



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

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

Vol 35 • Nº 1
Janeiro/Março 2010

ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

EDITORES / EDITORS

Editor Chefe (Chief Editor)

Helena Canhão

Editores Associados (Associated Editors)

Catarina Limbert	Luís Graça
Elisabeth Benito Garcia	Maria José Leandro
João Eurico Fonseca	Maria José Santos
João Lameiras Campagnolo	Patricia Nero
José António Pereira da Silva	Raquel Lucas
José Carlos Romeu	

CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Alfonse Masi (E.U.A.)	Ivãio Alves Pereira (Brasil)	Michel Revel (França)
Ana Rita Cravo (Portugal)	Jaime Branco (Portugal)	Patricia Woo (Reino Unido)
Anisur Rahman (Reino Unido)	Jan Dequeker (Bélgica)	Paulo Coelho (Portugal)
Auli Toivanen (Finlândia)	JCW Edwards (Reino Unido)	Paulo Nicola (Portugal)
Dafna Gladman (Canada)	Joachim Kalden (Alemanha)	Paulo Reis (Portugal)
David Isenberg (Reino Unido)	Johannes Bijlsma (Holanda)	Paul Peter Tak (Holanda)
Eliseo Pascual (Espanha)	John Isaacs (Reino Unido)	Piet van Riel (Holanda)
Emilia Sato (Brasil)	Juan Gomez-Reino (Espanha)	Raashid Luqmani (Reino Unido)
Filipa Ramos (Portugal)	Loreto Carmona (Espanha)	Rainer H. Straub (Alemanha)
Francisco Airtton da Rocha (Brasil)	Lucia Costa (Portugal)	Ralph Schumacher (E.U.A.)
Gabriel Herrero-Beaumont (Espanha)	Marcos Bosi Ferraz (Brasil)	Steffen Gay (Suíça)
Gerd Burmester (Alemanha)	Maria Odete Hilário (Brasil)	Tim Spector (Reino Unido)
Graciela Alarcon (E.U.A.)	Mário Viana Queiroz (Portugal)	Tore Kvien (Noruega)
Hasan Yazici (Turquia)	Maurizio Cutolo (Itália)	Yehuda Shoenfeld (Israel)
Ian Chikanza (Reino Unido)	Maxime Dougados (França)	Yrjö Konttinen (Finlândia)

EDITOR TÉCNICO / TECHNICAL EDITOR

J. Cavaleiro

Administração, Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

Publisauide - Edições Médicas, Lda
Alameda António Sérgio 22, 4º B
Edif. Amadeo de Souza-Cardoso
1495-132 Algés
Tel: 214 135 032 • Fax: 214 135 007
Website: www.publisauide.pai.pt

Redacção

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Avenida de Berlim, N° 33B
1800-033 Lisboa

Registo

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

Assinaturas Anuais (4 Números)

Yearly Subscriptions (4 Issues)

Individual/Personal Rate	
Portugal	45 €
Outside Portugal	65 €
Instituições/Institutional Rate	
Portugal	55 €
Outside Portugal	75 €

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Impressão e Acabamento

Selenova – Artes Gráficas, Lda.
Casais da Serra • 2665-305 Milharado

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

Revista referenciada no Index Medicus, Medline, Pubmed desde Janeiro 2006.

Journal referred in Index Medicus, Medline, Pubmed since January 2006.

Revista incluída nos produtos e serviços disponibilizados pela Thomson Reuters, com indexação e publicação de resumos desde Janeiro de 2007 em:

- Science Citation Index Expanded (also known as SciSearch®)
- Journal Citation Reports/Science Edition

Journal selected for coverage in Thomson Reuters products and custom information services.

This publication is indexed and abstracted since January 2007 in the following:

- Science Citation Index Expanded (also known as SciSearch®)
- Journal Citation Reports/Science Edition

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.



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).

ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPR
BIÉNIO 2009-2010

DIRECÇÃO

Presidente	Dr. Rui André Santos
Vice-Presidente	Dr. ^a Viviana Tavares
Vice-Presidente	Dr. Rui Leitão da Silva
Sec. Geral	Dr. ^a Patrícia Nero
Sec. Geral Adjunto	Prof. ^a Dr. ^a Helena Canhão
Tesoureiro	Dr. ^a Maria Lúcia Costa
Vogal Região Norte	Dr. Armando Filipe Brandão
Vogal Região Centro	Dr. ^a Margarida Oliveira
Vogal Região Sul	Dr. ^a Graça Sequeira Munoz
Vogal Ilhas	Dr. Ricardo Ornelas Figueira

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

Presidente	Dr. Augusto Faustino
Secretário	Dr. Walter Castelão
Secretário	Dr. José Saraiva Ribeiro

CONSELHO FISCAL

Presidente	Dr. José Vaz Patto
Relator	Dr. José Miguel Bernardes
Vogal	Dr. ^a Maria Manuela Parente

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Luís Maurício Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

- A Acta Reumatológica Portuguesa em 2010** 9
Acta Reumatológica Portuguesa in 2010
Helena Canhão

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- State-of-the-art on fibromyalgia mechanism** 10
Jaime C. Branco

- Função sexual em doenças reumáticas** 16
Sexual function in rheumatic diseases
Daniel Brito de Araujo, Eduardo Ferreira Borba, Carmita Helena Najjar Abdo, Lilian de Ávila Lima Souza, Claudia Goldenstein-Schainberg, William Habib Chahade, Clovis Artur Almeida Silva

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Anemia versus disease activity as cause of fatigue in rheumatoid arthritis** 24
Escobar ME, Gerhardt C, Roesler E, Kuroda MP, Silva MB, Skare TL

- Health-related quality of life in portuguese SLE patients: an outcome measure independent of disease activity and cumulative damage** 30
Cátia Duarte, Pedro Abreu, M Couto, Cláudia Vaz, Armando Malcata, Luís Inês

- Fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular na síndrome antifosfolípide primária comparada à secundária: um estudo de 96 pacientes** 36
Traditional risk factors for cardiovascular disease in primary antiphospholipid syndrome (APS) when compared with secondary APS: a study with 96 patients
AR Ribeiro, JF Carvalho

- Hospitalização de doentes com Esclerose Sistémica: caracterização de uma população** 42
Hospitalization of patients with Systemic Sclerosis: characteristics of a population
Lígia Silva, Taciana Videira, Filipe Brandão, José Pinto, J. Silva Brito, Francisco S. Ventura

- Ultrasonographic study of the painful shoulder in patients with rheumatoid arthritis and patients with degenerative shoulder disease** 50
Milutinoviš R Sanja, Zlatković-Svenda I Mirjana

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

- Síndrome de Sjögren ou esclerose múltipla? um dilema na prática clínica** 60
Sjögren's Syndrome or Multiple Sclerosis? A dilemma in clinical practice
C Duarte, R Teotónio, P Abreu, P Dias, F Matias

SUMÁRIO / CONTENTS

A propósito de um caso de espessamento cutâneo... 66

A cutaneous thickening case...

S Serra, C Ambrósio, M João Salvador, J Silva, D Serra, J Pedro Reis, A Malcata

Chorea in a child with Churg-Strauss syndrome 72

Aline O. Twardowsky, José A. Paz, Antonio C. Pastorino, Cristina M.A. Jacob, Maria J. Marques-Dias, Clovis A.A. Silva

Mialgias das cinturas no idoso: Uma etiologia pouco frequente 76

Myalgia of the girdle in the elderly: an uncommon etiology

Roque R, Cravo AR, Godinho F, Tavares V, Gonçalves P, Canas da Silva J

Tenosynovitis and carpal tunnel syndrome from mycobacterium tuberculosis – a rare manifestation of extrapulmonary tuberculosis 82

Marques VB, Vieira HP, Alcantara ACC, Braga FN, Rocha FA, Medeiros MC

A posterior interosseous nerve syndrome associated with spontaneous rupture of the extensor pollicis longus tendon 85

Diogo Casal, Paula Moniz, Videira e Castro, Maria Angélica-Almeida

Síndrome coronário agudo, uma complicação rara da terapêutica com imunoglobulina humana 90

Acute coronary syndrome, a rare complication of human immunoglobulin therapy

Rui Providência, Jorge Fortuna, Alexandra Alves Pereira, Paula Mota, A.M. Leitão-Marques

