormalities have been reported in primary SS.<sup>22</sup> In a recent controlled study, 40 patients with primary SS (16 with RP, 14 without RP and 10 with anti-centromere antibodies (ACA)), 20 with scleroderma (disease control group) and 40 healthy controls were evaluated. Patients with SS and RP showed a higher frequency of microvascular abnormalities than those without RP. 80% of the patients with ACA showed scleroderma-type findings. Thus, nailfold capillaroscopy can be used to easily assess the microvascular changes in SS patients, especially in those with RP and those with ACA.<sup>23</sup>

### Antiphospholipid Syndrome

Microcirculatory changes were recently described in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS). In a recent study,<sup>24</sup> the percentage of subjects with morphological microvascular alterations (mainly tortuosities) was 78%, compared to 21% of healthy controls. Capillary diameter was found to be significantly smaller in PAPS patients than in controls, although no difference was found in capillary density or blood flow velocity. Another study reported the presence of symmetrical microhemorrhages at NVC analysis, and these alterations were found to be particularly significant in patients with both IgG and IgM anticardiolipin antibodies (Figure 10).<sup>25</sup> The thrombotic manifestations in APS have also been related to marked microcirculatory damage, confirming the pattern (symmetrical microhemorrhages).<sup>19</sup>

In summary, NVC is a safe, inexpensive and use-



**Figure 10.** Symmetrical microhemorrhages at capillaroscopic analysis are found particularly significant in patients with both IgG and IgM anticardiolipin antibodies (magnification 200x)

ful technique for microvascular analysis in rheumatic diseases and has a highly negative predictive value in the evaluation of patients presenting with RP.<sup>26</sup> Its value is unquestionable in the assessment of SSc microangiopathy. In SLE minor microcirculatory alterations have been reported but the scleroderma pattern seems to be associated with the presence of RP and U1 RNP antibodies, as mentioned above. In dermatomyositis a scleroderma-like pattern has been well defined and in SS scleroderma-like findings have been associated with the presence of ACA. In PAPS microcirculatory changes (mainly tortuosities) are common and symmetrical haemorrhages have been reported specially in patients with anticardiolipin antibodies and thrombotic manifestations.

Further studies in this area are needed to better characterize NVC patterns in rheumatic diseases. NVC opens a window to the systemic microvascular damage that occurs in certain rheumatic diseases and plays an important role in the diagnosis and prognosis of SSc.

### Acknowledgements

We would like to thank Dr. Alberto Sulli and Dr. Carmen Pizzorni for providing the pictures.

### Correspondence to:

Sara Cortes  
Instituto Português de Reumatologia  
Rua da Beneficência nº 7, 1050-034 Lisboa  
E-mail: saraforcortes@gmail.com

Maurizio Cutolo  
Research Laboratory and Division of Rheumatology,  
University of Genova  
Viale Benedetto XV, 6 Genova  
E-mail: mcutolo@unige.it

## References

1. Brown GE, O'Leary PA. Skin capillaries in scleroderma. *Arch Intern Med* 1925;36:73-88.
2. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by widefield microscopy. *Arthritis Rheum* 1973;16:619-628.
3. Maricq HR, Downey JA, LeRoy EC. Standstill nailfold capillary blood flow during cooling in scleroderma and Raynaud's syndrome. *Blood Vessels* 1976;13:338-349.
4. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27:155-160.
5. Le Roy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485-488.
6. Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, De Faucal P. Primary Raynaud's phenomenon: age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology* 1994; 45:677-686.
7. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud's phenomenon. *Arch Intern Med* 1998; 158:595-600.
8. Luggen M, Belhorn L, Evans T, Fitzgerald O, Spencer Green G. The evolution of Raynaud's phenomenon: a longterm prospective study. *J Rheum* 1995; 22:2226-2232.
9. Zuffery P, Depairon M, Chamot AM, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities: a six-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 1992;11:536-541.
10. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:75-91.
11. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F et al. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994; 45:37-42.
12. Maricq HR, Le Roy EC, D'Angelo WA et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23:183-189.
13. Nobili F, Cutolo M, Sulli A et al. Impaired quantitative cerebral blood flow in scleroderma patients. *J Neurol Sci* 1997;152:63-71.
14. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R et al. and angiogenic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res* 2002;4:R11.
15. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:719-726.
16. Nagy Z, Czirjak L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:62-68.
17. Klyszcz T, Bogenschutz O, Junger M, Rassner G. Microangiopathic changes and functional disorders of nail fold capillaries in dermatomyositis. *Hautarzt.* 1996;47:289-293.
18. Bergman R, Sharony L, Schapira D et al. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol.* 2003;139:1027-1030.
19. Candela M, Pansoni A, De Carolis ST et al. Nailfold capillary microscopy in patients with antiphospholipid syndrome. *Recenti Prog Med* 1998;89:444-449.
20. Furtado RN, Pucinelli ML, Cristo VV et al. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus* 2002;11:35-41.
21. Ingegnoli F, Zeni S, Meani L et al. Evaluation of nailfold videocapillaroscopic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheum* 2005; 11:295-298.
22. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities in Sjogren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:826-830.
23. Capobianco KG, Xavier RM, Bredemeier M, Restelli VG, Brenol JC. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjogren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:789-794.
24. Vaz JL, Dancour MA, Bottino DA, Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:1025-1027.
25. Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Nailfold videocapillaroscopic abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2000;27:1574-1576.
26. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 4:iv43-iv46.





CONSENSOS PARA A UTILIZAÇÃO  
DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA  
ARTRITE REUMATÓIDE - ACTUALIZAÇÃO  
DE DEZEMBRO DE 2006

Grupo de Estudos de Artrite  
Reumatóide (GEAR) da Sociedade  
Portuguesa de Reumatologia (SPR)

---

## RESUMO

---

Os autores apresentam a actualização dos Consensos sobre a utilização de terapêutica biológica na artrite reumatóide (AR), elaborados por um grupo de trabalho da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Nestas normas nacionais são discutidos os critérios para início e manutenção de terapêutica biológica, contra-indicações para a sua utilização e actuação se o doente for não respondedor. Para início de terapêutica biológica os doentes com AR devem ter um *disease activity score 28* (DAS 28) superior a 3,2, após pelo menos 3 meses de tratamento com metotrexato (MTX) na dose de 20mg/semana, ou, na impossibilidade de tratamento com MTX nesta dose, após 6 meses de outro fármaco modificador da doença convencional ou associação terapêutica. É previsto também o início de terapêutica biológica em doentes que, sob estas terapêuticas, apresentem um DAS28 entre 2,6 e 3,2 e tenham uma significativa degradação funcional ou radiológica. A monitorização deve ser efectuada trimestralmente. São considerados critérios de resposta após os primeiros 3 meses de terapêutica a verificação de uma redução do DAS28 superior a 0,6. A partir dos 6 meses de terapêutica considera-se a existência de resposta clínica se os doentes com um DAS28 inicial superior a 5,1, tiverem uma redução do DAS28 para níveis inferiores a 4 ou, se os doentes com um DAS28 inicial inferior a 5,1, apresentarem uma redução para menos de 2,6 ou entre 2,6 e 3,2, desde que não ocorra degradação funcional ou radiológica significativa. Nos doentes considerados não respondedores o Reumatologista assistente poderá optar por mudar para um segundo antagonista do factor de necrose tumoral alfa ou para rituximab.

**Palavras-Chave:** Terapêutica Biológica; Terapêutica Anti-TNF- $\alpha$ ; Artrite Reumatóide; Portugal.

---

---

## ABSTRACT

---

The authors present the revised version of the Portuguese Society of Rheumatology (SPR) guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) with biological therapies. In these guidelines the criteria for introduction and maintenance of biological therapies were discussed as well as the contra-indications and procedures in case of non-responders. Biological treatment is indicated in RA patients with a *disease activity score 28* (DAS 28) superior to 3,2 despite treatment with 20mg/week of methotrexate (MTX) for at least 3 months or, if such treatment is not possible, refractory to 6 months of other conventional disease modifying drug or combination therapy. It is also considered the hypothesis of starting a biological treatment in RA patients treated by the previous regimes with a DAS28 score between 2,6 and 3,2 and a significant functional or radiological worsening. The follow-up should be performed each 3 months. The response criteria, at the end of the first 3 months of treatment, is a decrease of 0,6 in the DAS28 score. After 6 months of treatment response criteria is defined as follows: for those with an initial DAS28 score superior to 5,1, a reduction of the DAS28 score below 4 is required; for those with an initial DAS28 score inferior to 5,1, a reduction of the DAS28 score below 2,6 or between 2,6 and 3,2 without a significant functional or radiological worsening is required. Non-responders, in accordance to the Rheumatologist's clinical opinion, should try a switch to other tumour necrosis factor alpha antagonist or to rituximab.

**Keywords:** Biological Therapies; Anti-TNF- $\alpha$  Treatment; Rheumatoid Arthritis; Portugal.

---

## CONSENSOS PARA A UTILIZAÇÃO DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATÓIDE - ACTUALIZAÇÃO DE DEZEMBRO DE 2006

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR)

Em 2003, o Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) publicou na Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) a primeira versão dos Consensos para a utilização de terapêutica biológica na artrite reumatóide (AR). Com a publicação de novos dados sobre estes fármacos e a maior experiência na sua utilização impunha-se a revisão desses consensos. Neste número da ARP publica-se a actualização de Dezembro de 2006 destes consensos.

O acompanhamento dos doentes com AR em Portugal é feito de acordo com um modelo de seguimento aceite a nível nacional por todos os especialistas em Reumatologia. O modelo adoptado baseia-se na utilização sistemática de uma ficha de seguimento do doente com AR, que inclui um conjunto de variáveis aprovadas pelo GEAR e por todos os Directores de Serviço do país e que segue em linhas gerais um modelo previamente publicado (PMAR)<sup>1</sup>.

Os critérios utilizados nestes consensos são baseados na utilização padronizada de instrumentos de avaliação validados: o *disease activity score 28* (DAS 28)<sup>2,3</sup>, o *health assessment questionnaire* (HAQ)<sup>4</sup> e a avaliação radiológica pelo *score* de Sharp modificado por van der Heijde<sup>5</sup>. Embora estas recomendações contenham muitos conceitos originais a sua estruturação geral segue a linha de outras recomendações internacionais<sup>6</sup>.

### Consensos para utilização de terapêuticas biológicas nos doentes com AR

Os consensos visam a criação de normas nacionais sobre a utilização das terapêuticas biológicas na AR, aprovadas pelos reumatologistas da SPR.

Os consensos têm como objectivos:

- melhorar a qualidade da prática médica nesta área da Reumatologia;
- garantir uma utilização racional das terapêuticas biológicas aprovadas para o uso em doentes com

AR (infliximab e anakinra em associação ao metotrexato (MTX), adalimumab e etanercept em associação ao MTX ou em monoterapia e rituximab nos doentes não respondedores a fármacos antagonistas do factor de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ )), evitando o seu uso fora das circunstâncias em que demonstraram eficácia e boa relação custo-efectividade.

### Seleção de doentes para tratamento com terapêuticas biológicas em Portugal

Podem ser candidatos a terapêuticas biológicas os doentes com falência terapêutica a fármacos modificadores da doença (DMARDs) convencionais. Define-se «falência terapêutica» quando um doente tratado com DMARDs convencionais, durante o período de tempo considerado adequado nestes consensos, se encontrar numa das seguintes situações:

- DAS > 3,2 ou
- 2,6 < DAS < 3,2 e
  - agravamento do HAQ > 0,22 (6/6M)<sup>7</sup> ou
  - agravamento RX: Larsen > 6 / Sharp > 5 (12/12M)<sup>8</sup>

Em todos os doentes seleccionados para iniciar terapêutica biológica deve ser sempre preenchida a ficha de seguimento do doente com AR. Esta ficha de seguimento é também o instrumento de avaliação que será usado na monitorização da eficácia terapêutica dos fármacos biológicos e servirá de suporte para a manutenção da base de dados da SPR dos doentes com AR sob terapêutica biológica.

### Consensos GEAR/SPR (revisados em Dezembro 2006)

#### Crítérios para início de DMARD biológicos

1. Doente que pode fazer MTX, pode ser candidato a terapêutica biológica se ocorrer falência do

MTX em dose mínima de 20 mg/semana (por via oral ou parentérica), pelo menos 3 meses em dose estável. Nestas circunstâncias poderá fazer uma terapêutica biológica que exija ou não MTX em simultâneo.

2. Doente que pode fazer MTX e em que ocorre intolerância/toxicidade ao MTX, ou se ocorrer recusa pelo doente (por escrito e com assinatura), deverá fazer outro fármaco modificador da doença convencional ou uma associação deste tipo de fármacos, durante 6 meses, antes de ser considerado candidato a terapêutica biológica.

3. Doente que não pode fazer MTX e que se encontra medicado com outro fármaco modificador da doença convencional ou com associações, pode ser candidato a terapêutica biológica se se verificar falência sob terapêutica (segundo definição acima) após pelo menos 6 meses de tratamento em dose estável. Nestas circunstâncias poderá fazer uma terapêutica biológica que não exija MTX em simultâneo.

#### **Critérios para manutenção em terapêutica biológica em função de avaliação de 3/3 meses**

1. Primeira decisão aos 3 meses após início da terapêutica biológica, consubstanciada com a opinião do Reumatologista assistente:

- mantém biológico se respondedor, isto é, se melhorar o DAS28 em pelo menos 0,6.

2. Decisões subsequentes, depois de 6 meses de terapêutica biológica, consubstanciadas com a opinião do Reumatologista assistente:

2a) se DAS inicial  $\leq 5,1$ , mantém-se em terapêutica se:

- DAS  $\leq 2,6$   
ou
- $2,6 < \text{DAS} \leq 3,2$  em duas avaliações sucessivas e  
HAQ não piora significativamente 6/6 meses  
ou  
variação RX não significativa em 12/12 meses

2b) se DAS inicial  $> 5,1$ , mantém-se em terapêutica se:

- DAS  $\leq 4$  em avaliações sucessivas

#### **Actuação se «não respondedor» a um agente biológico**

Se o doente é refractário e/ou apresentar toxicidade a um antagonista do factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), o Reumatologista assistente, de acordo com a evidência actual, pode efectuar a troca («switch») para outro antagonista do TNF-

- $\alpha$ , ou optar por efectuar terapêutica com rituximab.

#### **Contraindicações «absolutas»**

- Infecção activa e vacinas vivas
- História recente ( $< 5$  anos) de neoplasia (excepção basalioma)
- Gravidez conhecida ou previsível
- Insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV NYHA)
- Antecedentes de doença desmielinizante

#### **Rastreio de tuberculose antes de iniciar terapêutica biológica**

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e a Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) elaboraram recomendações para o diagnóstico e terapêutica da tuberculose latente (TL) e activa (TD) em doentes com doenças inflamatórias articulares (DIA), nomeadamente artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, tratadas com antagonistas do TNF- $\alpha$ .<sup>9</sup>

Devido ao elevado risco de tuberculose (TB) em doentes com DIA, deverá proceder-se ao rastreio de TD e TL tão precocemente quanto possível, preferencialmente no momento do diagnóstico da doença reumática. No entanto, e mesmo que o rastreio já tenha sido efectuado no início da doença, a avaliação deverá ser repetida antes do início da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ . Sempre que houver indicação para terapêutica de tuberculose (TL ou TD), esta deverá ser, de preferência, cumprida integralmente antes de se iniciar o anti-TNF- $\alpha$ . No caso da actividade da DIA o exigir, o anti-TNF- $\alpha$  poderá ser iniciado ao fim de dois meses de terapêutica antibacilar, no caso de TD, ou ao fim de um mês, no caso de TL.

Todos os doentes devem realizar radiografia do tórax. Alterações compatíveis com complexo de Gohn devem ser tratadas como TL. Lesões residuais obrigam a excluir TB em actividade e se for confirmada história anterior de TB não tratada ou tratada de forma incorrecta ou incompleta, esta deverá ser tratada como TL. Suspeitando-se de lesões em actividade, o diagnóstico de TD deve ser confirmado e o tratamento adequado instituído.