PRÁTICA CLÍNICA / CLINICAL PRACTICE

Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis March 2010 update 95

João Eurico Fonseca, Helena Canhão, Paulo Reis, Maria José Santos, Jaime Branco, Alberto Quintal, Armando Malcata, Domingos Araújo, Francisco Ventura, Guilherme Figueiredo, José Canas da Silva, José Vaz Pato, Mário Viana de Queiroz, Rui André Santos, Adriano José Moreira Neto, Alves de Matos, Ana Rodrigues, Ana Filipa Mourão, Ana Sofia Roxo Ribeiro, Ana Rita Cravo, Anabela Barcelos, Anabela Cardoso, António Vilar, Arceli Braña, Augusto Faustino, Candida Silva, Fátima Godinho, Inês Cunha, José António Costa, José António Melo Gomes, José António Araújo Pinto, JA Pereira da Silva, Luís Cunha Miranda, Luís Inês, Luís Maurício Santos, Margarida Cruz, Maria João Salvador, Maria Júlia Ferreira, Maria Rial, Miguel Bernardes, Mónica Bogas, Paula Araújo, Pedro Machado, Patrícia Pinto, Rui Gomes de Melo, Sara Cortes, Sérgio Alcino, Susana Capela

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Sicca syndrome with parotid enlargement as the first manifestation of HIV 99

Ana Luísa Garcia Calich, Jozélio Freire de Carvalho

SUMÁRIO / CONTENTS

Uso crônico de corticosteróides e osteonecrose	100
---	------------

Osteonecrosis and chronic use of corticosteroids

Valderílio F. Azevedo, Lúcio R. H. Felipe, Ranieri A. Moreira, Acir Rachid

Artropatia gotosa	102
--------------------------	------------

Gout arthropathy

Tânia Sofia Ferreira Gomes, Graça Sequeira, Paulo Simões

Artralgias e alterações hepáticas em doente do sexo masculino	105
--	------------

Arthralgias and abnormal liver function test in a male patient

C Matias, F Freitas, A Barcelos

Knee synovial osteochondromatosis	107
--	------------

Jozélio Freire de Carvalho

A variant of the distal ulna in a patient with ulnar impaction syndrome	110
--	------------

Diogo Casal, Alexandra Borges, Diogo Pais, Maria Angélica-Almeida, João Goyri-O'Neill

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR

Regurgitação aórtica e nódulos reumatóides – uma situação rara	112
---	------------

Aortic insufficiency and rheumatoid nodules – a rare occurrence

Pedro Abreu, Cátia Duarte, Lina Carvalho, Armando Malcata

Brachial neuritis mimicking severe anterior interosseous syndrome	114
--	------------

Murat Kara, Emel Emlakçioğlu, Bayram Kaymak, Levent Özçakar

AGENDA	116
---------------	------------

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS	117
---	------------

A ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA EM 2010

Helena Canhão*

O primeiro número do ano é uma excelente ocasião para reflectir o que queremos fazer e produzir no novo ano que temos pela frente. É também uma excelente ocasião para identificarmos necessidades e mobilizarmos energias para que tudo seja cumprido de acordo com o desejado.

O nosso objectivo final é obviamente aumentar sempre a qualidade da revista científica *Acta Reumatológica Portuguesa* (ARP). E com o aumento da qualidade, aumentar a sua divulgação.

O objectivo a curto prazo é obter um Factor de Impacto atribuído pelo *Science Citation Index da Thomson Reuters*.

Para que estes objectivos sejam cumpridos precisamos sempre e cada vez mais da colaboração de todos – editores-associados, editor técnico, revisores, autores e leitores interessados.

Algumas medidas e alterações que planeamos implementar em 2010 parecem-nos ser essenciais e destas destacamos:

- a divulgação e utilização generalizada do *site* da ARP que está concluído e que permitirá uma comunicação mais simples e célere entre autores, revisores e editores;
- a promoção da língua inglesa como a língua de eleição para as publicações na ARP; de facto, estando a nossa revista indexada ao *PubMed/Medline* e permitindo um acesso *online* aberto e gratuito a todos, a publicação em inglês aumenta incomparavelmente o número de potenciais leitores e, por isso, o número de citações dos artigos e divulgação da revista;
- outro ponto fundamental é a publicação «online first» com indexação imediata no *PubMed/Medline* no momento de aceitação dos artigos, antes ainda da sua publicação em suporte de papel;
- na linha do investimento na internacionalização da revista, a alteração do nome actual «Acta Reumatológica Portuguesa» para «Acta Reumatológica» também nos parece fundamental;

- é nossa intenção profissionalizar cada vez mais o processamento e procedimentos na ARP, nomeadamente as funções do editor técnico, a promoção da homogeneidade dos critérios de revisão, a promoção das citações dos nossos artigos e a promoção da revista, com *mailing*-convite para publicação de artigos na ARP;
- depois do nosso Congresso Nacional é sempre útil recordar que a ARP está receptiva e aberta à publicação de todos os trabalhos de qualidade excelente que foram apresentados no XV Congresso Português de Reumatologia. É nossa intenção também aumentar o número de convites para a submissão de Editoriais e de Artigos de Revisão.

Estes são alguns exemplos de medidas e de planos para melhorar a qualidade, promoção e divulgação da ARP. Contamos com a colaboração individual de cada um nesta revista da Sociedade Portuguesa de Reumatologia que é de todos nós.

Obrigada!

Correspondência para

Helena Canhão
Unidade de Investigação em Reumatologia,
Instituto de Medicina Molecular,
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 Lisboa

*Editora-Chefe da Acta Reumatológica Portuguesa

STATE-OF-THE-ART ON FIBROMYALGIA MECHANISM

Jaime C. Branco*

Abstract

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a very prevalent disorder defined by the presence of hyperalgesia and allodynia that leads to musculoskeletal chronic pain very frequently associated with fatigue and a diversity of other symptoms. The cause of FMS is unknown and its pathogenesis is complex and not well understood. This paper will rather discuss central pain mechanisms and the role of stressors and other factors as triggering events for onset of clinical manifestations.

Keywords: Fibromyalgia Syndrome; Pathogenesis; Central Pain Mechanisms; Stressors.

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a common chronic disorder characterized by diffuse musculoskeletal pain and fatigue. Pain is referred to soft tissues (e.g. muscles, tendons, ligaments, bursae) but apparently is not associated with inflammation or any other morphologic damage or metabolic disturbance on peripheral tissues. The etiology of FMS is unknown and its pathophysiology unclear. Patients with FMS present a multiplicity of clinical complaints (e.g. chronic musculoskeletal widespread pain and other painful entities, fatigue, sleep disorders, morning stiffness, cognitive dysfunction, mood disturbances, irritable bowel syndrome, non-dermatomal paresthesias and many other less frequent clinical manifestations). In opposition, except for tender points, objective signs on physical examination are absent and all laboratory and imaging diagnostic tests are normal or negative. Several medical conditions and diseases (e.g. systemic/inflammatory rheumatic diseases, psychiatric illnesses, neurologic disorders, and infectious diseases) occur frequently with FMS. These coexist-

ing medical conditions may worsen and/or perpetuate patients' symptoms¹⁻³.

The pathogenesis of pain and other manifestations in FMS is very complex and not well understood. The important question is what type of mechanisms explains this disturbing clinical entity.

FMS Predisposition

FMS is mainly characterized by allodynia (painful response to a normally innocuous stimulus), hyperalgesia (extreme reaction to an usually painful stimulus), increased pain persistence and enlarged referred painful areas.

Patients with FMS have an abnormal pain experience due to an altered pain processing^{4,5}. Several 'peripheral' (e.g. skin, microvessels, and muscle) abnormalities were described in FMS. None of these changes are specific of FMS, although most of them can be responsible for, or related to repetitive nociceptive inputs, which can trigger a phenomenon called neuroplasticity, and may also be involved in the maintenance of these central nervous system changes⁴. So, apart from these non-specific structural and functional peripheral abnormalities, some undetected peripheral sensitization disorders, or aberrant peripheral nervous transmission may be considered on FMS mechanisms⁴. Based on many very well developed FMS studies, there is now sufficient evidence to consider a neuropathophysiological basis for the abnormal pain processing leading to its increased perception⁵.

There are a large number of factors conditioning the onset and maintenance of FMS. Among these, genetic circumstances and environmental aspects are crucial for the development of this condition. Increasing evidence suggests a genetic predisposition in FMS. First degree relatives of patients with FMS have an 8-fold increased risk of developing this disorder compared to patients with rheumatoid arthritis⁶. The most probable way of transmission is polygenic⁷. Among the candidate genes several studies confirm that those related to seroto-

*Professor Associado com Agregação de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Nova de Lisboa (UNL); Investigador Principal do Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), FCM da UNL; Director do Serviço de Reumatologia do CHLO, EPE/Hospital Egas Moniz

nin play a more relevant role in FMS (e.g. serotonin transporter, 5-hydroxytryptamine 2A receptor). According to other data, FMS may be related to catecholamine (e.g. catecholamine-o-methyltransferase), and dopamine (e.g. dopamine D4 receptor) polymorphism genes^{8,9}. All these monoamines play an important role in both stress response and sensory pathway systems.

In one or multiple life moments some environmental stressors may interact with genetically determined factors. In individuals at risk, FMS may be precipitated by an external insult (e.g. trauma, infections, and diseases), an emotional stressor or psychosocial events. These precipitating factors may be acute or chronic. After FMS onset its manifestations can be maintained through perpetuating factors related to lifestyle, professional activity, physical conditioning, hypervigilance, mood disorders, catastrophizing or coping behaviours¹⁰.

Central Pain Mechanisms

The sequence of events causing FMS is not clear, but it certainly implicates biochemical and metabolic abnormalities. Some of the changes seen in the CNS (e.g. low levels of serotonin, significant increase of nerve growth factor and elevated concentrations of substance P) strongly suggest that FMS is not a subjective pain condition, contrarily indicating the presence of an abnormal central processing of nociceptive pain. In fact, FMS patients have several central sensitization characteristics¹¹.

Some authors describe FMS in terms of a sensory intensity control disorder as many patients show a low threshold, not only to pain but also to other sensitive stimuli, such as noise, odours, flavours and light¹².

Repetitive noxious stimulation may result either in habituation, with reduced painful responses, or sensitization, with increased algic response. Therefore, the prolonged and/or intense activity of the dorsal horn neurons caused by repetitive or sustained noxious stimulation may result in increased neuronal response or central sensitization¹³. This means that CNS may learn, and therefore may also change. Thus, chronic pain characteristics change over time. Oppositely, pain is able to change CNS 'response', which results in a phenomenon called neuroplasticity¹¹. This neuroplasticity and subsequent CNS sensitization includes changes in terms

of function of its various systems (e.g. chemical, electrophysiological), which causes allodynia and hyperalgesia¹¹. Central sensitization is a pathophysiologic mechanism that is common to and unifies the concept for FMS and other related, similar and overlapping syndromes (e.g. chronic headaches, irritable bowel syndrome, temporomandibular disorder, restless legs syndrome, multiple chemical sensitivity, interstitial cystitis, primary dysmenorrhoea, "functional" chronic pelvic pain, depression) without demonstrable structural pathology.

What defines central sensitization is the increased response to stimulation, which is mediated by CNS signalling amplification. In order to occur, it must recruit a mechanism that signals a noxious response, even if aggression was not harmful¹⁴. This nervous system dysfunction can amplify normal peripheral pain and this phenomenon may involve the spinal cord and the thalamus¹⁵. Central sensitization involves spontaneous nerve activity, expanded receptive fields – with larger topographic distribution of pain – and augmented stimulus response, such as abnormal temporal summation or 'wind-up'^{16,17}. 'Wind-up' is a central spinal cord mechanism in which repetitive noxious stimulation results in a slow temporal summation that is sensed in humans as increased pain¹⁸. Spinal cord amplification mechanism of pain is related to temporal summation of 'second pain' or 'wind-up'. This 'second pain' is more sustained and mainly related to chronic pain, although it may occur in all individuals it is more intense in patients with FMS¹⁹.

During stimuli transmission, as 'second pain', by C fibers, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors of the second neurons are activated¹⁹. NMDA amplifies calcium influx into dorsal horn neurons, which leads to nitric oxide synthetase activation. Nitric oxide synthesis induces the release of substance P and other neuropeptides of pre-synaptic neurons, which facilitate hyperalgesia and central sensitization maintenance^{20,21}. Substance P reduces synaptic excitability threshold and expands nociceptive fields and neuronal activation by non-nociceptive afferent impulses²².

Dysregulation of descending inhibitory pain pathways may also be related to algic sensitization. In healthy individuals brain signals downregulate spinal cord responses to painful stimuli²³. This modulatory response is also known as diffuse noxious inhibitory controls (DNIC)²⁴. In patients with FMS, pain modulation after application

of noxious stimulation is absent, and pain facilitating descending pathways may be very relevant²⁵.

Glial cells are known to play an important role in pain signalling modulation²⁶. Glial cells are activated by painful stimuli and pain signalling neurotransmitters. These cells express receptors, not only for neurotransmitters but also for viruses and bacteria, and when activated by painful stimulus, release a group of neuroactive substances like prostaglandins, leukotrienes, nerve growth factors, nitric oxide and excitatory amino acids. Astrocytes and glial cells also release pro-inflammatory cytokines (e.g. TNF-alpha, interleukin-1 and -6). All these phenomena can increase signalling and perception of pain and may cause expansion of pain fields^{27,28}.

Neurohormonal disturbance in FMS involves above all dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. This axis plays a central role in physiologic response to stress²⁹. FMS patients have low 24-hour serum cortisol levels and an abnormal circadian pattern of cortisol concentration. They also show blunted serum cortisol response to endogenous CRH, which suggests an abnormal response to stress and also an inadequate reaction to several stressful events³⁰⁻³³.

Growth hormone levels are reduced during sleep, probably due to the disruption of stage IV sleep, well documented in the majority of FMS patients³⁴. Sex hormone secretion is apparently normal³⁵.

Also, changes in neurotransmitters are certainly involved in FMS pain aberrant processing. Serotonin is derived from tryptophan, is widely distributed and has inhibitory effects on several pain pathways. Measurements of serum and CNS serotonin levels have not shown consistent results^{36,37}.

Although investigations on the role of dopamine in FMS mechanism have been neglected there is an increased body of evidence of a dopamine-related pathology in FMS patients³⁸.

Evidence of Central Sensitization in FMS

Studies in FMS patients versus healthy controls clearly showed exaggerated pain responses after sensory (e.g. thermal) stimulation of healthy tissues³⁹. Intramuscular electrical stimulation (used to assess the efficacy of temporal summation) caused more severe pain and larger referred areas in FMS patients compared to controls⁴⁰.

Also, compared to controls, FMS patients showed more intense and long-lasting pain sensation after painful experience¹⁷. This prolonged and amplified decay supports the presence of central sensitization²².

In FMS patients, pain inhibitory systems are not normally recruited, which did not occur in healthy controls and patients with chronic low back pain^{39,41}. Also, compared to controls, FMS patients presented a lack of activation of endogenous inhibitory systems⁴².

All these investigations suggest that FMS is a disorder of pain sensitivity modulation. These results are based on patients' reports of pain, and are consequently of subjective nature. Therefore, we must consider whether hypersensitivity is the result of central mechanisms or the cause of hypervigilance. Nevertheless, we have now objective data on the existence of central sensitization in FMS.

R. Gracely et al used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to evaluate the pattern of cerebral activation during application of painful pressure, and to determine whether this pattern was augmented in patients with FMS compared to controls. They found that comparable subjectively painful conditions resulted in activation patterns that were similar in patients and controls, and similar pressures resulted in different regions of activation and greater effects in patients. To these authors, these results support the claim that FMS is characterized by cortical or subcortical augmentation of pain processing⁴³. Two groups of investigators, JA Desmeules et al (2003) and B Banic et al (2004) used spinal nociceptive flexion reflex, a specific physiologic correlation for the objective evaluation of central nociceptive pathways. Electrical stimulation that was used bypass peripheral receptors. These studies, although indirectly, strongly pointed to the existence of a state of central hyperexcitability of the nociceptive system in FMS patients^{44,45}. In December 2008, J Lutz et al published in *Arthritis and Rheumatism* a very interesting study using a combination of two different magnetic resonance (MR) techniques – MR diffusion-tensor imaging (MR-DTI) and MR of voxel-based morphometry (MR-VBM) – to determine microstructure and volume changes in the central neuronal networks involved in the sensory-discriminative and affective-motivational characteristics of pain, anxiety, memory and regulation of stress response in FMS female patients and healthy

female controls. Both methods demonstrated a striking pattern of changes in brain morphology among patients with FMS. Thalamic and thalamocortical tracts and insular regions showed significant decreases in fractional anisotropy. In contrast, post-central gyri, amygdalae, hippocampi, superior frontal gyri and anterior cingulate gyri presented increases in fractional anisotropy and decreases in gray matter volume. MR-DTI seems to be more sensitive than MR-VBM regarding visualization of brain microstructural changes in these patients⁴⁶.

Other Pathophysiologic Factors

Abnormal function of the autonomic nervous system is also suggested in FMS in view of the following findings: 1) orthostatic hypotension and increased pain in response to tilt table testing; 2) increased rest supine heart rate and decreased heart rate variability reported in both female and male patients; 3) decreased responsiveness to beta-adrenergic stimulation in FMS patients (demonstrated in vitro), and, 4) changes in cardiovascular regulation that are probably pathologically relevant in FMS and significantly affected by deconditioning⁴⁷⁻⁵¹.