A prova tuberculínica (PT), com 2 Unidades de Tuberculina RT23, deverá ser efectuada em todos os doentes. Se a induração for inferior a 5 mm, a prova deve ser repetida 1 a 2 semanas depois, no antebraço oposto, e considerada negativa se o segundo resultado for igualmente inferior a 5 mm.

As PT positivas obrigam a tratamento de TL. Se a PT é realizada em fase de imunodepressão, o doente deve ser submetido a tratamento de TL antes de iniciar terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , mesmo que a prova seja negativa.

O doente deve ser referenciado a um Centro de Diagnóstico Pneumológico ou a um Serviço de Pneumologia se tiver indicação para terapêutica de TL ou TD e ainda se apresentar sintomas sugestivos de TD, factores de risco para TB, complexo de Gohn na radiografia do tórax, lesões residuais na radiografia do tórax com história de TB não tratada, PT com critérios de positividade ou DIA candidato a anti-TNF- $\alpha$  com critérios de imunossupressão.

### Gravidez

1. se gravidez antes de iniciar biológico => não iniciar
2. se início de gravidez sob biológico => interromper biológico

### Critérios de suspensão temporária/adiar início

1. infecção «de novo»
2. cirurgia *major* programada

### Referências

1. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide. *Jornal CIAR* 2001; 11: 113-118.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 38-43.
3. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
4. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-145.
5. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-263.
6. D E Furst, F C Breedveld, J R Kalden, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63:ii2-ii12.
7. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:20-26.
8. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Bors M. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage over 1 year in rheumatoid arthritis: preliminary results of a validation study with clinical experts. *J Rheumatol* 2001;28:904-910.
9. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose alfa. *Acta Reuma Port* 2006; 31:237-245.

### Endereço para correspondência:

Sociedade Portuguesa de Reumatologia  
Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD  
1000-154 Lisboa  
E-mail: info@spreumatologia.pt

## 2007 EULAR Congress

Espanha, Barcelona  
13-16 de Junho de 2007

## 14th EULAR Sonography Course

Espanha, Barcelona  
10-13 de Junho de 2007



CONSENSOS PARA INÍCIO E MANUTENÇÃO  
DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA  
ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Maria José Santos,  
João Eurico Fonseca,  
Helena Canhão,  
Marta Conde,  
Maria José Vieira,  
Lúcia Costa,  
Manuela Costa,  
Manuel Salgado,  
J.A. Melo Gomes

Pelo Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica  
da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

---

## RESUMO

---

O Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia recomenda a utilização de terapêuticas biológicas em crianças com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) com evolução poliarticular quando persiste doença activa (definida como 5 ou mais articulações activas) e refractária a metotrexato (MTX) por via SC ou IM durante 3 a 6 meses, na dose de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana. No caso de toxicidade ou contra-indicação que impeça a utilização do MTX nesta dose pode considerar-se a introdução de terapêutica biológica como primeira opção, ou de outro *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug* (DMARD) convencional em monoterapia ou em combinação com o MTX. A existência de tuberculose latente deve ser avaliada através da história clínica, radiografia do tórax e prova tuberculínica antes do início da terapêutica. Considera-se que deve ser ponderada a suspensão do biológico em curso se não forem cumpridos os critérios de melhoria clínica do *American College of Rheumatology* (ACR) para a AIJ, em duas avaliações separadas por 3 meses. O etanercept é o único agente biológico aprovado em Portugal para o tratamento da AIJ. Admite-se, tendo em conta a evidência preliminar já publicada, o uso do infliximab nos casos refractários ao etanercept. Na presença de manifestações sistémicas da AIJ refractárias à terapêutica convencional julgamos dever ser considerada a terapêutica com anakinra.

**Palavras-Chave:** Artrite Idiopática Juvenil; Terapêuticas Biológicas; Etanercept; Infliximab; Anakinra.

---

---

## ABSTRACT

---

The Pediatric Rheumatology Working Group of the Portuguese Society of Rheumatology recommends the use of biological treatments in children with polyarticular course Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) with active disease (5 or more active joints) refractory to subcutaneous or intramuscular methotrexate (MTX) 15 mg/m<sup>2</sup>/week during 3 to 6 months. If toxicity occurs, or if there is contraindication for the use of MTX in this optimum dose, biological treatment can be started, as a first option, or the use of other conventional *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug* (DMARD) either alone or in combination with MTX might be considered. Prior to starting treatment, children should be screened for latent tuberculosis through clinical evaluation, chest X ray and PPD skin test. The suspension of the biological treatment should be considered if the American College of Rheumatology (ACR) definition of improvement in JIA is not fulfilled in two consecutive visits 3 months apart. Etanercept is the only biological agent currently approved for JIA in Portugal. In refractory cases the use of infliximab is accepted, in accordance with preliminary published evidence. In case of systemic manifestations of JIA refractory to conventional treatment, anakinra can be considered.

**Keywords:** Juvenile Idiopathic Arthritis; Biological Treatments; Etanercept; Infliximab; Anakinra.

---



## CONSENSOS PARA INÍCIO E MANUTENÇÃO DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Maria José Santos, João Eurico Fonseca, Helena Canhão, Marta Conde,  
Maria José Vieira, Lúcia Costa, Manuela Costa, Manuel Salgado, J.A. Melo Gomes

Pelo Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

### Introdução

Os agentes biológicos têm progressivamente sido utilizados com maior frequência na terapêutica de algumas doenças reumáticas crónicas como a artrite reumatóide (AR), a espondilite anquilosante (EA), a artrite psoriática (AP) e a artrite idiopática juvenil (AIJ) quando a doença se mantém activa apesar de ter sido efectuada a terapêutica adequada com os fármacos convencionais. A terapêutica com agentes biológicos não é isenta de riscos, apresenta custos económicos elevados e deve ser utilizada de forma criteriosa e em doentes seleccionados, pelo que a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) através do seu Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica, constituído por Reumatologistas e Pediatras, e à semelhança do que havia efectuado para a AR<sup>1</sup> e EA,<sup>2</sup> apresenta os Consensos para a utilização de terapêuticas biológicas na AIJ.

Estes consensos visam a criação de normas nacionais para a utilização das terapêuticas biológicas na AIJ e apresentam como objectivos:

- melhorar a qualidade da prática médica nesta área da Reumatologia e da Pediatria;
- garantir uma utilização racional das terapêuticas biológicas em doentes com AIJ evitando o seu uso fora das circunstâncias em que demonstraram eficácia e boa relação custo-efectividade.

### Consensos

As recomendações foram elaboradas pelo Grupo de Trabalho de Reumatologia Pediátrica da SPR para a utilização de terapêuticas biológicas em crianças com AIJ activa dos subtipos oligoarticular estendida, poliarticular, envolvimento poliarticular da AIJ sistémica, forma poliarticular da artrite psoriática e forma poliarticular da artrite relacionada com entesite.

Estes Consensos serão revistos sempre que as evidências e o estado da arte o justifiquem.

### CrITÉRIOS para InÍCIO de Terapêutica BiolÓgica

Doença activa e refractária à terapêutica convencional.

Definição de Doença activa – existência de 5 ou mais articulações activas (articulações tumefactas, excluindo tumefacção óssea, ou com limitação da mobilidade associada a dor, calor ou ambos)

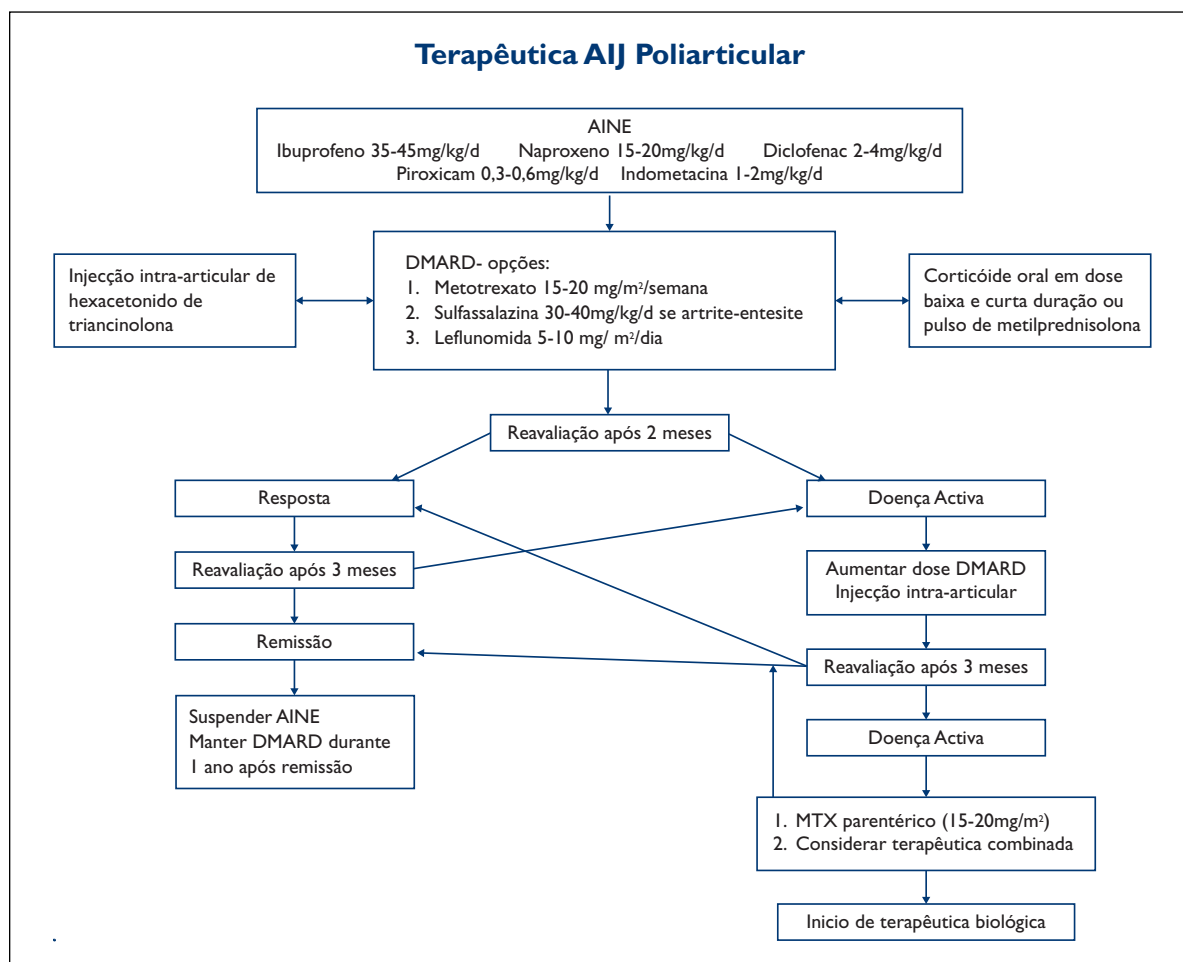
Definição de Falência à terapêutica – refractariedade à terapêutica convencional<sup>3</sup> (Figura 1), sendo considerado o factor *major* da definição a ausência de resposta a uma dose mínima de metotrexato (MTX) de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana por via SC ou IM durante 3 a 6 meses.

No caso de toxicidade ou de contra-indicação que impeça a utilização do MTX na dose mínima de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana pode considerar-se, por opinião do especialista, a introdução de terapêutica biológica como primeira opção, ou de outro *Disease Modifying Anti Rheumatic Drug* (DMARD) convencional em monoterapia ou em combinação com o MTX.

### Monitorização dos Doentes sob Terapêutica BiolÓgica

Os doentes devem ser avaliados com uma frequência mínima trimestral. Da avaliação deve constar um conjunto de variáveis que permitam determinar a eficácia do tratamento:<sup>4</sup>

1. Avaliação global pelo doente/pais (Escala Visual Analógica de 0-10)
2. Avaliação global pelo médico (Escala Visual Analógica de 0-10)
3. *Child Health Assessment Questionnaire* (CHAQ)<sup>5</sup>
4. Número de articulações activas (articulações tumefactas, excluindo tumefacção óssea, ou com limitação da mobilidade associada a dor, calor ou ambos)
5. Número de articulações com limitação da mo-



**Figura 1.** Terapêutica convencional da AIJ poliarticular (algoritmo adaptado de Hull et al<sup>3</sup>)

bilidade  
6. Velocidade de Sedimentação

pende o fármaco biológico e considerar outras alternativas terapêuticas.

### **CrITÉRIOS para Manutenção em Terapêutica Biológica**

Considera-se critério de resposta a melhoria de pelo menos 30% em 3 destas 6 variáveis, sem agravamento superior a 30% em mais do que uma das restantes variáveis, em duas avaliações separadas por 3 meses,<sup>4</sup> tendo como base de comparação a avaliação efectuada antes do início do agente biológico.

### **Actuação se Não Responder**

Se não ocorrer melhoria em 2 avaliações sucessivas, de acordo com opinião do especialista, sus-

### **Rastreio de Tuberculose Antes de Iniciar Terapêutica Biológica<sup>6,7</sup>**

O rastreio de tuberculose latente e tuberculose doença deve ser efectuada em todas as crianças candidatas a terapêutica biológica. O resultado da prova tuberculínica é interpretado tendo em consideração o compromisso imunitário secundário à terapêutica imunossupressora em curso e à própria fisiopatologia da doença.

1. História clínica
2. Radiografia do tórax
3. Prova de tuberculina com 2U RT23
  - a. Se induração <5mm deve ser repetida no antebraço oposto 7 a 10 dias depois. É conside-

rada negativa se o segundo teste também apresentar induração <5 mm.

- b. Se induração  $\geq 5$  mm é considerada positiva, independentemente da data da vacinação com BCG.

Se a história clínica, radiografia do tórax ou a prova tuberculínica forem positivas a criança deve ser referenciada a uma consulta especializada em tuberculose para orientação diagnóstica e terapêutica.

A terapêutica biológica pode ser iniciada 1 mês após o início da terapêutica de tuberculose latente.

### Contra-Indicações Absolutas

- Existência de infecção activa, nomeadamente tuberculose activa.
- Insuficiência cardíaca III/IV.
- Doenças desmielinizantes.
- Gravidez.
- História recente (<5 anos) de neoplasia.
- Vacinas vivas – não devem ser administradas durante o tratamento com agentes biológicos e idealmente a sua administração deve ser efectuada até três meses antes do início do biológico.<sup>8</sup>

### CrITÉRIOS de Suspensão Temporária/ /Adiar Início

- Infecção de novo
- Cirurgia *major* programada

### Comentários

O etanercept, que exerce uma acção antagonista do TNFalfa, é actualmente o único agente biológico aprovado pela EMEA para o tratamento da AIJ.<sup>9</sup>

Outro fármaco com acção anti-TNFalfa (infliximab) mostrou eficácia semelhante ao etanercept nos doentes com formas poliarticulares de AIJ,<sup>10,11</sup> mas não tem a aprovação da EMEA para uso pediátrico.

Estudos abertos têm demonstrado que a terapêutica com Anakinra (com efeito antagonista do receptor da IL-1) administrada na dose de 2mg/Kg/dia (max 100 mg/dia) por via sc é muito eficaz no tratamento da AIJ sistémica, particularmente

quando as manifestações sistémicas são preponderantes.<sup>12</sup> Estão em curso estudos com o antagonista do receptor da IL-6, tocilizumab, com resultados muito promissores na AIJ sistémica.<sup>13</sup>

### Endereço para correspondência

Sociedade Portuguesa de Reumatologia  
Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD  
1000-154 Lisboa  
E-mail: info@spreumatologia.pt

### Referências

1. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos para a utilização de terapêutica biológica na Artrite Reumatóide – actualização de Dezembro de 2005. *Acta Reum Port* 2005; 30: 349-353.
2. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF-alfa na terapêutica da espondilite anquilosante. *Acta Reum Port* 2005; 30: 155-159.
3. Hull RG, on behalf of the British Paediatric Rheumatology Group. Guidelines for management of childhood arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 1309-1312.
4. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-1209.
5. JA Melo Gomes, N Ruperto, H Canhão, et al. The portuguese version of the childhood health assessment questionnaire (CHAQ) and the child assessment questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 (Suppl 23):S126-S130.
6. Duarte R, Amado J, Lucas H, Sapage JM pela Comissão de Trabalho de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Tratamento da Tuberculose Latente. Revisão das Normas 2006. [http://sppneumologia.pt/comissao/?imc=101n&fmo=co&comissao\\_cat=8&comissao=43](http://sppneumologia.pt/comissao/?imc=101n&fmo=co&comissao_cat=8&comissao=43).
7. Pereira L, Marques L, Castro C, Vaz Guedes L. Diagnóstico e tratamento da tuberculose em pediatria. *Acta Pediatr Port* 2003;34:113-116.
8. Ilowite NT Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-115
9. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/014600en6.pdf>.
10. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile arthritis: results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum* 2005;52:548-553.
11. Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkann V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-247.
12. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201: 1479-1486.
13. Woo P, Wilkinson N, Prieur A-M et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1281-1288.

A stylized, grayscale illustration of a human skeleton. The skull is at the top left, with the jaw open. A large, detailed bone, likely a femur, extends vertically down the left side of the image. The rest of the skeleton is faintly visible in the background. The overall style is artistic and medical.

## RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DA OSTEOPOROSE

Viviana Tavares, Helena Canhão,  
José António Melo Gomes, Eugénia Simões,  
José Carlos Romeu, Paulo Coelho,  
Rui André Santos, Armando Malcata,  
Domingos Araújo, Carlos Vaz,  
Jaime Branco

Sociedade Portuguesa de Reumatologia  
Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas

---

## RESUMO

---

Neste artigo, os autores apresentam as recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose (OP), elaboradas pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e pela Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas (SPODOM).

O documento resultou do consenso estabelecido após revisão de bibliografia, reuniões de trabalho e discussão aberta em reuniões promovidas pela SPR e pela SPODOM. As recomendações são apresentadas com discussão de pontos que abordam a definição de OP, avaliação clínica dos doentes, factores de risco de OP e identificação dos indivíduos com risco elevado de fractura, utilização, indicações e interpretação da absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA), avaliação complementar na abordagem inicial da OP, prevenção e tratamento da OP pós-menopáusia e da osteoporose masculina. Estas recomendações visam reduzir o risco e a frequência de fracturas osteoporóticas, através de práticas clínicas validadas que permitam uma utilização eficaz dos recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis. Os consensos serão revistos sempre que novas evidências o justificarem.

**Palavras-Chave:** Consensos; Osteoporose; Portugal; Recomendações; Sociedade Portuguesa de Reumatologia; Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas

---

---

## ABSTRACT

---

This article presents the guidelines for the management of osteoporosis established by the Portuguese Society of Rheumatology and the Portuguese Society of Metabolic Bone Diseases. The document is the result of the consensus achieved after systematic review of the literature and open discussion in national meetings of both societies of draft documents presented by the authors. The recommendations include aspects related to diagnosis, clinical evaluation, prevention, treatment and monitoring of post-menopausal and male osteoporosis. The guidelines aim to achieve the reduction of osteoporotic fractures through validated clinical practices that will allow the correct use of diagnostic and therapeutic resources. The consensus will be reviewed as needed whenever new scientific evidence is available.

**Keywords:** Consensus; Osteoporosis; Portugal; Guidelines; Portuguese Society of Rheumatology; Portuguese Society of Metabolic Bone Diseases

---

# RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DA OSTEOPOROSE

SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA E  
SOCIEDADE PORTUGUESA DE DOENÇAS ÓSSEAS METABÓLICAS

Viviana Tavares, Helena Canhão, José António Melo Gomes, Eugénia Simões, José Carlos Romeu,  
Paulo Coelho, Rui André Santos, Armando Malcata, Domingos Araújo, Carlos Vaz, Jaime Branco

## Introdução

A osteoporose (OP) é caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do osso, conduzindo ao aumento do risco de fractura.<sup>1</sup>

As fracturas osteoporóticas afectam mais frequentemente as mulheres pós-menopáusicas e os indivíduos idosos e representam um grave problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, às consequências médicas que acarretam, à diminuição da qualidade de vida e aos custos económicos e sociais que comportam.<sup>2</sup>

As fracturas osteoporóticas resultam, em regra, de traumatismos de baixa energia, a maioria das vezes causados por uma queda no mesmo plano. No caso das fracturas vertebrais não existe habitualmente um traumatismo evidente.

A correcta abordagem da OP deve ter como principal objectivo a redução das fracturas através, não só da manutenção da resistência óssea, fomentando a obtenção de um bom pico de massa óssea e prevenindo a perda óssea acelerada, mas também reduzindo ou eliminando os factores que contribuem para o aumento da frequência das quedas nos idosos.

As recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e da Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas (SPODOM) para a abordagem da OP visam atingir esses objectivos através de práticas clínicas validadas que permitam uma utilização eficaz dos recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis.

Neste documento são publicadas recomendações para a abordagem da OP pós-menopáusica (OPPM) e da OP masculina. A OP secundária a terapêutica com corticosteróides apresenta especificidades próprias e será objecto de um documento a publicar posteriormente.

## Metodologia

Para a elaboração das recomendações foi constituído um grupo de trabalho composto por 11 reumatologistas, representando 2 sociedades científicas, a SPR e a SPODOM, e 2 associações de doentes, a Associação Nacional contra a Osteoporose (APO-ROS) e a Associação Portuguesa de Osteoporose (APO). Foi efectuada uma revisão da literatura publicada nos últimos 10 anos sobre OP, com particular realce, no caso da terapêutica, para os ensaios clínicos aleatorizados e controlados<sup>3-26</sup> bem como meta-análises<sup>27-35</sup> desses mesmos ensaios. Foram também revistas e apreciadas as «guidelines» baseadas na evidência, publicadas por diversas organizações internacionais.<sup>36-40</sup> Com base nessa revisão foram efectuadas reuniões de trabalho e o grupo redigiu uma primeira versão dos consensos que foi apresentada, discutida publicamente e modificada em duas reuniões nacionais de Reumatologia. A integração de todos os dados e críticas conduziu à versão agora publicada. Os consensos serão revisitos sempre que novas evidências o justificarem.

## Definição de Osteoporose

Aceita-se a definição operativa de OP da Organização Mundial de Saúde (OMS), que se baseia essencialmente na quantificação da densidade mineral óssea (DMO) avaliada por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA)<sup>41</sup> (Tabela I). De acordo com esta classificação, Osteoporose significa DMO, medida por DEXA da coluna lombar ou do colo do fémur, correspondente a um índice T < -2,5, sendo o índice T a expressão em desvios-padrão da DMO do indivíduo em estudo por comparação com a DMO de um grupo jovem do mesmo sexo, correspondente ao grupo etário no pico de massa óssea.

**Tabela I. Classificação OP OMS**

| <b>CrITÉRIOS de diagnóstico*</b>        | <b>Classificação</b>           |
|-----------------------------------------|--------------------------------|
| $T \geq -1$                             | Normal                         |
| $-2,5 < T < -1$                         | Osteopenia (baixa massa óssea) |
| $T \leq -2,5$                           | Osteoporose                    |
| $T \leq -2,5$ + fractura de fragilidade | Osteoporose grave              |

\*Classificação da OMS baseada no Índice T («T-score»). Índice T indica o número de desvios padrão acima ou abaixo da média de densidade de massa óssea do adulto jovem

Esta definição é válida para mulheres caucásicas pós-menopáusicas.

Nas mulheres pré-menopáusicas com factores de risco *major* para fracturas, deve ser utilizado o índice Z < -2 para definição de OP (índice Z, expressão em desvios-padrão da DMO do indivíduo em estudo por comparação com a DMO de um grupo com a mesma idade e sexo).

Nos homens com idade igual ou superior a 65 anos aceitam-se os valores de índice T < -2,5 para classificação de OP.

Nos homens com idades compreendidas entre os 50 e os 65 anos recomenda-se que o diagnóstico de OP seja estabelecido quando, para além do índice T < -2,5, existirem outros factores de risco para fractura.

As mulheres pré-menopáusicas saudáveis e os homens saudáveis com idade inferior a 50 anos, sem factores de risco, não preenchem critérios para efectuar DEXA e o resultado desta não deve ser utilizado como critério para definir OP.

Os critérios para definição de OP estão a ser revistos e reformulados pela OMS, de forma a integrar outros factores para além dos densitométricos.<sup>42</sup>

## Avaliação clínica

Todas as mulheres pós-menopáusicas e todos os homens com mais de 50 anos devem ser interrogados quanto à existência de factores de risco para OP. Na observação clínica devem ser procurados sinais que façam suspeitar da existência de causas para OP secundária ou de fracturas vertebrais.

### Factores de risco para OP<sup>40</sup>

São considerados factores de risco *major*:

- Idade superior a 65 anos
- Fractura vertebral prévia
- Fractura de fragilidade depois dos 40 anos
- História de fractura da anca num dos progenitores
- Terapêutica corticóide sistémica com mais de 3 meses duração
- Menopausa precoce (< 40 anos)
- Hipogonadismo
- Hiperparatiroidismo primário
- Propensão para quedas aumentada

São considerados factores de risco *minor* para OP:

- Artrite reumatóide
- História de hipertireoidismo clínico
- Terapêutica crónica com anti-epilépticos
- Baixo aporte de cálcio na dieta<sup>43</sup>
- Tabagismo
- Consumo excessivo de cafeína (> 2 chávenas por dia)<sup>44</sup>
- Consumo excessivo de bebidas alcoólicas<sup>45,46</sup>
- Índice de massa corporal (IMC) menor do que 19 kg/m<sup>2</sup>
- Perda de peso superior a 10% relativamente ao peso do indivíduo aos 25 anos
- Terapêutica crónica com heparina
- Imobilização prolongada

### Identificação dos indivíduos com risco elevado de fractura

O objectivo da avaliação clínica na OP é, não só determinar a existência de baixa massa óssea, como identificar os indivíduos com elevado risco fracturário.

A determinação do risco absoluto, num horizonte temporal definido, seria preferível à do risco relativo. Na ausência de critérios que permitam esta determinação deverá ser ponderado o risco relativo. A elaboração, por um grupo de peritos e sob a égide da OMS, dos algoritmos para determinação do risco absoluto, tem como base os factores de risco para fractura (Tabela II).

## Utilização e Interpretação da DEXA

A DEXA permite identificar três categorias diagnósticas (normal, osteopenia e osteoporose). Confere ainda um valor prognóstico ao avaliar o risco de fractura (para cada desvio-padrão de diminuição, duplica o risco de fractura).

A DEXA é um método de baixa sensibilidade.

**Tabela II. Identificação dos indivíduos com risco elevado de fractura (Grupo Trabalho OMS)**

- Idade
- Sexo
- DMO colo femural
- Fractura prévia
- IMC
- Corticoterapia
- OP secundária
- História familiar
- Consumo álcool
- Tabagismo

Deve ser utilizada para identificar o indivíduo em risco e não para rastreio populacional indiscriminado.

A identificação do indivíduo em risco pode ser efectuada através da história clínica e da utilização de índices de risco (como por exemplo, os índices SCORE,<sup>47</sup> FRACTURE,<sup>48</sup> ORAI<sup>47</sup> e teste de risco da IOF<sup>49</sup>).

A boa utilização e interpretação da DEXA permite aumentar a sua sensibilidade, utilizar adequadamente os recursos disponíveis e identificar os indivíduos que mais beneficiarão de uma intervenção terapêutica.

### Locais a avaliar por DEXA

Deverão ser avaliados o fémur proximal e a coluna lombar e valorizados os valores absolutos da DMO e o índice T da coluna lombar, do colo do fémur e da anca total.

Para diagnóstico deve ser considerado o índice T mais baixo das 3 localizações: coluna lombar, colo do fémur ou anca total.

A medição no rádio distal deve ser efectuada e valorizada apenas se não for possível efectuar as medições centrais referidas.

Acima dos 65 anos pode ser avaliado apenas o fémur.

### Indicações para realização de uma densitometria<sup>39,50</sup>

A presença de 1 factor de risco *major*, ou de 2 *minor*, para OP sustenta a indicação para requisição de DEXA. A idade, só por si, é considerada factor de risco *major*, nas mulheres acima dos 65 anos e, nos homens, acima dos 70 anos. Assim as indicações propostas são:

- Mulheres com idade superior a 65 anos e homens com idade superior a 70 anos;
- Mulheres pós-menopáusicas com idade inferior a 65 anos e homens com idade superior a 50 anos se apresentarem 1 factor de risco *major* ou 2 *minor*;
- Mulheres pré-menopáusicas e homens com idade inferior a 50 anos apenas se existirem causas conhecidas de OP secundária ou factores de risco *major*;
- Mulheres pré-menopáusicas e homens com idade inferior a 50 anos saudáveis, não devem ser submetidos a medição da massa óssea;
- A perimenopausa ou a menopausa, só por si, não são indicações para medição da massa óssea.

### Avaliação Complementar na Abordagem Inicial da OP

No caso de existir OP, a abordagem deve constar de uma avaliação laboratorial mínima, para identificar as causas mais frequentes de OP secundária ou outras causas de fractura (Tabela III), e de um radiograma da coluna dorsal e lombar de perfil para verificar a existência de deformação vertebral.

Não existe ainda evidência científica suficiente que justifique a utilização de biomarcadores do metabolismo ósseo na abordagem diagnóstica individual da OP.

### Prevenção da OP

A prevenção da OP visa a obtenção de um bom

**Tabela III. Avaliação laboratorial (para excluir OP secundária)**

- Hemograma
- Velocidade de sedimentação
- Cálcio e fósforo séricos
- Fosfatase alcalina
- Creatinina sérica
- Electroforese das proteínas
- Hormona tireotrófica (TSH)
- Calciúria e fosfatúria de 24 h
- PTH (em casos seleccionados)



**Tabela IV. Prevenção da OP – Intervenções Não Farmacológicas**

- a) Toda a população
- Alimentação
    - Assegurar aporte alimentar adequado de cálcio e vitamina D
    - Manter consumo proteico adequado às necessidades
    - Evitar consumo excessivo
      - Cafeína, álcool e tabaco
      - Sódio
  - Actividade física
    - Fomentar a prática
      - Exercício/desportos com impacto em crianças e adolescentes
      - Exercício com carga/impacto em adultos ao longo da vida
- b) Mulheres pós-menopáusicas e idosos
- Assegurar aporte alimentar adequado de cálcio e vitamina D
  - Exercícios com carga/impacto
- c) Idosos com risco de queda - Prevenção de fractura
- Programas de exercício adaptados individualmente
  - Marcha, fortalecimento muscular, treino postura e equilíbrio
  - Utilização de protectores das ancas

pico de massa óssea e deve ser feita através da identificação e correcção precoce dos factores de risco modificáveis, principalmente dos que se relacionam com o estilo de vida (hábitos alimentares e actividade física). Deve iniciar-se muito cedo na vida, cabendo não só aos cuidados de saúde primários como aos pais e professores.

Estas medidas não farmacológicas, que visam também a manutenção da massa óssea, devem ser mantidas ao longo da vida (Tabelas IV e V).