Quantitative and qualitative sleep disturbances are very common in FMS patients. Phase-IV sleep deprivation led to FMS symptoms in healthy controls. All the more prevalent findings on polysomnography (e.g. alpha intrusion, fewer sleep spindles, poor sleep efficiency, increase in cycle alternating pattern rate) are also found in normal individuals and in patients with other disorders. Sleep abnormalities do not correlate to FMS complaints, and treatment of sleep problems rarely leads to the improvement of FMS symptoms⁵²⁻⁵⁴.

Psychopathology plays a crucial role in some but not all patients with FMS. In general, FMS patients and close family have a larger prevalence of psychiatric comorbid conditions than controls with other rheumatic diseases. Nevertheless, most patients with FMS are not clinically depressed, and depression is therefore an independent overlapping condition⁵⁵. Only about one third of FMS patients are clinically depressed at each consultation and two thirds in all long lasting FMS duration. Convincing binding factors to link FMS and depression are lacking, but depression is significantly more common in FMS patients than in patients

with other musculoskeletal disorders⁵⁶.

Much has been said and written on the connection between depression and FMS⁵⁷. Pain and depression share common pathways and neurotransmitters. This is a possible explanation for their reciprocal relationship. In practice, the presence of depression aggravates pain and vice versa⁵⁷.

Cross-sectional studies in FMS patients have shown increased rates of anxiety and somatization, although it was not possible to determine whether the psychiatric comorbid condition 'caused' FMS in these patients or, on the contrary, the painful condition resulted in emotional distress⁵⁸.

Conclusions

Although chronic pain in FMS is perceived in soft musculoskeletal tissues, any of the abnormalities described in peripheral structures are specific or exclusive of this condition. Additionally, there is an increasing body of evidence suggesting the existence of an abnormal central pain processing in FMS. Some of these central dysfunctions could even be demonstrated in FMS – hyperexcitability of spinal cord, reduced perfusion of pain-related brain areas, changes in brain morphology, and high levels of substance P in CSF.

Several mechanisms may be involved – neurotransmitter abnormalities, neurohormonal dysfunction, central sensitization, dysregulation of descending inhibitory pain pathways – in FMS pathophysiology. All these mechanisms are probably more concurrent than competitive or exclusive on pain amplification. Genetic and environmental factors are ultimate contributors, which predispose individuals to FMS.

Several stressor events are triggering factors to the onset of FMS clinical manifestations⁵⁹. Other conditions like mood and anxiety disorders may modulate pain processing in FMS patients. Finally, FMS symptoms can lead to maladaptive behaviours and decreased function, which may further worsen patients' symptoms.

Much of this knowledge on FMS pathology is questionable and needs further research with better controlled studies to be validated and transformed in solid science. The incomplete understanding of FMS pathophysiology conditions its actual treatment. FMS symptoms must be pharmacologically managed, and non-pharmacologic therapies should be used to control dysfunction⁶⁰.

Correspondência para

Jaime C. Branco
 Serviço de Reumatologia
 CHLO, EPE/Hospital Egas Moniz
 Rua da Junqueira, 126
 1349-019 Lisboa
 E-mail: jaime.branco@fcm.unl.pt

References

- White KP, Harth M, Speechley M, Ostbye T. Testing an Instrument to Screen for Fibromyalgia Syndrome in General Population Studies: The London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire. *J Rheumatol* 1999; 26: 880-884
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172
- Wolfe F, Ross K, Anderson J et al. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the General Population. *Arthritis Rheum* 1995; 8: 19-28
- Bengtsson A. The Muscle in Fibromyalgia. *Rheumatology* 2002; 41: 721-724
- Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative Review: The Pathophysiology of Fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 726-734
- Buskila D, Neumann I, Hazanov I, Carmi R. Familial Aggregation in the Fibromyalgia Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 605-611
- Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The Genetics of Fibromyalgia Syndrome. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 67-74
- Offenbaeher M, Bondy B, de Jonge S et al. Possible Association of Fibromyalgia with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2482-2488
- Gürsoy S, Erdal E, Herken H et al. Significance of catechol-O-methyltransferase Gene Polymorphism in Fibromyalgia Syndrome. *Rheumatol Int* 2003; 23: 104-109
- Clauw DJ & Chrousos GP. Chronic Pain and Fatigue Syndromes: Overlapping Clinical and Neuroendocrine Features and Potential Pathogenic Mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: 134-153
- Meeus M & Nijs J. Central Sensitization: A Biopsychosocial Explanation of Chronic Widespread Pain in Patients with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 465-473
- Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions and the Related Issue of Disease versus Illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 339-352
- Besson JM. The Neurobiology of Pain. *Lancet* 1999; 353: 1610-1615
- Eriksen HR & Ursin H. Subjective Health Complaints Sensitization and Sustained Cognitive Activation (Stress). *J Psychosom Res* 2004; 56: 445-448
- Elliott F. Aspects of 'Fibrositis'. *Ann Rheum Dis* 1944; 4: 22-25
- Li J, Simone DA, Larson AA. Windup Leads to Characteristics of Central Sensitization. *Pain* 1999; 79: 75-82
- Staud R, Vierck CJ, Cannon RL et al. Abnormal Sensitization and Temporal Summation of Second Pain (Wind-up) in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain* 2001; 91: 165-175
- Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked Pain Measures in Fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatology* 2003; 17: 593-609
- Mendell LM & Wall PD. Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres. *Nature* 1965; 206: 97-99
- Meller ST & Gebhart GF. Nitric Oxide and Nociceptive Processing in Spinal Cord Pain. *Pain* 1993; 52: 127-136
- Luo ZD & Cizkova D. The Role of Nitric Oxide in Nociception. *Curr Rev Pain* 2000; 4: 459-466
- Staud R. Evidence of Involvement of Central Neural Mechanisms in Generating FM Pain. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 299-305
- Woolf CJ & Salter NW. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 2000; 288: 1765-1769
- Le Bars D & Villanueva L. Electrophysiological Evidence for the Activation of Descending Inhibitory Controls by Nociceptive Afferent Pathways. *Prog Brain Res* 1988; 77: 275-299
- Gebhart GF. Descending Modulation of Pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27: 729-737
- Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal Cord Glia: New Keys in Pain. *Pain* 2001; 93: 201-205
- Rock RB, Gekker G, Hu S et al. Role of Microglia in Central Nervous System Infections. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 942-964
- Watkins LR & Maier SF. Immune Regulation of Central Nervous System Functions: From Sickness Responses to Pathological Pain. *J Intern Med* 2005; 257: 139-155
- Crofford LJ. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in the Pathogenesis of Rheumatic Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 1-13
- Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Perturbations in Patients with Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1583-1592
- Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG et al. Function of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Fibromyalgia and Low Back Pain. *J Rheumatol* 1998; 25: 1374-1381
- McLean SA, Williams DA, Harris RE et al. Momentary Relationship between Cortisol Secretion and Symptoms in Patients with Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3660-3665
- Branco JC. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysfunction as a Contributory Factor to Chronic Pain and Depression. *Les Entretiens du Carla - Fibromyalgia: About Mechanism* 2005; 8: 60-63

34. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A et al. Growth Hormone Perturbations in Fibromyalgia: A Review. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 357-362
35. El Maghraoui A, Tellal S, Achemlal L et al. Bone Turnover and Hormonal Perturbations in Patients with Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 428-431
36. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G et al. Serotonin Levels, Pain Threshold and Fibromyalgia Symptoms in the General Population. *J Rheumatol* 1997; 24: 555-559
37. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal Fluid Biogenic Amine Metabolites in Fibromyalgia/Fibrositis Syndrome and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 550-556
38. Wood PB & Holman AJ. An Elephant among Us: The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2009; 36: 221-224
39. Julien N, Goffaux P, Arsenaault P, Marchand S. Widespread Pain in Fibromyalgia is related to a Deficit of Endogenous Pain Inhibition. *Pain* 2005; 114: 295-302
40. Sorensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG et al. Hyperexcitability in Fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998; 25: 152-155
41. Kosek E & Hansson P. Modulatory Influence on Somatosensory Perception from Vibration and Heterotopic Noxious Conditioning Stimulation in Fibromyalgic Patients and Healthy Subjects. *Pain* 1997; 70: 41-51
42. Vierck CJ Jr, Staud R, Price DD et al. The Effect of Maximal Exercise on Temporal Summation of Second Pain (Windup) in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *J Pain* 2001; 2: 334-344
43. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence of Augmented Pain Processing in Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1333-1343
44. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E et al. Neurophysiologic Evidence for a Central Sensitization in Patients with Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1420-1429
45. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK et al. Evidence for Spinal Cord Hypersensitivity in Chronic Pain after Wiplash Injury and in Fibromyalgia. *Pain* 2004; 107: 7-15
46. Lutz J, Jager L, de Quervain D et al. White and Gray Matter Abnormalities in the Brain of Patients with Fibromyalgia. A Diffusion-Tensor and Volumetric Imaging Study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3960-3969
47. Cohen H, Neumann L, Shore M et al. Autonomic Dysfunction in Patients with Fibromyalgia: Application of Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 217-227
48. Cohen H, Neumann L, Alhosshe A et al. Abnormal Sympathovagal Balance in Men with Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001; 28: 851-859
49. Martinez-Lavin M, Leon A, Hermosillo AG et al. Circadian Studies of Autonomic Nervous Balance in Patients with Fibromyalgia: A Heart Rate Variability Analysis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1966-1971
50. Maekawa K, Tve C, Lotaif A et al. Function of Beta-Adrenergic Receptors on Mononuclear Cells in Female Patients with Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30: 364-370
51. Kadetoff D & Kosek E. The Effects of Static Muscular Contraction on Blood Pressure, Heart Rate, Pain Ratings and Pressure Pain Thresholds in Healthy Individuals and Patients with Fibromyalgia. *Eur J Pain* 2007; 11: 39-47
52. Branco JC, Atalaia A, Paiva T. Sleep Cycles and Alpha-Delta Sleep in Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 1113-1117
53. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha Sleep Characteristics in Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 222-230
54. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F et al. Cyclic Alternating Pattern: A New Marker of Sleep Alteration in Patients with Fibromyalgia? *J Rheumatol* 2004; 31: 1193-1199
55. Gieseck T, Williams DA, Harris RE et al. Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure Pain Thresholds and Psychological Factors. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2916-2922
56. McBeth J, Silman AJ. The Role of Psychiatric Disorders in Fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 157-164
57. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433-2455
58. Clauw DJ & Crofford LJ. Chronic Widespread Pain and Fibromyalgia. What we Know and What we Need to Know. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 685-701
59. Giamberardino MA. Update on Fibromyalgia Syndrome. *Pain Clinical Updates* 2008; 16: 1-6
60. Dadabhoy D & Clauw DJ. Therapy Insight: Fibromyalgia - A Different Type of Pain Needing, a Different Type of Treatment. *Nature Clin Pract Rheumatol* 2006; 364-372

FUNÇÃO SEXUAL EM DOENÇAS REUMÁTICAS

Daniel Brito de Araujo*, Eduardo Ferreira Borba**, Carmita Helena Najjar Abdo***, Lillian de Ávila Lima Souza****, Claudia Goldenstein-Schainberg*****, William Habib Chahade*****, Clovis Artur Almeida Silva*****

Resumo

A função sexual está intimamente associada a uma qualidade de vida satisfatória. A atividade sexual tem impacto na satisfação sexual do paciente, em diversos aspectos da vida pessoal e em suas relações. Doenças auto-imunes sistêmicas afetam diversos órgãos e sistemas, podendo determinar disfunção sexual em pacientes, particularmente com: artrite reumatóide, espondiloartropatias, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, vasculites e miopatias inflamatórias idiopáticas. Os artigos que descrevem função sexual nas doenças reumáticas, principalmente com populações expressivas, são escassos. Disfunção sexual em mulheres e homens com doenças reumáticas é multifatorial devido a doença crônica, atividade da doença e drogas. Uma abordagem multidisciplinar é essencial para oferecer medidas preventivas para estes pacientes. Os autores fizeram uma revisão da literatura baseados nos dados

do Medline, Lilacs e Pubmed e utilizando as palavras chave: função sexual, sexualidade, saúde reprodutiva e doenças reumáticas.

Palavras-chave: Função sexual; Disfunção Sexual; Doenças Reumáticas; Doenças Auto-imunes; Saúde Reprodutiva.

Abstract

Sexual function is closely related to satisfactory quality of life. The sexual activity has an impact in the sexual satisfaction of patient, several aspects of personal life and in their relationships. Systemic autoimmune diseases affect various organs and systems and they can determine sexual dysfunction in patients, particularly with: rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Sjögren syndrome, vasculitis and idiopathic inflammatory myopathies. Manuscripts describing sexual function in these diseases, mainly with large population, are scarce. Sexual dysfunction in females and males with rheumatic diseases is multifactorial due to chronic disease aspects, disease activity and drugs. A multidisciplinary approach is essential in order to offer preventive measures for these patients. The authors did a literature review based on Medline, Lilacs and Pubmed data using the keywords: sexual function, sexuality, reproductive health and rheumatic diseases.

Keywords: Sexual Function; Sexual Dysfunction; Sexuality; Rheumatic Diseases; Reproductive Health.

Introdução

A função sexual (FS) é um importante componente da qualidade de vida, sendo muito mais ampla do que o intercuro sexual propriamente dito. Na verdade, envolve mecanismos endocrinológicos, vas-

Disciplina de Reumatologia, Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria e Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Departamento de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

*Médico Assistente do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Pós-graduando em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

**Professor Livre Docente da Disciplina de Reumatologia da FMUSP. Médico Assistente da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

***Professora Livre Docente do Departamento de Psiquiatria da FMUSP

****Mestre em Ciências pela FMUSP

*****Doutora em Reumatologia pela FMUSP. Médica Responsável pela Reumatologia Pediátrica da Disciplina de Reumatologia da FMUSP

*****Doutor em Reumatologia pela FMUSP. Diretor do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Mestre e Doutor em Reumatologia pela FMUSP

*****Professor Livre Docente do Departamento de Pediatria da FMUSP. Responsável pela Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP

culares, neurológicos e músculo-esqueléticos, além de ser influenciada por vários fatores psíquico-sociais como aspectos familiares, religiosos, parceiro sexual e fatores individuais como auto-estima e imagem corporal^{1,2}.

Por sua vez, a disfunção sexual (DS) é definida como a incapacidade de participar do ato sexual com satisfação e compromete desejo e/ou excitação e/ou orgasmo^{3,4}. Os principais fatores de risco para DS que explicam sua alta prevalência nas diferentes fases da vida são os de origem orgânica, psíquico-sociais e sócio-demográficos³⁻⁵, com destaque para a idade, renda familiar e educação^{3,5}. Estudos epidemiológicos demonstram ainda clara relação entre DS e deficiências hormonais, hipertensão arterial, diabetes, cardiopatias, neuropatias, alcoolismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas, bem como uso de alguns medicamentos^{4,5}.

A prevalência da DS em homens é realmente alta quando da avaliação de disfunção erétil (DE), ejaculação precoce, distúrbios do orgasmo, desejo sexual reduzido e distúrbios dolorosos sexuais^{3,5}. O mesmo é observado nas mulheres quando da avaliação de diminuição da libido, distúrbios do orgasmo, falta de lubrificação vaginal e dor durante o intercuro sexual como causas para DS⁴.

A DS não compromete apenas a satisfação sexual, mas também a satisfação de vida global, determinando uma menor qualidade de vida, baixa auto-estima, depressão, ansiedade e prejuízos na relação interpessoal e dos parceiros^{3,6,7}. De fato, evidências sugerem que a relação causal entre DS e baixa qualidade de vida, baixa auto-estima, depressão, ansiedade e problemas de relacionamento interpessoal são complexos e podem ser recíprocos⁷.

Uma doença crônica, e mesmo a sua terapêutica, podem exercer um grande impacto na FS, interferindo não só em seu aspecto orgânico, mas também no psicológico. Indivíduos com doenças crônicas podem perder o interesse sexual ou tornarem-se sexualmente inativos devido a um conceito equivocado sobre sua capacidade em participar do ato sexual por baixa auto-estima e preocupações quanto à imagem corporal⁸.

A depressão sabidamente associa-se à diminuição da libido e da habilidade em iniciar o intercuro sexual, DE e disfunção ejaculatória, dispareunia, ausência de orgasmo, perda do prazer ou aversão ao intercuro sexual, levando à deterioração na qualidade do relacionamento sexual desses pacientes^{1,3,4,6,7}. Estes tornam-se ansiosos sobre sua

habilidade de satisfazer o parceiro e, por vezes, com medo antecipatório de falhar, acabam evitando o intercuro⁹. Além da depressão, fadiga, estresse e ansiedade freqüentemente acompanham doenças crônicas, podendo contribuir sobremaneira na gênese da DS^{1,9}.

Apesar do impacto das doenças crônicas na FS, pouco tem se estudado do ponto de vista reumatológico, ainda que as doenças reumáticas sejam bastante prevalentes em pacientes jovens ou de meia-idade, período em que há maior atividade sexual.