Na prevenção de fracturas de fragilidade é fundamental a avaliação e a correcção de factores de risco para as quedas e outros traumatismos mínimos (Figura 1).<sup>53</sup>

### Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-Menopáusica – OPPM (Figura 2)

Na aprovação regulamentar dos fármacos com acção no osso, foram distinguidos efeitos na preven-

**Tabela V. Aporte Alimentar Adequado (European Union Scientific Committee on Food)<sup>51,52</sup>**

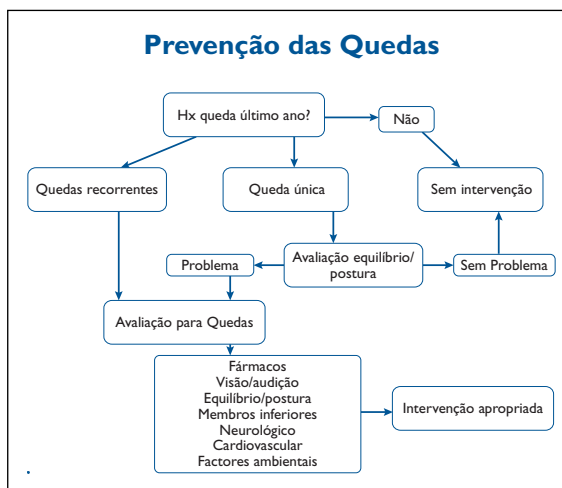
- Cálcio
- Ingestão diária  $\geq 900\text{mg}$  (limite superior adequado 2.500mg)
- Vitamina D
- Valores mínimos adequados
    - < 60 anos:  $5\mu\text{g/dia}$
    - $\geq 60$  anos:  $10\mu\text{g/dia}$
  - Valor limite superior  $50\mu\text{g/dia}$

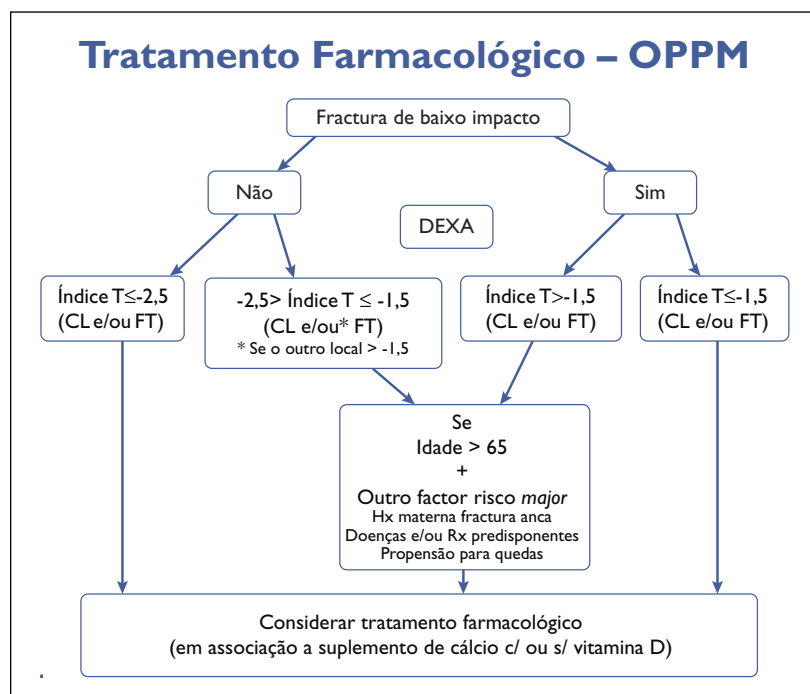
ção da perda óssea em mulheres com DMO normal ou osteopenia e no tratamento de mulheres com OP com efeito na redução do risco de fractura. No entanto, esta distinção não é, hoje em dia, considerada útil nem relevante na prática clínica.<sup>54</sup>

O objectivo principal da intervenção farmacológica é a prevenção de fracturas. Existem actualmente fármacos disponíveis que, num curto tempo de intervenção, diminuem de forma significativa o risco de fracturas. A atitude mais indicada é identificar correctamente os indivíduos em risco e tratar adequadamente esses doentes.

Os indivíduos que apresentem uma história de fractura de fragilidade (mesmo que a DEXA revele apenas osteopenia) ou a quem, em densitometria criteriosamente solicitada, tenha sido detectado um índice T inferior a  $-2,5$  desvios padrão, têm indicação para fazer tratamento da OP.

A osteopenia sem fractura, mas com factores de

**Figura 1. Prevenção das quedas.**



**Figura 2.** Tratamento farmacológico da osteoporose pós-menopáusica.

risco *major* (conforme referido na avaliação clínica), pode justificar uma actuação farmacológica idêntica à do tratamento da OP, particularmente em indivíduos com mais de 65 anos.

A osteopenia em mulheres pós-menopáusicas, com menos de 65 anos, sem fracturas e sem factores de risco não justifica intervenção terapêutica. No entanto, a utilização de THS ou raloxifeno pode ser ponderada, caso se justifiquem os benefícios extra-esqueléticos.

A osteopenia isolada, em mulheres pré-menopáusicas, sem factores de risco para OP, não justifica terapêutica farmacológica.

A abordagem correcta da OP inclui as medidas não farmacológicas já referidas e medidas farmacológicas.

Os fármacos aprovados para a terapêutica da OPPM, por terem demonstrado eficácia na prevenção de fracturas, são os bifosfonatos (alendronato, risedronato e ibandronato), ranelato de estrôncio, raloxifeno, calcitonina, suplementos de cálcio e de vitamina D e teriparatida.

Os suplementos de cálcio devem constituir uma terapêutica da OP de primeira linha por duas razões principais: os estudos aleatorizados e controlados que demonstraram a eficácia dos fármacos anti-osteoporóticos foram realizados com suple-

mentos diários de 500 a 1.000 mg de cálcio e o aporte de cálcio na alimentação da população portuguesa é frequentemente insuficiente.<sup>55</sup>

Os suplementos de vitamina D, sobretudo em indivíduos idosos e/ou com baixa exposição solar, também devem ser considerados na terapêutica da OP.<sup>19,20</sup>

Em idosos, especialmente institucionalizados, com mau estado de saúde, a utilização de suplementos de cálcio e vitamina D e de medidas de prevenção de quedas e de fracturas (protectores das ancas) podem ser as únicas justificáveis.<sup>56</sup>

A terapêutica hormonal de substituição (THS) não deve ser considerada terapêutica de primeira linha no tratamento da OPPM. Independ-

entemente do valor da DMO, o tratamento com THS pode justificar-se no caso de existirem efeitos benéficos extra-esqueléticos (sintomas vasomotores ou menopausa precoce antes dos 40 anos).<sup>21</sup> A avaliação deve ser individualizada, ponderando a relação risco/benefício e a duração do período de tratamento não deve exceder os 5 anos.

A calcitonina demonstrou efeito anti-fracturário a nível do osso trabecular.<sup>10</sup> No entanto, por ser um fármaco menos eficaz do que outros disponíveis, actualmente a sua utilização está limitada a casos em que ocorra toxicidade, intolerância ou contra-indicação para outros fármacos mais eficazes. A calcitonina pode ser útil em períodos agudos pós-fractura, que cursam com dor óssea, pois está demonstrado o seu efeito anti-álgico.<sup>57</sup>

O raloxifeno é o único modulador selectivo dos receptores de estrogénio (SERM) actualmente disponível no mercado para a terapêutica da OPPM. Demonstrou eficácia na prevenção de fracturas vertebrais, mas não em localizações não-vertebrais.<sup>8</sup> Apresenta efeitos benéficos extra-ósseos que, individualmente, podem ser considerados na escolha da terapêutica.

Os bifosfonatos orais (alendronato, risedronato e ibandronato) em regime diário, semanal (alendronato e risedronato) ou mensal (ibandronato)

demonstraram eficácia na redução de fracturas vertebrais.<sup>3-7,9,17,18</sup> O alendronato e o risedronato, e em sub-grupos de risco o ibandronato, diminuíram o risco de fracturas não-vertebrais, incluindo a anca.<sup>12,16,26</sup> São por isso considerados terapêutica de primeira linha da OP. A sua baixa absorção e potencial agressão da mucosa esofágica implicam a toma em jejum e a manutenção da posição ortostática após a administração.

A teriparatida está indicada nos casos de OP fracturária vertebral grave ou quando existe intolerância/falência dos outros fármacos, não devendo ser usada por mais de 18 meses.<sup>22</sup>

O ranelato de estrôncio reduz as fracturas vertebrais e, nos idosos com DMO diminuída ao nível do fémur, reduz as fracturas não vertebrais, incluindo as da anca.<sup>23,24</sup>

A eficácia e segurança da associação de fármacos anti-reabsortivos na terapêutica da OP não está demonstrada. Há estudos de associação do alendronato com a teriparatida.<sup>58,59</sup> O alendronato utilizado antes ou em simultâneo com a teriparatida parece diminuir a eficácia desta, enquanto após o seu uso, parece prolongar o efeito da teriparatida. O efeito sobre a massa óssea da associação da teriparatida com a terapêutica hormonal de substituição<sup>60</sup> ou com o raloxifeno<sup>61</sup> também foi testada. No entanto, e de acordo com as recomendações e prática clínica actuais, a teriparatida só é utilizada após falência, toxicidade ou contra-indicação dos fármacos considerados de primeira linha.

A tibolona, os fitoestrogéneos, o flúor, o calcitriol e a vitamina K ainda não demonstraram redução do risco fracturário, pelo que não devem ser considerados no tratamento da OPPM.

## Monitorização

A observação periódica dos doentes osteoporóticos é essencialmente clínica, para verificar se ocorreram novas fracturas ou, no caso de fracturas vertebrais prévias, complicações resultantes destas (raquialgias, infecções respiratórias, insuficiência respiratória, perturbações gástricas, urinárias, etc). Como 2/3 das fracturas vertebrais são assintomáticas, é importante que o exame clínico inclua a medição da altura e a avaliação da cifose dorsal.

Não existe um critério definido para a realização de radiogramas da coluna dorso-lombar seriados, mas estes devem ser solicitados caso se suspeite de fractura vertebral.

As mulheres submetidas a terapêutica hormonal de substituição devem efectuar, pelo menos uma vez por ano, um exame ginecológico e mamário.

Ainda que não sejam utilizados no diagnóstico, os marcadores de remodelação óssea podem ter algum interesse na monitorização da terapêutica. São utilizados em casos seleccionados, sobretudo na avaliação precoce do efeito de fármacos antireabsortivos e como meio de aumentar a adesão do doente à terapêutica. A *International Osteoporosis Foundation* defende a utilização de marcadores de reabsorção antes do início da terapêutica, aos 3 meses e depois de 6 em 6 meses, e dos marcadores de formação antes do início da terapêutica, aos 6 meses e depois de 6 em 6 meses.<sup>62</sup>

## Repetição de DEXA

Não há uma relação proporcionalmente directa entre o aumento da DMO avaliado por DEXA (ou alterações nos marcadores de reabsorção óssea) e a diminuição do risco de fractura.

A eficácia de diferentes fármacos com efeito anti-OP não pode ser comparada com indicadores indirectos como o valor da DMO ou da taxa de remodelação óssea.

A periodicidade com que deve ser feita a repetição da avaliação da massa óssea depende do valor inicial da DMO, da idade do doente e da instituição de terapêutica:

- a) no caso de indivíduos com mais de 65 anos, com primeira densitometria normal, não é necessária a repetição do exame;
- b) as mulheres perimenopáusicas, com um valor normal, numa primeira densitometria criteriosamente solicitada, devem repetir o exame apenas depois dos 65 anos;
- c) nos doentes osteoporóticos sob terapêutica, a repetição não deve ser feita antes de 18 a 24 meses de tratamento bem instituído, podendo ser repetida após mais 2 anos. Excepções a esta recomendação poderão ser, terapêutica com doses elevadas de corticosteróides, utilização de agonistas GnRH e ooforectomia;
- d) no caso de uma primeira densitometria ter revelado osteopenia, a decisão de requisitar uma nova DEXA deve ser individual, dependendo da idade do doente e do índice T, mas só deverá ser repetida depois de 3-5 anos.

As variações na DMO só devem ser valorizadas

se forem superiores a 2,8 vezes o coeficiente de variação do aparelho (medido para cada centro e operador em condições de prática clínica habitual).

Para fármacos anti-reabsortivos como os bifosfonatos, densitometrias periódicas que cumpram as regras descritas atrás, podem ter valor na monitorização. Para o ranelato de estrôncio, e provavelmente para a teriparatida, a DEXA não parece ser um bom instrumento de monitorização.

## Osteoporose Masculina

Há algumas diferenças entre a OP masculina e a OP feminina que é importante destacar:

- a) a relação entre DMO baixa e o risco de fractura é menos evidente;
- b) a prevalência de factores de risco e de causas secundárias é elevada abaixo dos 65 anos;
- c) tal como descrito para o sexo feminino, há factores de risco reconhecidos para OP no sexo masculino. O pedido de DEXA deve ser considerado na presença dos seguintes factores:
  - Idade > 70 anos
  - Alcoolismo
  - Má nutrição
  - Corticoterapia
  - História de fractura não traumática depois dos 40 anos
  - Hipogonadismo
  - Perda de altura e cifose acentuada

## Terapêutica

A prevalência da OP e a incidência das fracturas osteoporóticas no homem é inferior à que se verifica nas mulheres. Também, e ao contrário do que ocorre nas mulheres com a menopausa, não se identifica nos homens um momento bem definido no tempo, em que ocorre um aumento significativo da reabsorção óssea, com consequente aumento do risco de fractura.

Como consequência, no homem é mais difícil desenhar estudos e avaliar o impacto de fármacos no osso. Habitualmente a eficácia é demonstrada primeiro nas mulheres e só depois a sua utilização se estende ao homem.

Os fármacos com actividade hormonal predominante, nomeadamente estrogénios, SERM e androgénios, são habitualmente só utilizados, conforme o caso, num dos sexos.

Os ensaios clínicos aleatorizados, controlados e de grandes dimensões, são raros nos homens. Os fármacos habitualmente mais utilizados no tratamento da OP são os bifosfonatos, com demonstração de eficácia em doentes com neoplasia da próstata, medicados com terapêutica anti-androgénica (anti-androgénios e análogos da LHRH)<sup>58,59</sup>

As terapêuticas actualmente mais utilizadas na OP masculina são:

- Bifosfonatos com ou sem suplementos de cálcio e/ou vitamina D;
- Reposição androgénica se hipogonadismo (mas sem evidência de redução do risco fracturário)

Num futuro próximo, esperam-se novos avanços em algoritmos para cálculo do risco de fractura (nomeadamente do risco absoluto), novas técnicas para diagnóstico da OP e novos tratamentos. As recomendações da SPR e da SPODOM para a abordagem da OPPM e da OP masculina, serão actualizadas para que, em cada momento, possam englobar e traduzir as evidências existentes, de forma a apoiar os médicos, contribuir para a melhoria na abordagem e tratamento dos doentes com OP, diminuir a frequência das fracturas e promover a saúde do osso.

## Referências

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 2001; 285: 785-795.
2. Branco JC. Dimensão e custos da Osteoporose: a realidade portuguesa e internacional. Lição de Agregação. FMUNL 2003.
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348: 1535-1541.
4. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med 1997; 157: 2617-2624.
5. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280: 2077-2082.
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282: 1344-1352.
7. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis.

- Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
8. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
  9. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-1249.
  10. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-276.
  11. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443.
  12. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340.
  13. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo- -controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 875-883.
  14. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1988-1996.
  15. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141-151.
  16. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-4124.
  17. Delmas PD, Recker RR, Chesnut III CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 792-798.
  18. Miller PD, McClung M, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: one year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315-1322.
  19. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308: 1081-1082.
  20. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-676.
  21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
  22. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441.
  23. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-468.
  24. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-2822.
  25. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654-661.
  26. Felsenberg D, Miller P, Armbricht G, Wilson K, Schimmer RC, Papapoulos SE. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2005; 37: 651-654.
  27. Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH 3rd. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 150-156.
  28. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 517-523.
  29. Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1291-1298.
  30. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 508-516.
  31. Marcus R, Wong M, Heath H, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as endpoint. *Endocr Rev* 2002; 23: 16-37.
  32. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552-559.
  33. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M599-604.
  34. Delmas PD, Li Z, Cooper C. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with

- meta-analyses. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 330-337.
35. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529-539.
  36. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract* 2001; 7: 293-312.
  37. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13: 340-367.
  38. Compston J. Guidelines for the management of osteoporosis: the present and the future. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1173-1176.
  39. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005; 16: 239-254.
  40. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(10 Suppl):S1-34.
  41. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-1141.
  42. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16: 581-589.
  43. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994; 272: 1942-1948.
  44. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 536-544.
  45. Sampson HW. Alcohol and other factors affecting osteoporosis risk in women. *Alcohol Res Health* 2002; 26: 292-298.
  46. Kim MJ, Shim MS, Kim MK, et al. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2003;18: 174-180.
  47. <http://www.gp-training.net/rheum/osteoporosis/os-trisk.htm>
  48. [http://www.betterbones.com/at\\_risk/questionnaire.htm](http://www.betterbones.com/at_risk/questionnaire.htm)
  49. <http://www.iofbonehealth.org/patients-public/risk-test.html>
  50. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM; International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2006; 9: 4-14.
  51. European Commission Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of Calcium. [http://www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out194\\_en.pdf](http://www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out194_en.pdf)
  52. European Commission Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin D. [http://www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157\\_en.pdf](http://www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157_en.pdf)
  53. American Geriatric Society, British Geriatric Society and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons. *JAGS* 2001; 49: 664-672.
  54. Compston JE. Pharmacological interventions for postmenopausal osteoporosis: an evidence-based approach. *Rheumatology* 2000; 39: 1309-1315.
  55. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Avaliação de hábitos alimentares e estilos de vida numa população portuguesa – factores de risco e de protecção para osteoporose. *Acta Reum Port* 2006; 31: 331-339.
  56. Singh S, Sun H, Anis AH. Cost-effectiveness of hip protectors in the prevention of osteoporosis related hip fractures in elderly nursing home residents. *J Rheumatol* 2004; 31: 1607-1613.
  57. Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, Kayhan O. The effect of calcitonin on beta-endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 44-49.
  58. Horwitz M, Stewart A, Greenspan SL. Sequential parathyroid hormone/alendronate therapy for osteoporosis -robbing Peter to pay Paul? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2127-2128.
  59. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-1226.
  60. Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res*. 2006;21: 283-291.
  61. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1905-1911.
  62. [www.osteofound.org](http://www.osteofound.org)
  63. Diamond TH, Winters J, Smith A, et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer* 2001;92:1444-1450.
  64. Saad F. Bisphosphonates in prostate cancer: where are we and where should we go? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1262-1263.



MACRODISTROFIA LIPOMATOSA  
UMA DOENÇA RARA COM  
MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS

Paulo Clemente Coelho

Instituto Português de Reumatologia

---

## RESUMO

---

O autor apresenta o caso de uma mulher de 32 anos de idade com um diagnóstico de Macrodistrofia Lipomatosa complicado por Síndrome do Canal Cárpico. A Macrodistrofia Lipomatosa é uma forma rara de gigantismo localizado que se manifesta pelo crescimento exagerado dos elementos mesenquimatosos de um ou mais dedos. O seu interesse para os Reumatologistas tem a ver com a possibilidade desta doença se associar a síndromes de compressão ou a alterações degenerativas articulares locais.

**Palavras-Chave:** Macrodistrofia Lipomatosa; Macroactilia; Síndrome do Canal Cárpico

---

---

## ABSTRACT

---

The author presents the case of a 32-year-old woman with the diagnosis of Macrodistrophia Lipomatosa associated with carpal tunnel syndrome. Macrodistrophia Lipomatosa is a rare form of localized gigantism characterised by an abnormal overgrowth of the mesenchymal elements of one or more digits. For the rheumatologist this disease has interest due the possibility of musculoskeletal complaints, namely compression of the neurovascular structures and local degenerative articular disease.

**Keywords:** Macrodistrophia Lipomatosa; Macroactily; Carpal Tunnel Syndrome

---



## MACRODISTROFIA LIPOMATOSA UMA DOENÇA RARA COM MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS

Paulo Clemente Coelho\*

### Introdução

A Macrodistrofia Lipomatosa (ML) é uma forma muito rara de gigantismo localizado, que se apresenta como um crescimento exagerado dos elementos mesenquimatosos de um ou mais dedos, evidente desde o nascimento, mas sem carácter hereditário. A raridade desta situação está bem demonstrada pelo número de casos descritos na literatura, pouco mais de uma centena.<sup>1,2,3</sup>

A ML pode ser causa de manifestações reumatológicas locais, nomeadamente síndromes de compressão. O autor apresenta um caso de ML que recorreu à Consulta de Reumatologia devido a queixas relacionadas com um Síndrome do Canal Cárpico na mão envolvida pelo gigantismo localizado.

### Caso Clínico

APL, 32 anos de idade, sexo feminino, raça caucasica, professora, natural e residente na zona da Grande Lisboa. Recorreu à consulta de Reumatologia por queixas de «dores» e «adormecimento» da mão direita, as quais duravam há cerca de 1 ano e se acentuavam com o repouso nocturno. A doente referia que, desde o nascimento, se detectara um crescimento anormal do 3º dedo da mão direita, o qual tinha parado cerca dos 22 anos (Figura 1). Eram negados antecedentes familiares da doença. Ao exame objectivo existia uma macrosomia do 3º dedo da mão direita com espessamento da pele e hipertrofia das estruturas ósseas verificados à palpação. O sinal de Tinel e a manobra de Phalen realizados no punho eram positivos à direita. Os radiogramas das mãos mostravam hipercrecimento e hipertrofia das partes moles e das falanges do 3º dedo da mão direita (Figura 2). O electromiograma efectuado foi compatível com Síndrome do Canal

Cárpico à direita. A doente foi medicada com anti-inflamatórios e foi feita infiltração com corticóide no canal cárpico, com melhoria clínica significativa na observação realizada dois meses após a terapêutica.

### Discussão

A ML é uma situação rara, caracterizada por um quadro de gigantismo localizado, devido a um hipercrecimento de todas as estruturas mesenquimatosas de um ou mais digitos, condicionando um aumento desproporcionado do tecido fibroadipo-



**Figura 1.** Aspecto da mão direita da doente com visível crescimento anormal do 3º dedo.

\*Assistente de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia. Lisboa, Portugal



**Figura 2.** Radiograma simples das mãos em incidência dorso-palmar. É visível um crescimento anormal de todas as estruturas ósseas no terceiro dedo da mão direita (metacarpo e falanges), além de hipertrofia das partes moles.

so. Apesar de ser uma situação congénita, a ML não é hereditária.<sup>1,2</sup>

No passado, esta situação recebeu várias designações, nomeadamente, megalodactilia, acromegalia parcial, macrosomia, elefantíase, paquidermoperiostose, etc. Em 1925 Feriz usou, pela primeira vez, o termo actualmente utilizado de «Macrodistrofia Lipomatosa». Inicialmente, a doença foi só considerada em relação ao envolvimento das extremidades inferiores, mas, após 1996, foi aceite esta designação para as alterações das mãos.<sup>4</sup>

A causa da doença é desconhecida. Entre as teorias patogénicas para a sua origem, encontram-se as seguintes hipóteses: degenerescência lipomatosa, distúrbios da circulação fetal, erros na segmentação durante o desenvolvimento intra-uterino, hipertrofia do ramo nervoso responsável pela zona atingida, outras alterações intra-uterinas.<sup>1,2,4</sup>

A associação da ML à Neurofibromatose de Recklinghausen é controversa. A favor desta hipótese encontramos o envolvimento frequente do ter-

ritório do nervo mediano, a existência de alterações histopatológicas de hipertrofia neural, o predomínio de estruturas mesenquimatosas, as quais são controladas pelo sistema nervoso, e a constatação da existência de quadros de ML associados a Neurofibromatose de Recklinghausen. No entanto, alguns aspectos contrariam-na, a saber: a ausência duma anomalia sistémica (por exemplo neurocutânea), a ausência de transmissão hereditária, as características da hipertrofia neural (por fibrose da bainha e não por verdadeira hipertrofia do nervo), o aumento do tecido adiposo e as características radiológicas não sobreponíveis entre as duas entidades.<sup>1,5-7</sup>

A doença diagnostica-se facilmente à nascença devido à evidência dum gigantismo localizado. O envolvimento é, geralmente, unilateral, sendo a extremidade inferior mais atingida, principalmente envolvendo o 2º e/ou o 3º dedos. A pele tem um aspecto espessado e o crescimento local geralmente cessa na puberdade. Após a segunda década de vida podem iniciar-se queixas dolorosas locais, devido ao aparecimento de alterações degenerativas secundárias aos problemas mecânicos levantados pelas alterações estruturais. Mais raramente, podem existir síndromes de compressão (Síndrome do Canal Cárpico ou do Túnel Cubital) como sucedia com a nossa doente.<sup>4,8-11</sup>

As características radiológicas da ML são o aumento das partes moles, devido à hipertrofia de todos os elementos da mesoderme nos dedos afectados, com aumento essencialmente do tecido adiposo, e falanges aumentadas em largura e comprimento, geralmente com o padrão trabecular mantido. Também pode existir um aplanamento da superfície articular e um encerramento precoce dos centros de crescimento epifisário.<sup>2,12,13</sup>

A Ressonância Magnética Nuclear pode ter importância no diagnóstico diferencial com outras situações causadoras de gigantismo localizado, nomeadamente, a angioliipomatose, a Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber e a hipertrofia segmentar localizada. Na ML este exame mostra uma acentuação do tecido adiposo, uma infiltração adiposa muscular e uma diminuição da estrutura cortical do osso.<sup>3,14</sup>

Apesar de ser uma entidade rara e de fácil diagnóstico, o conhecimento da Macrodistrofia Lipomatosa parece-nos interessante para o Reumatologista, dada a possibilidade de surgirem complicações músculoesqueléticas com ela relacionadas.

### Endereço para correspondência

Paulo Clemente Coelho  
Apartado 9827  
1911 Lisboa Codex, Portugal  
E-mail: jccoel@gmail.com

### Referências

1. Barsky A. Macroductyly. J Bone Joint Surg Am 1967; 49:1255-1266.
2. Moran V, Butler F, Colville J. X-ray diagnosis of macrodystrophia lipomatosa. Br J Radiol 1984; 57:523-525.
3. Soler R, Rodriguez E, Bargiela A, Martinez C. MR findings of macrodystrophia lipomatosa. Clin Imaging 1997; 21: 135-137.
4. Ranawat C, Arora M, Singh R. Macrodystrophia lipomatosa with carpal tunnel syndrome. A case report. J Bone Joint Surg Am 1968; 50:1242-1244.
5. Tuli S, Khanna N, Sinha G. Congenital Macroductyly. Br J Plast Surg 1969; 22:237-243.
6. Thorne F, Posch J, Mladick R. Megalodactyly. Plast Reconstr Surg; 41:232-239.
7. Minkowitz S, Minkowitz F. A morphological study of macroductylysm. A case report. J Pathol Bacteriol 1968; 90: 323-328.
8. Stern P, Nyquist S. Macroductyly in ulnar nerve distribution associated with cubital tunnel syndrome. J Hand Surg 1982; 7:569-571.
9. Meyer B, Roricht S. Fibrolipomatous hamartoma of the proximal ulnar nerve associated with macroductyly and macrodystrophia lipomatosa as an unusual cause of cubital tunnel syndrome [letter]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 808-810.
10. Tuzuner T, Parlak AH, Kavak A, Alper M.. A neglected case of macrodystrophia lipomatosa of the foot in an elderly man. J Am Podiatr Med Assoc 2005; 95:486-490.
11. Ozturk A, Baktiroglu L, Ozturk E, Yazgan P. Macrodystrophia lipomatosa: a case report . Acta Orthop Traumatol Turc. 2004; 38:220-223.
12. Gupta S, Sharma O, Sharma S, Sood B, Gupta S. Macrodystrophia lipomatosa: radiographic observations. Br J Radiol 1992; 65: 769-773.
13. Coelho R., Simão M., Trad C.. Hamartoma Fibrolipomatoso e macrodistrofia lipomatosa: análise dos achados clínicos e de imagem em quatro casos, com revisão da literatura. Radiol Bras 2002; 35: 487-492.
14. D'Costa H, Hunter J, O'Sullivan G, O'Keefe D, Jenkins J, Hughes P. Magnetic resonance imaging in macro-melia and macroductyly. Br J Radiol 1996; 69: 502-527.

---

## A Day with B Cells and Joints

Portugal, Lisboa  
15 de Maio de 2007

---

## 12th International Congress on Antiphospholipid Antibodies

Itália, Florença  
18-20 de Abril de 2007

---

## 5th International Conference «Sex Hormones, Pregnancy and Rheumatic Diseases»

Itália, Florença  
20-22 de Abril de 2007



LOMBALGIA COM SINAIS DE ALARME:  
UM CASO DE ESPONDILODISCITE

M. Couto  
C. Ambrósio  
J. Velez  
M. J. Salvador  
A. Malcata

Hospitais da Universidade de Coimbra

---

## RESUMO

---

A espondilodiscite é uma entidade patológica grave. Embora a mortalidade tenha diminuído de cerca de 25% na era pré-antibiótica para cerca de 5% na actualidade, é ainda muito significativa e a morbilidade permanece elevada. Estima-se que entre os sobreviventes a taxa de défice neurológico residual seja cerca de 7% e que 30% dos doentes mantenha sintomas relacionados, o mais importante dos quais é a dor.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 74 anos, com lombalgia aguda de instalação recente, tendo sido estabelecido o diagnóstico de espondilodiscite. Com este trabalho pretendem alertar para o facto de, num quadro tão comum como é o da lombalgia, perante sintomas e sinais de alerta, ser imprescindível uma investigação diagnóstica célere, que permita instituição de medidas que minimizem os danos potenciais.

**Palavras-Chave:** Espondilodiscite; Lombalgia Inflamatória.

---

---

## ABSTRACT

---

Spondylodiscitis is a serious clinical entity. Despite the decrease in mortality from about 25% in the pre-antibiotic era to near 5%, it remains significant and the associated morbidity is still relevant. The rate of residual neurological deficits among survivors is around 7%. In 30% of patients some related symptoms persist, the most important being pain.

The authors report the case of a 74-year-old male patient with recent onset low back pain, which caused considerable disability. With this work the authors intend to alert to the fact that in a patient with a common symptom such as low back pain, the presence of “red flags” requires a quick investigation and diagnosis in order to prevent serious damage.

**Keywords:** Spondylodiscitis; Inflammatory Low Back Pain.

---

## LOMBALGIA COM SINAIS DE ALARME: UM CASO DE ESPONDILODISCITE

M. Couto\*, C. Ambrósio\*, J. Velez\*\*, M. J. Salvador\*\*\*, A. Malcata\*\*\*\*

### Introdução

A espondilodiscite é uma entidade patológica grave. Embora a mortalidade possa ter diminuído significativamente, de cerca de 25% na era pré-antibiótica para cerca de 5% na actualidade, é ainda muito significativa e a morbilidade permanece elevada.<sup>1</sup> Estima-se que, entre os sobreviventes, a taxa de défice neurológico residual seja de cerca de 7% e que 30% dos doentes mantenha sintomas relacionados, dos quais o mais importante é a dor.<sup>1</sup>

Torna-se essencial estar atento a sinais clínicos de alarme que acompanham esta patologia, bem como a factores predisponentes. São factores de risco reconhecidos para etiologia infecciosa antecedentes de uso de drogas endovenosas, presença de infecção, história de técnicas invasivas recentes, diabetes mellitus, estado de imunossupressão crónica, alcoolismo crónico e insuficiência renal.<sup>2,3</sup>

O *Staphylococcus aureus* é o agente etiológico mais comum, seguido pelas espécies de *Streptococcus* e de bacilos gram-negativos.<sup>1,4</sup> Na maioria dos casos a disseminação do agente ocorre por via hematogénica, com porta de entrada mais frequente a partir da pele, árvore traqueobronquial e vias genitourinárias.<sup>1,5-7</sup>

O diagnóstico precoce é fundamental, já que a demora na instituição da terapêutica tem impacto prognóstico importante. Apesar da evolução dos exames complementares de diagnóstico, este nem sempre é fácil, devido à apresentação clínica vaga, estimando-se um atraso médio no diagnóstico entre 8 semanas e 4 meses.<sup>1,4</sup> A elevação da velocidade de sedimentação (VS) e da proteína C reactiva (PCR) ocorre em mais de 80% dos doentes, mas a

leucocitose ocorre em apenas cerca de 42% dos casos.<sup>1,5</sup> A RMN é considerada a modalidade imagiológica mais fidedigna para o diagnóstico de infecção e de abscesso para-vertebral, com uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 93%,<sup>2</sup> mas o diagnóstico deve ser sempre baseado no exame bacteriológico ou microscópico do tecido.<sup>1,4</sup>

### Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 74 anos, raça branca, agricultor, natural e residente em Ourém, internado por lombalgia de carácter contínuo, de início agudo, com 1 mês de evolução. Agravamento progressivo, associado a emagrecimento de cerca de 7 kg num mês e astenia e anorexia marcadas. Não foi identificado factor desencadeante para esta sintomatologia. A dor era bem localizada, a nível de L2-L3, não irradiada e sem associação a sinais neurológicos. Autónimo até então, apresentava incapacidade marcada. Negava outras queixas sistémicas concomitantes. Sem consumo de derivados lácteos não pasteurizados, contacto com animais, infecções, viagens ou realização de técnicas invasivas recentemente. Nos antecedentes patológicos havia a referir um adenocarcinoma prostático grau 7 no *score* de Gleason, diagnosticado há 2 anos, sob tratamento médico com antiandrogénios.