As principais causas da DS nos pacientes com doenças reumáticas incluem dor, fadiga, rigidez, ressecamento de mucosas, incapacidade funcional, depressão, ansiedade, imagem corporal negativa, auto-estima reduzida, diminuição da libido, alterações hormonais, e tratamento medicamentoso com seus diversos eventos adversos^{1,8-10}.

A atividade inflamatória da doença é responsável por alterações físicas tais como artrite, anemia da doença crônica, vasculite de órgãos genitais ou envolvimento cardíaco e pulmonar que podem levar à DS. Além das alterações agudas provocadas diretamente pela condição reumática, as respectivas seqüelas também podem provocar danos crônicos com repercussão sobre o intercuro sexual.

A terapêutica *per se* também determina alterações no funcionamento sexual. Os glicocorticóides podem ser responsáveis diretos pela diminuição da libido, decorrente de alterações hormonais, além de grandes mudanças físicas como hirsutismo, distribuição anômala da gordura corporal e aumento de peso, que conduzem a alterações da imagem corporal e baixa auto-estima. Alterações da libido e da ejaculação já foram relacionadas ao uso de alguns antiinflamatórios não-hormonais e ao metotrexate¹⁰. Outro ponto a ser considerado é a alta prevalência de comorbidades como depressão, doenças cardiovasculares, tireoidianas e renais em pacientes reumatológicos, que comprovadamente levam a DS¹.

O reumatologista ainda possui pouco conhecimento quanto à avaliação da saúde sexual¹. De fato, somente 33% dos pacientes no Reino Unido foram questionados por profissional de saúde sobre as alterações sexuais provocadas pela artrite reumatóide (AR)¹¹. Recentemente a DS nos pacientes reumatológicos vem ganhando destaque frente à importância da atividade sexual na qualidade de vida destes, o que nos levou a rever este aspecto.

Os autores fizeram uma revisão da literatura ba-

seados nos dados do Medline, Lilacs e Pubmed e utilizando as palavras chave: função sexual, sexualidade, saúde reprodutiva e doenças reumáticas. As principais doenças que serão abordadas no presente artigo de revisão são: AR, espondiloartropatias (EAs), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (EE), síndrome de Sjögren (SS), vasculites e miopatias inflamatórias idiopáticas (MII).

Artrite Reumatóide

A AR é uma doença inflamatória crônica sistêmica que determina graus variáveis de incapacitação funcional articular, exercendo assim um profundo impacto nos aspectos da vida social, econômica, psicológica e sexual dos pacientes^{8,10,12}.

Alguns autores abordaram a influência da AR sobre a vida sexual dos pacientes e identificaram DS entre 31% a 76% dos pacientes¹³⁻¹⁶. Comprovadamente levam a dificuldades no relacionamento com o parceiro e estão relacionados principalmente a dois domínios: dificuldade no desempenho do intercurso sexual (limitação, incapacidade e falta de preparo para o ato) e diminuição do *drives* sexual (diminuição do desejo e da satisfação)¹².

A dor articular pode limitar determinadas posições sexuais, principalmente quando há comprometimento de joelhos e coxo-femorais o que restringe os movimentos^{8,9,11,14,17,18}. A diminuição do desejo ocorre em 50% a 60% dos pacientes com AR, sendo causada tanto pela indisposição em participar do intercurso sexual por fadiga e/ou depressão^{8,14,16,17} quanto pela aversão à interação sexual pelo medo antecipatório de sentir dor¹⁸. Ambas determinam uma redução na frequência sexual em mais de 70% dos pacientes^{8,14,17}. Sabe-se que quanto maior o nível da dor, depressão e incapacidade física, maiores os seus efeitos sobre a atividade sexual, independentemente do gênero¹⁶.

Diminuição do desejo e menor frequência sexual decorrente do declínio na energia física e da dor articular foram observadas em mulheres após o início da doença⁸, das quais cerca de 60% referiram que nem elas nem seus parceiros estavam satisfeitos com o relacionamento sexual. A falta de lubrificação vaginal decorrente da síndrome *sicca* secundária também pode ser causa, uma vez que determina dispareunia, diminuindo desejo e prazer^{8,10,11,14,17}.

Ainda existem dúvidas quanto à associação en-

tre *status* androgênico e FS, uma vez que o hipogonadismo ou a disfunção testicular não prejudicam necessariamente a atividade sexual. Estudos em AR ainda são contraditórios quanto à diminuição dos níveis de testosterona¹⁹, dehidroepiandrosterona (DHEA) e DHEA-S (metabólito sulfatado da dehidroepiandrosterona)^{19,20}. AR como causa de hipogonadismo ou disfunção testicular com DE e diminuição da libido foi identificada em dois estudos^{15,20}. Porém outro estudo com mulheres com AR não assinalou diferenças significativas nos níveis de estrógeno e progesterona entre as pacientes com AR e os controles²¹.

Como outras doenças crônicas, a AR pode também estar implicada em alterações na dinâmica do relacionamento entre os parceiros, algumas vezes alterando o *status* de marido e mulher para paciente e cuidador^{8,11,16,18}. Hill *et al*¹¹ avaliaram os efeitos da AR sobre relacionamento, atividade sexual e causas dessas dificuldades. Eles demonstraram que 35% dos pacientes acreditam que a doença interfere na relação com o parceiro devido a problemas como diminuição das atividades diárias e sociais, alterações emocionais e alterações financeiras. Alguns trabalhos estudaram as variáveis psicológicas, evidenciando que essas são mais importantes para a satisfação na AR do que as variáveis objetivas de doença^{12,22}. A depressão foi relacionada à perda do desejo e da satisfação sexuais^{10,12,14,16,22}.

Apesar de estudos sugerirem impacto negativo da AR sobre a atividade sexual, esses resultados não são sustentados em trabalhos controlados^{14,18} e podem ser decorrentes da alta porcentagem de problemas sexuais na população geral⁴. Por outro lado, reforçam a necessidade de maior conhecimento sobre as alterações sexuais e problemas específicos relacionados à doença.

Espondiloartropatias

Estudos avaliando problemas sexuais em pacientes com EAs ainda são escassos. A limitação na mobilidade das articulações intervertebrais da coluna lombar é apontada como importante causa frente à inabilidade física durante o intercurso e certamente contribui para a insatisfação sexual²³⁻²⁵.

Desconforto sexual significativo foi identificado em 7% e moderado em 27% dos pacientes com EAs²⁶. Homens com EAs apresentam funções erétil e orgásmica significativamente diminuídas em

relação aos controles saudáveis²⁴. Embora não apresentem alteração do desejo sexual, a satisfação com o intercuro e a satisfação geral também são menores, sendo a rigidez matinal maior que 4 horas, única condição encontrada que se relacionou diretamente com a DE²⁴. Uma comparação de homens com EAs e controles sadios também mostrou diferença significativa em relação ao *drive* sexual, ereção, problemas de afirmação e satisfação geral, e identificou que dor, rigidez matinal, fadiga e limitação funcional estavam associadas com disfunção sexual, depressão e ansiedade²⁵. Por outro lado, outros estudos não mostraram diferença entre pacientes com EAs e controles saudáveis ao considerarem o impacto das espondiloartropatias sobre o funcionamento sexual^{18,23}.

Alguns trabalhos evidenciaram que pacientes com EAs apresentam hipogonadismo associado à DE e diminuição da libido, com redução nos níveis de androgênio, quando comparados com os controles^{15,27}. Porém, essas alterações dos hormônios sexuais não foram confirmadas por outros pesquisadores^{28,29}.

Mais de 50% dos homens com EAs referem impacto negativo da doença sobre suas vidas sexuais, com maior limitação funcional decorrente de problemas físicos, referentes principalmente à vitalidade, energia, fadiga, saúde mental e saúde em geral². Problemas no relacionamento familiar, determinados por alterações no intercuro sexual, na satisfação e no desejo sexual também foram identificados em mais de 50% dos pacientes com EAs³⁰.

Não existe estudo conduzido especificamente para pacientes com artrite psoriásica (APs). Porém, é importante ressaltar que na APs, não só o componente articular da doença, mas o envolvimento cutâneo exerce impacto negativo no bem-estar físico, emocional e social do indivíduo, devido à menor auto-estima e imagem corporal negativa, além do estigma social decorrente dessas lesões³¹. De fato, uma análise de quase 18 mil pacientes psoriásicos revelou que 31% apresentavam comprometimento articular³². Impacto negativo na vida sexual ocorreu em 27% na faixa etária entre 18 e 54 anos e em 13% naqueles com idades superiores à 55 anos³².

Nas espondiloartropatias relacionadas à doença inflamatória intestinal (DII), estudos sobre DS mostraram que dispareunia é freqüente³³ e que a depressão é o principal fator determinante de DS³⁴.