Ao exame físico apresentava-se apirético, com uma frequência cardíaca de 74/minuto, auscultação cardíaca com um sopro sistólico grau II/VI, auscultação pulmonar e exame abdominal sem alterações e ausência de edemas periféricos. Havia dor à compressão directa a nível de L2-L3, contractura para-vertebral e dor com limitação de todos os movimentos da coluna lombar. O restante exame físico era normal, incluindo o sinal do psoas e o exame neurológico.

O doente tinha sido referenciado pelo médico de família e havia realizado, cerca de 3 semanas antes, radiografia da coluna que não mostrava alterações, e análises, estas com elevação da VS-114 mm/1ª

\*Médico do Internato Complementar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*Médico do Internato Complementar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*\*\*Director do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra



**Figura 1.** Lesão lítica do corpo vertebral de L3 e redução marcada do espaço intervertebral de L2-L3.



**Figura 2.** Lesão osteolítica do corpo vertebral de L3, verificando-se preenchimento com material com densidade de tecidos moles.

hora e da PCR-6,3 mg/dl, sem outras alterações a referir. O valor dos leucócitos era de  $8,6 \times 10^9/L$ .

Dos exames efectuados durante o internamento salientam-se hemoculturas e urocultura negativas, serologias para *Brucella* e *Salmonella* negativas, intra-dermo reacção de Mantoux de 0 mm, ecografia abdomino-pélvica normal, ecocardiograma normal e radiografia simples da coluna dorso-lombar que mostrou lesão lítica a nível de L3 (Figura 1). Procedeu-se a TAC e RMN (Figuras 2 e 3) do segmento vertebral envolvido que revelaram lesões compatíveis com espondilodiscite a nível de L2-L3 com extensão para-vertebral bilateral e presença de abscesso à direita, desviando o psoas mas não parecendo invadi-lo. O cintigrama osteo-articular não mostrou outros focos de hiperfixação para além do local correspondente ao das vértebras afectadas. Foi efectuada punção da lesão, mas não se obteve material suficiente para estudo.

Optou-se por terapêutica empírica com vancomicina por via endovenosa, analgesia, heparina de baixo peso molecular (a título profilático), repouso no leito durante a fase aguda e, logo que possível, reabilitação funcional progressiva com apoio de dorsolombostato. A antibioterapia foi mantida por 6 semanas, obtendo-se uma resposta clínico-laboratorial favorável.

O doente mantém seguimento em consulta de Reumatologia, tendo-se verificado evolução clínica razoável - mantém dor residual e alguma limitação funcional. Os parâmetros laboratoriais apontam para a resolução do processo infeccioso, sen-



**Figura 3.** Lesões compatíveis com espondilodiscite a nível de L2-L3. Epidurite, com deformação da face ventral do canal vertebral.





**Figura 4.** Extensa destruição de L3, bem como do disco intervertebral.

do a VS de 24 mm/hora, a PCR de 0,5 mg/dl e os leucócitos de  $8,8 \times 10^9/L$ . As lesões vertebrais mostram sequelas do processo infeccioso, verificando-se colapso vertebral (Figura 4).

## Discussão

A presença de sinais de alarme neste doente com lombalgia, tais como o carácter contínuo da dor, uma dor bem localizada e a presença de sintomas constitucionais acompanhantes, assim como o reconhecimento de antecedentes de risco, nomeadamente a história de neoplasia, foram factores determinantes para o tipo de intervenção adoptada. Outros sinais de alarme a considerar, no caso de lombalgia aguda, incluem o risco ou evidência de osteoporose, manifestações neurológicas e viscerais associadas.<sup>8</sup>

Após avaliação global da situação clínica a hipótese diagnóstica mais consistente foi de espondilodiscite infecciosa por bactéria piogénica. A destruição vertebral extremamente rápida, assim como a elevação dos parâmetros infecciosos, foram elementos valorizados na decisão terapêutica e a boa resposta clínica apoiou esta conduta.

A dor vertebral associada a febre evoca patologia infecciosa, ainda que o doente não apresentasse factores de risco para espondilodiscite infecciosa.<sup>4</sup> O facto de não ter ocorrido febre neste doente não é surpreendente, visto que esta está presente em apenas 33 a 50% dos casos.<sup>1,4</sup> Dos exames com-

plementares de diagnóstico salienta-se a elevação da PCR (6,3 mg/dl), da VS (114 mm/1ª hora) e normalidade dos leucócitos ( $6,8 \times 10^9/L$ ). A elevação da VS e PCR ocorre em mais de 80% dos doentes.<sup>1</sup> Num estudo de Sapico *et al*<sup>5</sup> verificou-se leucocitose à apresentação em apenas 42% dos casos. Por outro lado, a VS estava elevada em 92% dos 184 doentes.<sup>5</sup> Uma VS superior a 100 mm/1ª hora está associada a uma probabilidade de 55% para uma causa grave de lombalgia.<sup>2</sup> A VS é também importante para monitorização terapêutica. Num estudo retrospectivo de Carragee *et al*,<sup>9</sup> verificou-se que os doentes sem uma diminuição significativa da VS no primeiro mês de terapêutica apresentavam uma maior probabilidade de fracasso da terapêutica médica, quando comparados com aqueles em que se obtinha uma VS inferior a 50 mm/1ª hora. No entanto, o declínio rápido deste marcador é incomum e considera-se a PCR um melhor marcador de resposta, já que a diminuição dos valores é obtida mais precocemente.<sup>1,2</sup> Esse pressuposto é demonstrado num outro estudo de Unkila-Kallio *et al*,<sup>10</sup> realizado numa população pediátrica, em que se verificou que o tempo médio de normalização da VS foi de 18 dias, enquanto que para a PCR foi de 7 dias, concluindo-se que a PCR é melhor marcador de resposta.

Não foi possível identificar o agente infeccioso, como é frequente nesta patologia.<sup>1</sup> Contudo o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é o agente etiológico mais comum, seguido pelas espécies de *Streptococcus* e bacilos gram-negativos.<sup>1,4</sup> A decisão de iniciar antibioterapia empírica impôs-se, pela alta morbilidade e mortalidade inerentes a esta patologia. Optou-se por uma cobertura antibiótica dirigida a infecção por *S. aureus*, por ser o agente mais comum e pela rapidez da destruição vertebral verificada. Neste caso, está preconizada a vancomicina, caso se considere a hipótese de *S. aureus* meticilino-resistente.<sup>1</sup> Esta escolha, ainda que recomendada por alguns, não oferece cobertura adequada para os agentes Gram- que podem ser causa de espondilodiscite em cerca de 1/3 dos doentes mais idosos.<sup>11</sup> A duração da antibioterapia, no caso de infecções piogénicas, deve ser de 6 a 8 semanas por via endovenosa, sendo controversa a sua continuação por mais 1 a 2 meses por via oral.<sup>1,4,7</sup> Não houve necessidade de recorrer ao tratamento cirúrgico dada a ausência de envolvimento neurológico por instabilidade vertebral e pela boa progressão da doença com o tratamento médico.



O ecocardiograma, também este sem alterações, foi realizado na suspeita de endocardite bacteriana como foco primário. Um estudo retrospectivo de 91 casos de osteomielite vertebral (excluindo-se casos de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, por *Brucella species*, doentes com culturas negativas e infecções pós-cirúrgicas) identificou 28 doentes (30,8% dos casos) com endocardite bacteriana.<sup>12</sup> Os factores de risco encontrados foram patologia cardíaca prévia e infecção por microrganismos gram-positivos.<sup>12</sup>

O *follow-up* não tem duração pré-definida, mas o mais adequado parece ser de pelo menos 12 meses.<sup>1,10,13,14</sup> Sendo a RMN um exame bastante importante na fase diagnóstica, a sua utilidade é contestável na fase inicial de monitorização, visto que, mesmo na presença de melhoria clínica, esta não se reflecte imagiologicamente, pela existência de edema medular, que poderá dar a falsa ideia de progressão da doença.<sup>1</sup> Deste modo, a monitorização baseia-se sobretudo nos parâmetros analíticos mais do que na imagiologia.<sup>1</sup>

Apesar da persistência de queixas dolorosas, a evolução clínico-laboratorial do doente foi favorável. Embora na maioria dos casos se verifique uma melhoria gradual da dor, com habitual resolução quando ocorre fusão óssea, pode a mesma persistir e ser causa de incapacidade funcional e dos problemas a ela inerentes.

Sendo a espondilodiscite uma entidade nosológica grave e dependendo a eficácia terapêutica de um diagnóstico e intervenção precoces, torna-se necessária uma grande suspeição clínica e atenção ao aparecimento de «sinais de alarme» em doentes que muitas vezes se apresentam com uma clínica insidiosa e inespecífica.

#### Endereço para correspondência

Maura Couto  
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto, Coimbra  
E-mail: maura\_couto@yahoo.com

#### Referências

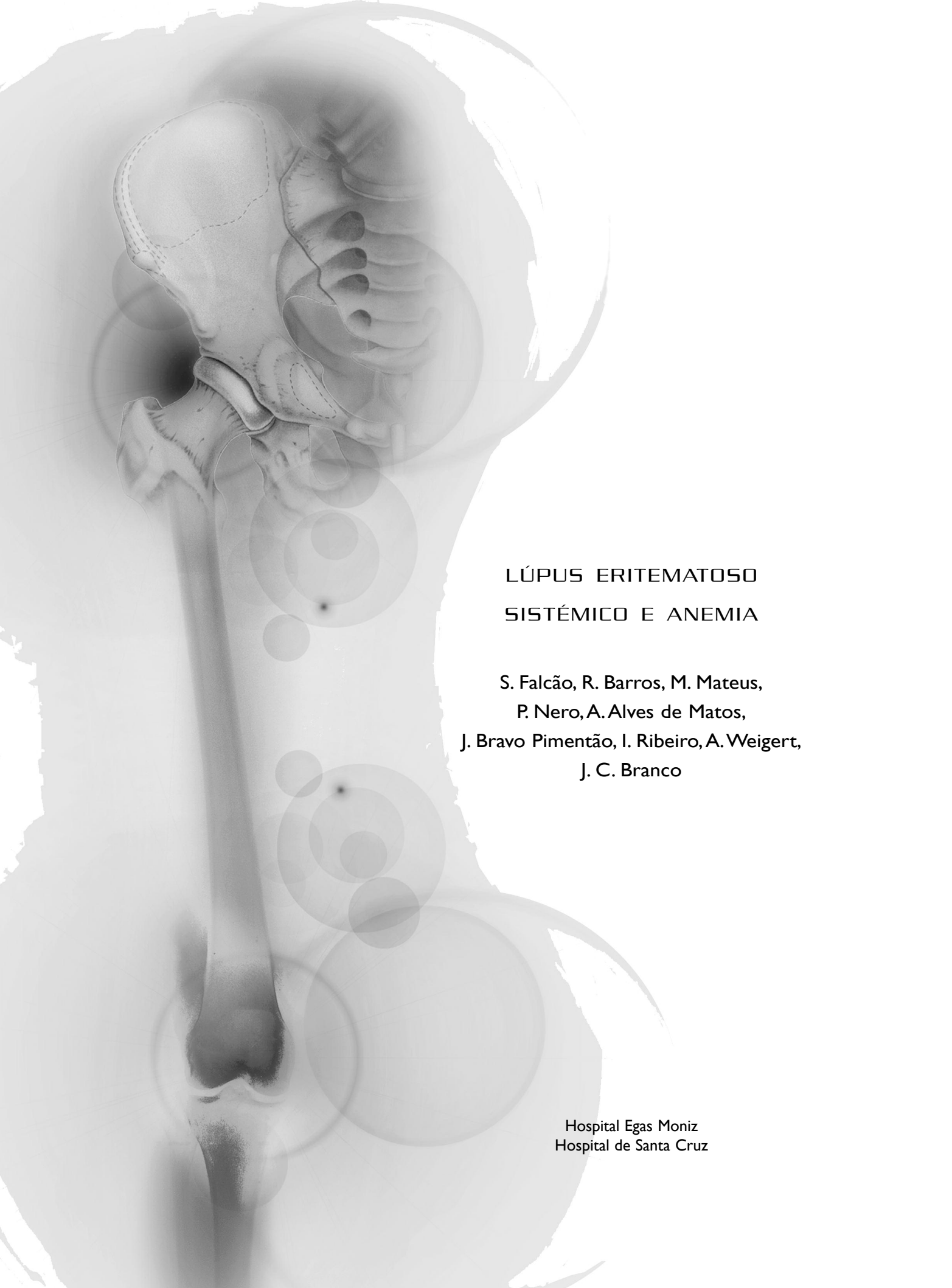
1. Sexton DJ, McDonald M. Vertebral osteomyelitis. Up To Date 14.1. 2006
2. Patel P, Olive KE, Krishnan K. Septic Discitis as Cause of Back Pain. South Med J. 2003;96: 692-695.
3. Mann S, Schutze M, Sola S, Piek J. Nonspecific pyogenic spondylodiscitis: clinical manifestations, surgical treatment, and outcome in 24 patients. Neurosurg Focus 2004;17: E3.
4. Quinones-Hinojosa A, Jun P, Jacobs R, Rosenberg WS, Weinstein PR. General principles in the medical and surgical management of spinal infections: a multidisciplinary approach. Neurosurg Focus. 2004;17: E1.
5. Sapico FL, Montgomerie JZ. Pyogenic vertebral osteomyelitis: Reports of nine cases and review of the literature. Rev Infect Dis 1979; 1:754-776.
6. Vaz R, Pinto R. Infecções vertebrais, discos e intrarraqidianas. Arquivos de Medicina 1997; 11: 222-228.
7. Sapico FL, Montgomerie JZ. Vertebral osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am 1990;4:539-550.
8. Pereira da Silva JA. Reumatologia Prática 1ª ed. Coimbra: Diagnostico, 2004;11:2-33.
9. Carragee EJ, Kim D, van der Lugt T, Vittum D. The clinical use of erythrocyte sedimentation rate in pyogenic vertebral osteomyelitis. Spine. 1997; 22:2089-2093.
10. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Eskola J, Peltola H. Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis in children. Pediatrics 1994; 93:59-62.
11. Mader JT, Shirliff ME, Bergquist S, Calhoun JH. Bone and joint Infections in the elderly: practical treatment guidelines. Drugs Aging 2000;16:67-80
12. Pigrau C, Almirante B, Flores X et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors and outcome. Am J Med 2005; 118:1287 e17-1287 e24.
13. Gasbarrini AL, Bertoldi E, Mazzetti M et al. Clinical features, diagnostic and therapeutic approaches to haematogenous vertebral osteomyelitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2005;9:53-66.
14. Lehovskiy J. Pyogenic vertebral osteomyelitis/disc infection. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 1999; 13:59-75.

## 14th PReS (European Pediatric Rheumatology Society) Congress

Turquia, Istambul

6-9 de Setembro de 2007

Limite de Envio de Resumos: 01 de Abril de 2007



## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E ANEMIA

S. Falcão, R. Barros, M. Mateus,  
P. Nero, A. Alves de Matos,  
J. Bravo Pimentão, I. Ribeiro, A. Weigert,  
J. C. Branco

Hospital Egas Moniz  
Hospital de Santa Cruz

---

## RESUMO

---

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente, de raça branca, de 48 anos de idade, com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico (LES) com um ano de evolução, caracterizado por astenia, febrícula, *rash* cutâneo, alopecia, fenómeno de Raynaud, artrite, derrame pericárdico, envolvimento do interstício pulmonar, glomerulonefrite proliferativa difusa com crescentes e anemia. A anemia grave refractária a corticoterapia em altas doses (1 mg/Kg/dia), ferro oral e transfusões de sangue, associada à reduzida taxa de reticulócitos, determinou a execução de mielograma, biopsia óssea e imunofenotipagem do sangue medular, que foram compatíveis com Síndrome Mielodisplásica. Iniciou terapêutica com eritropoietina (5.000U 3×/semana) e pulsos de ciclofosfamida (1gr/m<sup>2</sup> mensais) com regressão total das alterações ao nível da medula óssea e, subsequentemente, da anemia. Discutem-se as principais causas de anemia em doentes com LES.

**Palavras-Chave:** Lúpus Eritematoso Sistémico; Síndrome Mielodisplásica; Anemia

---

---

## ABSTRACT

---

The authors report the case of a 48-years-old Caucasian women, with a previous diagnosis of systemic lupus erythematosus characterized by asthenia, fever, skin rash, alopecia, Raynaud's phenomenon, arthritis, pericardial effusion, interstitial pulmonary involvement, diffuse proliferative glomerulonephritis with crescents and anemia. The presence of severe anemia refractory to high doses of glucocorticoids (1 mg/Kg/day), iron therapy and blood transfusions, associated with a low reticulocyte count determined the execution of a bone marrow aspiration, biopsy and immunophenotyping, which were compatible with the diagnosis of Myelodysplastic Syndrome. The treatment with erythropoietin (5.000U 3×/week) and cyclophosphamide pulses (1 gr/m<sup>2</sup> month) induced complete regression of morphologic bone marrow changes and anemia. The main causes of anemia in lupus patients are discussed.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus; Myelodysplastic Syndrome; Anemia

---

## LÚPUS ERYTEMATOSO SISTÊMICO E ANEMIA

S. Falcão\*, R. Barros\*, M. Mateus\*\*, P. Nero\*\*, A. Alves de Matos\*\*\*,  
J. Bravo Pimentão\*\*\*, I. Ribeiro\*\*\*\*, A. Weigert\*\*\*\*\*, J. C. Branco\*\*\*\*\*

## Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença reumática inflamatória crónica, de etiologia desconhecida e evolução variável, que pode afectar qualquer órgão ou sistema, em várias combinações.<sup>1</sup> Na sua etiologia estão envolvidos factores genéticos, ambientais e hormonais associados a disfunção *major* do sistema imunitário. Atinge cerca de 1:1.000 habitantes, 90% são mulheres em idade reprodutiva, na relação de 6-10♀:1♂.<sup>2</sup>

A anemia é uma manifestação frequente de LES. Múltiplas causas podem estar envolvidas, isoladamente ou em associação, condicionando diferentes abordagens terapêuticas. O seu prognóstico está directamente relacionado com o agente causal e a resposta à terapêutica instituída.<sup>3</sup>

## Caso clínico

Doente do sexo feminino, 48 anos de idade, raça branca, técnica de informática, sem antecedentes médicos pessoais ou familiares relevantes. Foi internada no serviço de Reumatologia do HEM para esclarecimento de quadro clínico com um ano de evolução e agravamento progressivo, caracterizado por poliartralgias de ritmo inflamatório, envolvendo punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais das mãos, cotovelos e ombros, bilaterais, simétricas e migratórias, com tumefacção articular e rigidez matinal superior a uma hora. Estas queixas eram acompanhadas de mialgias generalizadas, cansaço fácil, febre vespertina (38°C),

perda ponderal de cerca de 14Kg, exantema maculo-papular pruriginoso generalizado, úlceras orais, fenómeno de Raynaud dos dedos de ambas as mãos, cefaleias, pressão arterial pontualmente elevada, disfagia e epigastralgias.

Objectivamente estava pálida, emagrecida, normotensa e eupneica. Apresentava adenomegalias cervicais, axilares e inguinais (elásticas e não dolorosas), exantema macular na região antero-superior do tórax e epigastro, artrite dos punhos, cianose digital e hemorragias sub-ungueais em chama de vela. O restante exame objectivo não apresentava alterações.

Dos exames complementares de diagnóstico solicitados à entrada salienta-se anemia normocítica, normocrómica (Hb 7,6 g/dl, VGM 81 fl), linfopenia ( $500 \times 10^9/l$ ), reticulócitos 2,5% (VR 0,5-2,5), VS 125 mm, PCR 54 mg/dl (VR 0-3), siderémia 17 µg/dl (VR 31-144), ferritina 226 ng/ml (VR 9-120), transferrina 1,5 g/ml (VR 2,12-3,6), haptoglobina 2,38 g/l (VR 0,16-2), LDH 702 U/l (VR 240-480), teste de Coombs directo e indirecto positivos, vitamina B12 194 pg/ml (VR 193-982), ácido fólico 6,16 ng/ml (VR 3-17), eritropoietina (EPO) 25,1 mU/ml (VR 4-24), creatinina 1,6 mg/dl, ureia 102 mg/dl, sedimento urinário patológico (piúria e hematúria), proteinúria nefrótica, *clearance* de creatinina diminuída (39,3 ml/min), diminuição das fracções C3 e C4 do complemento, VDRL falsamente positivo (VDRL + 8 díles/TPHA negativo), ANA positivo (1/320 padrão mosqueado), anti-dsDNA 12.350 UI/ml (VR <15 UI/ml), anti-SSA, anti-SM e anti-RNP positivos. As serologias para VHC, VHB e HIV 1 e 2 estavam negativas, bem como as hemoculturas e uroculturas. O ecocardiograma transtorácico evidenciou pequeno derrame pericárdico anterior e posterior. A TAC toraco-abdomino-pélvica revelou pequenas adenomegalias peri-pancreáticas e parênquima pulmonar em vidro despolido no andar médio e em ambas as bases. As provas de função respiratórias foram normais. A endoscopia digestiva alta revelou candidose esofágica e ectasia vascular do antro gástrico. A RMN-CE não eviden-

\*Interna do Internato Complementar de Reumatologia

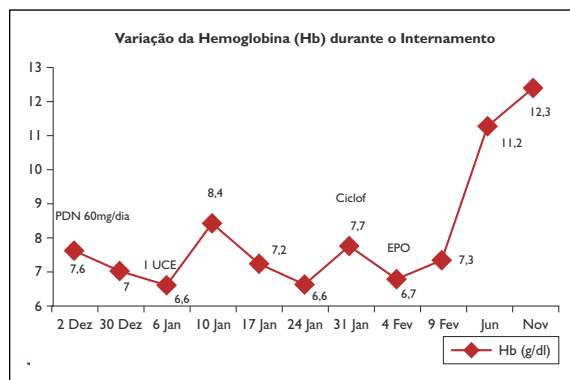
\*\*Assistente de Reumatologia

\*\*\*Assistente Graduado de Reumatologia. Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE (CHLO), Hospital Egas Moniz (HEM)

\*\*\*\*Directora do Serviço de Hematologia, CHLO, HEM

\*\*\*\*\*Assistente Graduado de Nefrologia, CHLO, Hospital de Santa Cruz

\*\*\*\*\*Director do Serviço de Reumatologia, CHLO, HEM



**Figura 1.** Variação da hemoglobina durante o internamento e sua variação após introdução de terapêutica. PDN – prednisona, UCE – unidade de concentrado eritrocitário, Ciclofosf. – ciclofosfamida, EPO – eritropoietina.

ciou alterações.

A suspeita de anemia hemolítica determinou o início de corticóides em altas doses (prednisona 1 mg/Kg/dia). Concomitantemente fez ferro oral, flucanazol e inibidor da bomba de prótons, com regressão dos sintomas constitucionais, músculo-esqueléticos, cutâneo-mucosos e gastrointestinais, normalização da PCR, mas com agravamento da proteinúria e da anemia. A hemoglobina desceu para valores de 6,6 g/dl ao 17º dia de internamento, com necessidade de suporte transfusional, mas sem rendimento (Figura 1).

Os valores persistentemente baixos de hemoglobina e da taxa de reticulócitos, apesar da corticoterapia em altas doses e correcção dos défices de ferro, determinaram a realização de mielograma, biopsia óssea e imunofenotipagem do sangue medular. O mielograma revelou-se normocelular com 29,6% de eritropoiese, discreta diseritropoiese, relação mielóide/eritróide 2/1, granulocitopoiese 61%, presentes todos os estados maturativos; megacariócitos presentes, de número normal, raros com dismorfias; linfócitos 7,6%; raros plasmócitos; algumas células reticulares. A biopsia óssea revelou uma medula normocelular (60% hematopoiese, 40% adipócitos) com fibrose focal marcada, presença de sequestros e sinais de remodelação óssea; proporções relativas de linhagens hematopoiéticas mantidas, série mielóide com maturação completa e sem blastos, sinais de moderada diseritropoiese, megacariócitos dismórficos, em geral pequenos e monolobados, por vezes em agregados e com algumas ectopias paratrabeculares. Em conclusão, mielodisplasia sobretudo megacariocítica e

eritróide e fibrose do estroma. A imunofenotipagem do sangue medular mostrou alteração do padrão maturativo da linhagem mielóide nas combinações CD15/CD16, CD11b/CD13 e CD13/CD16. O cariótipo medular foi normal. Estes resultados são compatíveis com Síndrome Mielodisplásica.

Dado o agravamento progressivo da função renal, com valores de proteinúria que chegaram a 7,388 g/24h, iniciou terapêutica com EPO (5.000 U 3x/semana) e pulsos mensais de ciclofosfamida (1 g/m<sup>2</sup>), com melhoria geral progressiva, diminuição da proteinúria (actualmente com valores de 0,324 g/24h) e elevação da hemoglobina para valores superiores a 12 g/dl.

A doente cumpriu dois pulsos de ciclofosfamida mensais, na mesma dose. Posteriormente foi submetida a biopsia renal que revelou glomerulonefrite proliferativa difusa, com crescentes. Após a biopsia optou-se pelo início de micofenolato de mofetil, na dose de 1,5 g/dia, como terapêutica de manutenção para a glomerulonefrite proliferativa difusa, terapêutica que mantém actualmente. Nove meses após o internamento repetiu mielograma que não revelou alterações.

## Discussão

A anemia é uma manifestação frequente nos doentes com LES, atingindo prevalências de 70% ao longo do curso da doença.<sup>4</sup> Múltiplos mecanismos podem estar envolvidos, incluindo: inflamação, insuficiência renal, perdas sanguíneas, aporte dietético inadequado, medicação, hemólise, infecção, hipersplenismo, mielofibrose, mielodisplasia e anemia aplástica.<sup>5-7</sup> A causa mais frequente é a anemia associada à reacção de fase aguda, também designada por anemia da doença crónica ou inflamação crónica.<sup>6,7</sup> Outros tipos de anemia são mais raros, salientando-se os quadros de microangiopatia trombótica, no contexto de hipertensão arterial grave, insuficiência renal terminal ou síndrome dos anticorpos anti-fosfolípidos (SAAF) catastrófica; as síndromes de activação macrofágica; a anemia sideroblástica isolada ou associada a síndromes pré-leucémicas; a eritroblastopénia secundária à presença de anticorpos anti-eritroblastos ou sub-populações linfocitárias citotóxicas para a linhagem vermelha, devendo-se pesquisar a presença de timoma ou gamapatia monoclonal; a mielodisplasia e a mielofibrose na presença de bi ou pancitopénia.<sup>3</sup> (Quadro I)

**Quadro I. Causas de anemia no LES****Mecanismos não imunológicos**

Doença inflamatória crónica  
 Insuficiência renal crónica  
 Perdas hemáticas  
 Microangiopatia trombótica  
 Toxicidade medicamentosa  
 Síndrome de activação macrofágica  
 Hiperesplenismo  
 Anemia sideroblástica  
 Síndromes proliferativas  
 Pancitopénia central (vírus, outros mecanismos)

**Mecanismos imunológicos**

Hemólise Coombs positivo  
 Eritroblastopénia  
 Hemólise Coombs negativo  
 Mecanismos imuno-alérgicos (medicamentos)  
 Anemia perniciosa (anticorpos anti-células parietais)

Adaptado Anemia e Lúpus. *Maladies et Syndromes Systemiques*.<sup>3</sup>

A anemia associada a doença crónica é caracterizada por deficiente mobilização de ferro para a medula óssea apesar da presença de valores normais ou aumentados das reservas de ferro. Analiticamente reflecte-se por siderémia e transferrina diminuídas, aumento da ferritina e da protoporfirina eritrocitária.<sup>6</sup> Os valores de ferritina séricos são de extrema importância, pois permitem distinguir entre anemia ferropénica pura, por reservas diminuídas de ferro, e deficiente eritropoiese associada a inflamação crónica. Tipicamente, face à inflamação, existe um aumento de ferritina três vezes o seu valor basal.<sup>8</sup>

No mecanismo fisiopatológico estão envolvidas várias citocinas (IL-1, IFN- $\gamma$ , TNF e IFN- $\beta$ ), que actuam suprimindo a resposta medular à EPO e bloqueando a libertação das reservas de ferro do sistema reticulo-endotelial. Esta anemia é ainda agravada pela diminuição da semi-vida eritrocitária.<sup>8</sup>

A anemia associada a insuficiência renal crónica é hipoproliferativa, com taxa de reticulócitos baixa, e surge por falência de produção apropriada de EPO e redução da semi-vida eritrocitária. Os valores de ferritina, siderémia e transferrina são frequentemente normais, exceptuando em doentes em hemodiálise crónica com perdas crónicas sanguíneas durante o procedimento de hemodiálise.<sup>6-9</sup>

Nos doentes com LES a anemia pode reflectir

perdas sanguíneas agudas ou crónicas do aparelho gastrointestinal, geralmente secundárias a medicação (anti-inflamatórios não esteróides e corticóides), ou menstruais. Menos frequentemente, a hemorragia alveolar pulmonar e a vasculite com envolvimento intestinal podem causar anemia.<sup>4,5</sup>

A hemólise clínica é uma situação rara nos doentes com LES, geralmente tem um início súbito e encontra-se associada a quadros de anemia grave exigindo altas doses de corticoterapia.<sup>3,4</sup> Caracteriza-se por taxa de reticulócitos elevada, níveis diminuídos de haptoglobina, níveis aumentados de bilirrubina indirecta e um teste de Coombs positivo.<sup>8</sup> O teste de Coombs é positivo em mais de 10% dos doentes com LES<sup>10</sup> e a anemia hemolítica, Coombs positiva, está associada de forma significativa à presença de anticorpos anticardiolipina, mas é mais frequente nos doentes com LES e SAAF secundário, comparativamente com os doentes com SAAF primário.<sup>3</sup> Ocasionalmente, pode ocorrer hemólise com teste de Coombs negativo.<sup>2</sup>

No caso clínico descrito, a presença de anemia normocítica, normocrómica, ferritina elevada, siderémia, transferrina e taxa de reticulócitos diminuídas reflecte a presença de anemia associada a doença inflamatória crónica. A medicação prévia com anti-inflamatórios não esteróides e corticóides, sem protecção gástrica, a presença de ectasia vascular do antro gástrico e siderémia baixa aponta para perdas crónicas sanguíneas gastrointestinais. A presença de insuficiência renal crónica estadio III NKF (*National Kidney Foundation*)<sup>11</sup>, associada a níveis de EPO e reticulócitos inapropriadamente diminuídos para a gravidade da anemia sugerem anemia associada a insuficiência renal crónica. O aumento da desidrogenase láctica, o teste de Coombs positivo, os anticorpos anticardiolipina IgG e IgM positivos e o fraco rendimento pós transfusional (apesar de haptoglobina ligeiramente elevada e bilirrubinas normais) apontam para a presença de hemólise.