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES é uma doença multissistêmica auto-imune que pode determinar DS de diversas formas. A fadiga que ocorre no LES é um dos principais determinantes para diminuição do *drive* sexual e é sabido que este sintoma ocorre principalmente na doença ativa, mas também naqueles com doença bem controlada, podendo ser exacerbada na presença de anemia³⁵. Depressão e ansiedade, que fazem parte do espectro do lúpus neuropsiquiátrico, exercem impacto negativo na sexualidade, na auto-estima e na qualidade do relacionamento interpessoal.

Existem relatos de que a franca atividade inflamatória da doença pode causar hipogonadismo em homens com LES^{36,37}. Porém, nem o hipogonadismo nem a disfunção testicular necessariamente reduzem a atividade sexual⁹. Por outro lado, pacientes lúpicos apresentam maior incidência de alterações ginecológicas, tais como irregularidade menstrual, endometriose e infecção vaginal, que podem interferir diretamente no funcionamento sexual³⁵.

Um dos primeiros estudos que investigou a interferência do LES no desempenho sexual foi o de Innan *et al.*³⁷ Eles identificaram distúrbios sexuais em 19% dos homens com LES. Posteriormente, estudo com 120 pacientes com LES (114 mulheres) demonstrou alta prevalência de problemas na FS, na fase aguda da doença, em pacientes antes sexualmente ativos³⁸. Nessa avaliação, detectaram-se problemas leves na FS em 10% e graves em 4%, e que 20% tinham problemas com a auto-imagem³⁸.

Mulheres com LES apresentam maior taxa de abstinência sexual quando comparadas a controles (26% *versus* 4%, respectivamente), menor frequência de atividade sexual (incluindo menor frequência de masturbação e carícias genitais), diminuição na lubrificação vaginal, e ajuste sexual geral mais pobre, além de apresentarem mais depressão³⁵. Aumento no desconforto ou dor vaginal durante o intercuro e dificuldade na penetração devido à menor elasticidade vaginal também foram identificados, porém *drive* sexual, motivação, excitação subjetiva, obtenção do orgasmo e satisfação foram similares aos controles³⁵.

Recentemente, dois de nossos estudos em FS de pacientes com LES merecem destaque^{39,40}. Numa avaliação de 35 homens brasileiros com LES e 35 controles pareados por idade e estadiamento puberal, DS foi evidenciada em 20% dos pacientes

versus nenhum dos controles. Além de maiores frequências de DE, ejaculação precoce, anorgasmia e insatisfação sexual foram reportadas nos pacientes em relação aos controles³⁹. O outro estudo avaliou 52 adolescentes do sexo feminino com LES juvenil e 52 mulheres adolescentes saudáveis pareadas por idade e estadiamento puberal. A frequência de atividade sexual foi significativamente menor nas pacientes com LES juvenil *versus* controles. Em contraste, as percentagens de disfunção sexual, lubrificação vaginal reduzida, desempenho diminuído, orgasmo reduzido e insatisfação com a vida sexual foram significativamente maiores nas pacientes com LES juvenil comparadas com o grupo controle⁴⁰.

Esclerose Sistêmica

A ES é certamente, entre as doenças reumatológicas, a que promove maiores alterações da imagem corporal, devido ao comprometimento cutâneo frequentemente grave. Ambas as formas, limitada e difusa, determinam quadros pulmonares que levam à fadiga e à dispnéia, com diminuição do *drive* sexual^{17,41}.

O comprometimento dos órgãos genitais com fibrose vaginal e conseqüente diminuição da elasticidade, além do ressecamento, podem dificultar a penetração ou provocar dor. Maior incidência de dispareunia foi encontrada nas pacientes com ES, estando associada ao aumento do ressecamento vaginal e presença de ulcerações e fissuras^{17,41}. Além disso, o espessamento cutâneo pode levar a contraturas articulares, podendo comprometer também os quadris e dificultar assumir determinadas posições⁴¹. Outros sintomas como artralgias/artrites e fraqueza muscular decorrente da atrofia também podem impactar negativamente a FS¹⁷.

O dano vascular precoce envolvendo pequenos vasos na ES pode afetar todas as fases do funcionamento sexual que dependem da integridade dos mecanismos vasogênicos⁴², desde alterações na excitação, DE até alterações da resposta orgásmica.

De fato, a DE é extremamente freqüente, porém sempre foi subestimada sendo sua primeira descrição na ES feita por Lally e Jimenez⁴³. Estudos apontam uma prevalência de DE variando entre 12% e 80% dos homens com ES^{44,45}. Embora sua patogênese não seja totalmente conhecida, esta parece ser decorrente muito mais de fatores orgânicos do que de fatores puramente psicogênicos,

sendo determinada por fluxo sanguíneo prejudicado frente à vasculopatia e alterações fibróticas do corpo cavernoso, com diminuição da pressão sanguínea peniana^{9,46}. Estudos mostraram que na ES não existe relação entre DE e níveis de testosterona ou de gonadotrofinas^{44,45}, mas relacionam-se com maior incidência de fenômeno de Raynaud⁴⁵, corroborando a etiologia vasculogênica.

Diminuição do desejo sexual foi identificada em estudo de ES, além de diminuição no número de intercursos sexuais e diminuição no número e na intensidade dos orgasmos dos pacientes¹⁷. A participação da doença ficou bem evidente ao se constatar diminuição do número de intercursos sexuais mensais e do índice de satisfação sexual quando comparados ao ano anterior ao início da doença¹⁷.

Síndrome de Sjögren

A principal característica da SS é o comprometimento glandular, devido à presença de processo inflamatório linfocítico⁴⁷. A SS primária (SSp) afeta principalmente mulheres, com picos de incidência entre os 20 e 30 anos e um segundo por volta dos 50 anos, durante a menopausa⁴⁷. Dessa forma, afeta o desempenho sexual tanto de mulheres jovens quanto de mulheres no climatério/menopausa com piora dos sintomas de ressecamento vaginal.

A diminuição da produção do muco cervical leva ao ressecamento vaginal, determinando vaginite atrófica, que por si só causa dispareunia e prurido. A dispareunia é identificada em 40 a 60% das pacientes com SSp, porém a frequência do intercuro sexual não está necessariamente diminuída⁴⁸⁻⁵⁰. De fato, apesar da maior prevalência de dispareunia nas pacientes com SSp (40%) do que em controles (3%), não foi encontrada diferença na atividade sexual entre os grupos⁴⁸. Esse estudo mostrou ainda que cerca de metade das pacientes com este sintoma apresentavam etiologia óbvia para a queixa, tal como trauma e inflamação, e não foi relacionada primariamente a manifestações clínicas ou sorológicas da SSp⁴⁸. Soma-se a estes dados o fato de que pacientes com SSp também apresentam maior incidência de endometriose, que sabidamente está relacionada à dispareunia e distúrbios da FS, interferindo negativamente no relacionamento interpessoal da paciente⁵⁰.

Alguns estudos em animais sugerem a hipótese

de influência dos andrógenos na SSp, pois foi identificada diminuição desses hormônios em mulheres com a doença^{51,52}. O DHEA-S é menor na SSp em relação a controles e existe uma correlação positiva entre seus níveis séricos e alterações do bem-estar geral, mas negativa nos escores de excitação, desejo e satisfação⁴⁹. Baixos níveis de DHEA-S são relacionados à diminuição na qualidade da vida sexual dessas pacientes⁴⁹. Porém, ainda existem controvérsias sobre o impacto dos níveis hormonais nas manifestações da doença já que em estudos como o de Hartkamp et al. não houve melhora da fadiga, bem-estar mental e humor deprimido em mulheres com SSp que receberam DHEA quando comparadas aos controles⁵³.

Vasculites

As vasculites englobam um grupo bastante heterogêneo de doenças que apresentam como característica comum a inflamação da parede dos vasos.

A doença de Behçet (DB) é uma vasculite multissistêmica caracterizada principalmente por ulcerações recorrentes de mucosas⁵⁴. As ulcerações orais e genitais podem ser extensas e muito dolorosas, afetando mais frequentemente língua, lábios, gengivas e mucosa oral⁵⁴. As lesões genitais no homem ocorrem mais frequentemente no escroto, afetando raramente o pênis, e na mulher principalmente na vulva, vagina e colo uterino⁵⁴. Ulcerações genitais podem provocar dispareunia na mulher e dor escrotal nos homens. Outro aspecto importante, além da dor, é que a presença destas ulcerações pode ser interpretada pelo parceiro como sinal de doença venérea, prejudicando o relacionamento interpessoal e a auto-imagem. Estudo com homens com envolvimento neurológico pela DB identificou prevalência de DE, de várias etiologias, em 63% dos pacientes⁵⁵. Presença de DS em mulheres com DB mostrou escores significativamente piores em todos os domínios avaliados (desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor) *versus* controles⁵⁶. Entretanto, foi identificada somente uma relação entre disfunção sexual e humor depressivo, sem relação com a presença de ulcerações genitais⁵⁶.