Durante o internamento, o agravamento progressivo da anemia, a fraca resposta à terapêutica instituída e a reduzida taxa de reticulócitos sugeriu a presença de uma medula óssea hiporreativa, determinando a realização de mielograma, biopsia óssea e imunofenotipagem do sangue medular cujos resultados foram compatíveis com Síndrome Mielodisplásica (SMD), com cariótipo medular normal.

As SMD são um grupo heterogéneo de doenças que envolvem as células progenitoras hematopoi-

éticas, caracterizadas por alterações displásicas e deficiente produção de células sanguíneas, associado a um risco variável de transformação leucémica.<sup>12</sup>

As doenças do tecido conjuntivo como a policondrite recidivante, a polimialgia reumática, o fenómeno de Raynaud, a Síndrome de Sjögren, o pioderma *gangrenosum* e o LES têm sido descritos em associação com as SMD, contudo ainda não foi estabelecida uma relação causal.<sup>12,15</sup>

Segundo a classificação FAB (*French-American-British classification system*) as SMD são divididas em 5 subtipos: anemia refractária, anemia refractária com sideroblastos em anel, anemia refractária com excesso de blastos, anemia refractária com excesso de blastos em transformação e leucemia mielomonocítica crónica.<sup>8</sup> A não categorização de alguns casos de SMD nesta classificação tem questionado a sua validade, pelo que nestas situações termos como SMD não classificado ou anemia refractária com displasia multilinhagem podem ser utilizados.<sup>12</sup>

Nas SMD as alterações displásicas, por si, não são diagnósticas. Neste sentido é obrigatório excluir condições potencialmente associadas, como o estado nutricional (nomeadamente défices de vitamina B12 e ácido fólico), os hábitos alcoólicos e medicamentosos (agentes citotóxicos prévios, ácido valproílico, ganciclovir, alemtuzumab), a exposição ocupacional a agentes tóxicos, a radioterapia prévia e a infecção HIV.<sup>12</sup>

O tratamento das SMD é, geralmente, insatisfatório.<sup>16</sup> O transplante medular, os agentes imunossuppressores e os factores de crescimento são algumas das opções terapêuticas. As recomendações internacionais aconselham a EPO como um dos tratamentos possíveis nas SMD de baixo risco.<sup>17</sup>

No caso clínico descrito, apesar da evidência de estarmos perante uma anemia multifactorial, o que ressalta e constitui o âmagio da sua etiologia, na nossa opinião, é o resultado do estudo da medula óssea: a presença de alterações displásicas como factor determinante na resistência à terapêutica instituída. Os autores consideram que uma vez excluídas possíveis causas secundárias de alterações displásicas e não tendo sido possível determinar o subtipo de mielodisplasia, as dismorfias encontradas podem estar relacionadas com mecanismos autoimunes inerentes ao LES. Neste sentido, o início de imunossupressão com ciclofosfamida, terá sido preponderante no controlo dos mecanismos imunológicos. Dada a escassez de ca-

sos semelhantes descritos na literatura, não podemos afirmar com veemência, que o desaparecimento das dismorfias está unicamente relacionado com o início da imunossupressão, uma vez que a doente foi medicada concomitantemente com EPO, um dos tratamentos preconizados nas SMD. Acreditamos contudo que a associação destes dois fármacos foi essencial na regressão das alterações medulares. A normalização do mielograma e a manutenção dos níveis de hemoglobina dentro dos valores normais, após um ano e meio do início de terapêutica de fundo, indiciam um bom prognóstico hematológico.

## Conclusão

Após avaliação clínica e laboratorial a anemia associada a doença crónica, a insuficiência renal crónica, as perdas e a sobreposição com SMD não classificado permanecem como diagnósticos nesta doente. No LES vários mecanismos podem estar subjacentes à anemia, sendo as SMD uma causa pouco frequente. Nas anemias graves e resistentes à terapêutica, devemos auxiliar-nos em exames complementares de diagnóstico mais invasivos, como é o caso do mielograma e biopsia óssea. O protelar da sua realização impede o início atempado de terapêutica direccionada, aumentando a morbilidade e mortalidade, já por si elevadas nesta patologia.

## Endereço para correspondência:

Sandra Falcão  
Serviço de Reumatologia  
Hospital Egas Moniz  
Rua da Junqueira nº 126  
1349-019 Lisboa  
Tlm: 914269750  
E-mail: sfalcao76@gmail.com

## Referências

1. ACR Guidelines for referral and management of SLE. *Arthritis Rheum.* 1999;Vol42,9: 1785-1795
2. Gladman D, Urowitz M. Systemic Lupus Erythematosus. In: Klippel J. and Dieppe P. *Rheumatology*. London: Mosby International, 2000: 7.1.1-7.1.18.
3. Meyer O, Kahn M. *Lupus Érythémateux Systémique. Maladies et Syndromes Systémiques*. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 2001: 201-203.
4. Hahn B. Systemic Lupus Erythematosus. In: Braunwald E, et al. *Harrison's Rheumatology*. New York: McGraw Hill, 2006: 69-83.



5. Schur P. Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. [www.utdol.com](http://www.utdol.com)
6. Cleary L, Duggan D. Hematologic abnormalities complicating medical disorders. In: Williams J.W. et al. Hematology. New York: McGraw Hill, 1990: 1585-1587.
7. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:144-148.
8. Adamson J. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Braunwald E, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill, 2001: 660-666.
9. Erslov A. Anemia of chronic renal failure. In: Williams J.W. et al. Hematology. New York: McGraw Hill, 1990: 90-92.
10. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 217-222.
11. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. [www.utdol.com](http://www.utdol.com)
12. Donald MD. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. [www.utdol.com](http://www.utdol.com)
13. Roy-Peaud F, Paccalin M, Le Moal G et al. Association of systemic diseases and myelodysplastic syndromes. A retrospective study of 14 cases. *Presse Med* 2003; 29: 538-543.
14. Lorand-Metze I, Carvalho MA, Costallat LT. Morphology of bone marrow in systemic lupus erythematosus. *Pathologie* 1994; 15: 292-296.
15. Jimenez-Balderas FJ, Morales-Polanco MR, Gutierrez L. Acute sideroblastic anemia in active systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3: 157-159.
16. Young N. Aplastic anemia, myelodysplasia, and related bone marrow failure syndromes. In: Braunwald E, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill, 2001: 692-701.
17. Rizzo JD. Use of erythropoietin in patients with hematologic malignancies: ASCO and ASH practice guidelines. [www.utdol.com](http://www.utdol.com)

---

## American College of Rheumatology 71th Annual Scientific Meeting

EUA, Boston

6-11 de Novembro de 2007

**Limite de Envio de Resumos: 03 de Maio de 2007**

---

## 34th European Symposium on Calcified Tissues

Dinamarca, Copenhaga

5-9 de Maio de 2007

---

## The 8th International Congresso on SLE

China, Shangai

23-27 de Maio de 2007





## QUISTO DE BAKER PTOSADO

Ana Rita Cravo,  
Pedro Gonçalves,  
J. Canas da Silva

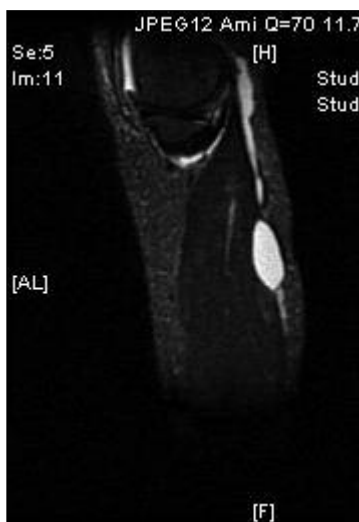
Serviço de Reumatologia  
Hospital Garcia de Orta

## QUISTO DE BAKER PTOSADO

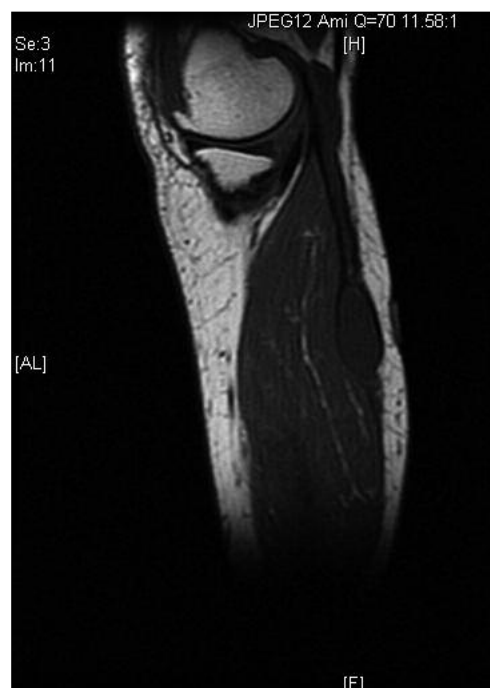
Ana Rita Cravo\*, Pedro Gonçalves\*\*, J. Canas da Silva\*\*\*

L.E.P., 62 anos de idade, caucasiana, recorreu à consulta de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta por massa na região gemelar esquerda. À observação a doente apresentava massa no 1/3 proximal da região gemelar esquerda, de consistência elástica, com cerca de 3 cm de diâmetro, ligeiramente dolorosa à palpação e não aderente aos planos profundos. Não apresentava outras alterações no exame objectivo geral ou osteoarticular, nomeadamente edema da perna ou tumefacção do joelho. Foi solicitada Ressonância Magnética Nuclear do joelho e perna esquerdos que revelou, em topografia subcutânea da região postero-interna do 1/3 proximal da perna esquerda, formação nodular hipointensa em T1 e hiperintensa em ponderação STIR (Short Tau Inverse Recovery) homogénea de contornos regulares, bem delimitada em relação com o gêmeo interno adjacente, que comunica com a vertente postero-interna da articulação do joelho através de um colo com cerca de 7,5 cm de diâmetro

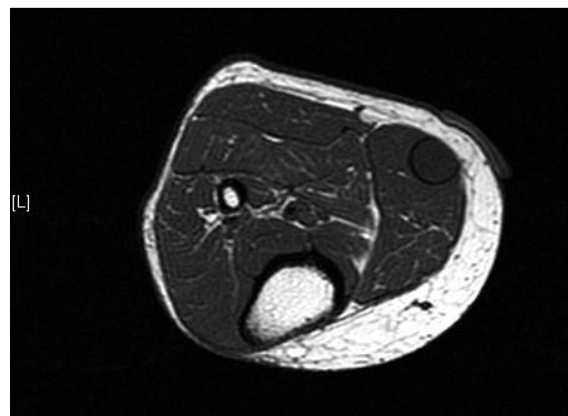
longitudinal, compatível com quisto de Baker pto-sado sem critérios de inflamação ou rotura (Figuras 1, 2 e 3). Verificou-se ainda a existência de discreto derrame intra-articular de maior expressão no recesso retro-patelar.



**Figura 1.** Quisto de Baker hiperintenso em STIR



**Figura 2.** Quisto de Baker hipointenso em T1.



**Figura 3.** Quisto de Baker hipointenso em T1 (coronal).

\*Interna do Internato Complementar de Reumatologia

\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia

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

Foi efectuada punção do quisto por controlo ecográfico na face posterior da perna e feita aspiração com saída de cerca de 5 cc de um líquido límpido, de cor amarelada e com viscosidade normal. Foi ainda realizada injeção local com 40 mg de acetato de metilprednisolona. Até à data não se verificou recidiva do quisto.

Os autores pretendem realçar uma variante rara de localização de quisto de Baker, cuja localização habitual se situa na região popliteia, junto ao condilo femoral interno entre os tendões do músculo

costureiro e semi-membranoso, comunicando com a articulação do joelho, geralmente por um colo de reduzidas dimensões.

**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](mailto:medicos.reumatologia@hgo.min-saude.pt)

---

## 17th Scientific Meeting of the International Bone and Mineral Society

Canada, Montreal  
24-29 de Junho de 2007

---

## International Symposium on Paget's Disease

Reino Unido, Oxford  
12-13 de Julho de 2007

---

## ASBMR 29th Annual Meeting

EUA, Honolulu  
16-19 de Setembro de 2007

**Limite de Envio de Resumos:**  
**17 de Abril de 2007**

■ **12th International Congress on Antiphospholipid Antibodies**

Local e Data: Itália, Florença. 18-20 de Abril de 2007

■ **5th International Conference «Sex Hormones, Pregnancy and Rheumatic Diseases»**

Local e Data: Itália, Florença. 20-22 de Abril de 2007

■ **34th European Symposium on Calcified Tissues**

Local e Data: Dinamarca, Copenhaga. 5-9 de Maio de 2007

■ **A Day with B Cells and Joints**

Local e Data: Portugal, Lisboa. 15 de Maio de 2007

■ **The 8th International Congresso on SLE**

Local e Data: China, Shangai. 23-27 de Maio de 2007

■ **14th EULAR Sonography Course**

Local e Data: Espanha, Barcelona. 10-13 de Junho de 2007

■ **2007 EULAR Congress**

Local e Data: Espanha, Barcelona. 13-16 de Junho de 2007

■ **17th Scientific Meeting of the International Bone and Mineral Society**

Local e Data: Canada, Montreal. 24-29 de Junho de 2007

■ **International Symposium on Paget's Disease**

Local e Data: Reino Unido, Oxford. 12-13 de Julho de 2007

■ **14th PReS (European Pediatric Rheumatology Society) Congress**

Local e Data: Turquia, Istambul. 6-9 de Setembro de 2007

Limite de Envio de Resumos: 01 de Abril de 2007

■ **ASBMR 29th Annual Meeting**

Local e Data: EUA, Honolulu. 16-19 de Setembro de 2007

Limite de Envio de Resumos: 17 de Abril de 2007

■ **American College of Rheumatology 71th Annual Scientific Meeting**

Local e Data: EUA, Boston. 6-11 de Novembro de 2007

Limite de Envio de Resumos: 03 de Maio de 2007

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 Fevereiro de 2006 e disponível em [www.ICMJE.org](http://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](http://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:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores;
- c) 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 todos 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 [arp@spreumatologia.pt](mailto:arp@spreumatologia.pt). Poderá ser também enviada cópia impressa para:**

Editor  
Acta Reumatológica Portuguesa

**(para o biénio 2007-2008):**

**para a morada permanente:**

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

**ou para:**

Serviço de Reumatologia  
Hospital Garcia de Orta  
Av. Prof. Torrado da Silva  
2801-951 Almada  
E-mail: [arp@spreumatologia.pt](mailto:arp@spreumatologia.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

- a) Título (sem autores)
- b) 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.

- c) Palavras-chave

Um máximo de 5 palavras-chave que devem ser apresentadas imediatamente após o 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 abreviatu-

ras 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 e última página do capítulo.

Ex.: Stewart AE. 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 10°x15 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 ar-

tigo 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 1.200 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 International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in February 2006 and available in [www.ICMJE.org](http://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](http://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 [arp@spreumatologia.pt](mailto:arp@spreumatologia.pt).** In addition they can also be sent to:

Editor  
Acta Reumatológica Portuguesa

**(for 2005-2006):**

**to the permanent address:**

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

**or to:**

Serviço de Reumatologia  
Hospital Garcia de Orta  
Av. Prof. Torrado da Silva  
2801-951 Almada  
E-mail: [arp@spreumatologia.pt](mailto:arp@spreumatologia.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; Material 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, Material 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 AE. 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 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 it's 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: \_\_\_\_\_