A poliarterite nodosa frequentemente envolve o trato genital, tanto masculino quanto feminino⁵⁷. Além de causar dor testicular, pode mais raramente comprometer pênis⁵⁸, colo uterino e ovários⁵⁷, situações que levam à dispareunia. Além do envol-

vimento sistêmico e da disfunção causada pela atividade da doença, o processo vasculítico pode afetar os órgãos genitais, comprometendo diretamente o desempenho sexual por dor, hipersensibilidade e necrose local, e indiretamente pelas alterações hormonais por vasculite ovariana e testicular⁵⁷.

Outras vasculites sistêmicas como a arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, granulomatose de Wegener merecem mais estudos frente ao seu caráter sistêmico, por alterarem a qualidade de vida física e emocional, e possivelmente interferirem de diferentes formas na FS dos pacientes.

Miopatias inflamatórias idiopáticas

As MII, entre elas dermatomiosite do adulto, dermatomiosite juvenil e polimiosite, são doenças autoimunes sistêmicas caracterizadas por inflamação muscular crônica e fraqueza muscular progressiva. Um recente estudo multicêntrico brasileiro avaliou 25 pacientes do sexo masculino com MII e 25 controles pareados por idade e estadiamento puberal. As frequências de atividade sexual, número de parceiras com gestações espontâneas após início da doença e uso de preservativo masculino foram significativamente menores nos pacientes com MII *versus* controles⁵⁹.

Conclusões

As doenças reumáticas que apresentam períodos de franca atividade inflamatória promovem alterações específicas que certamente prejudicam a FS dos pacientes. Mesmo nas fases de controle e remissão do processo inflamatório, podem determinar limitações e seqüelas importantes que determinam DS. O atendimento ao paciente deve incluir discussão dos aspectos da sexualidade e contracepção e prevenção das doenças sexualmente transmissíveis.

Entretanto, a real dimensão e influência destas doenças sobre a FS ainda necessita de maiores esclarecimentos no sentido de promover estratégias para conduzir de maneira mais apropriada a DS, melhorando a qualidade de vida e o bem-estar destes pacientes. Futuros estudos com populações expressivas de pacientes com doenças reumatológicas e aplicação de instrumentos validados serão necessários.

Correspondência para:

Daniel Brito de Araújo
Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo
Departamento de Reumatologia
Rua Pedro de Toledo, 1800
São Paulo – SP
CEP: 04.039-004
E-mail: araujobd@gmail.com

Referências

1. Nusbaum MR, Hamilton C, Lenahan P. Chronic illness and sexual functioning. *Am Fam Physician* 2003; 67:347-354.
2. Cakar E, Dincer U, Kiralp MZ et al. Sexual problems in male ankylosing spondylitis patients: relationship with functionality, disease activity, quality of life, and emotional status. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1607-1613.
3. Abdo, CH. The male sexual quotient: a brief, self-administered questionnaire to assess male sexual satisfaction. *J Sex Med* 2007; 4:382-389.
4. Abdo CH, Oliveira Jr WM, Moreira Jr ED, Fittipaldi JA. Prevalence of sexual dysfunction and correlated conditions in a sample of brazilian women - results of the brazilian study on sexual behavior. *Intern J Impotence Res* 2003; 16:160-166.
5. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R et al. Epidemiology risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1:35-39.
6. Guest JF, Das Gupta R. Health-related quality of life in a UK-based population of men with erectile dysfunction. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:109-117.
7. Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003; 29:361-370.
8. Østensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:219-232.
9. Yoshino S, Uchida S. Sexual problems of women with rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62:122-123.
10. Ehrlich GE. Assessment of sexual function in patients with rheumatic disorders. *J Rheumatol* 1998; 25:821-822.
11. Hill J, Bird H, Thorpe R. Effects of rheumatoid arthritis on sexual activity and relationships. *Rheumatology* 2003; 42:280-286.
12. Abdel-Nasser AH, Ali EI. Determinants of sexual disability and dissatisfaction in female patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25:822-830.
13. Ferguson K, Figley B. Sexuality and rheumatic disease: a prospective study. *Sex Disabil* 1979; 2:130-138.
14. Blake DJ, Maisiak R, Alarcon GS, Holley HL, Brown S. Sexual quality of life of patients with arthritis compared to arthritis free controls. *J Rheumatol* 1987; 14:570-576.
15. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *QJM* 1986; 60:671-679.
16. Kraaijaat FW, Bakker AH, Janssen E, Bijlsma JW. Intrusiveness of rheumatoid arthritis on sexuality in male and female patients living with a spouse. *Arthr Care Res* 1996; 9:120-125.
17. Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:580-587.
18. Elst P, Sybesma T, van der Stadt RJ, Prins APA, Hissink Muller W, den Butter A. Sexual problems in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:217-220.
19. Tengstrand B, Carlstrom K, Hafstrom I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. *Rheumatology* 2002; 41:285-289.
20. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Prolonged hypogonadism in male patients with rheumatoid arthritis during flares in disease activity. *Br J Rheumatol* 1988; 27:440-444.
21. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M, Accardo S. Sex hormone status in women suffering from rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13:1019-1023.
22. van Lankveld W, Ruiterkamp G, Naring G, de Rooij DJ. Marital and sexual satisfaction in patients with RA and their spouses. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:405-408.
23. Yim SY, Lee IY, Lee JH et al. Quality of marital life in Korean patients with spondyloarthropathy. *Clin Rheumatol* 2003; 22:208-212.
24. Pirildar T, Müezzinoğlu T, Pirildar S. Sexual Function in Ankylosing Spondylitis - A Study of 65 Men. *J Urol* 2004; 171:1598-1600.
25. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Assessment of sexual dysfunction in male patients with Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 27:561-566.
26. Wordsworth BP, Mowat AG. A review of 100 patients with ankylosing spondylitis with particular reference to socioeconomic effects. *Br J Rheumatol* 1986; 25:175-180.
27. Tapia-Serrano R, Jimenez Balderas FJ, Murrieta S, Bravo-Gatica C, Guerra R, Mintz G. Testicular function in active ankylosing spondylitis. Therapeutic response to human chorionic gonadotrophin. *J Rheumatol* 1991; 18:841-848.
28. Giltay EJ, Popp-Snijders C, van Schaardenburg D, Dekker-Saeyns BJ, Gooren LJ, Dijkmans BA. Serum testosterone levels are not elevated in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998; 25:2389-2394.
29. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ. Testosterone and testosterone free index in mild ankylosing spondylitis: relationship with bone mineral density and vertebral fractures. *J Rheumatol* 1999; 26:2414-2417.
30. Özgül A, Peker F, Taskaynatan MA, Tan AK, Dinçer K, Kalyon TA. Effect of ankylosing spondylitis on health-related quality of life and different aspects of social life in young patients. *Clin Rheumatol* 2006; 25:168-174.
31. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis.

- titis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 45:151-158.
32. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The Impact of Psoriasis on Quality of Life. Results of a 1998 National Psoriasis Foundation Patient-Membership Survey. *Arch Dermatol*. 2001; 137:280-284.
 33. Moody G, Probert CS, Srivastava EM, Rhodes J, Mayberry JF. Sexual dysfunction amongst women with Crohn's disease: a hidden problem. *Digestion* 1992; 52:179-183.
 34. Timmer A, Bauer A, Dignass A, Rogler G. Sexual function in persons with inflammatory bowel disease: a survey with matched controls. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:87-94.
 35. Curry SL, Levine SB, Corty E, Jones PK, Kurit DM. The impact of systemic lupus erythematosus on women's sexual functioning. *J Rheumatol* 1994; 21:2254-2260.
 36. Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9:252-257.
 37. Inman RD, Javonovic L, Markenson JA, Longcope C, Dawood MY, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus in men. Genetic and endocrine features. *Arch Intern Med* 1982; 142:1813-1815.
 38. Stein H, Walters K, Dillon A, Schulzer M. Systemic Lupus Erythematosus - A Medical and Social Profile. *J Rheumatol* 1986; 13:570-576.
 39. Silva CA, Bonfa E, Borba EF et al. Saúde reprodutiva em homens com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49:207-22.
 40. Silva CA, Febrônio MV, Bonfá E, Pereira RM, Pereira EA, Takiuti AD. Função sexual e saúde reprodutiva em mulheres adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2009 (in press).
 41. Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynaecologic history in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2000; 19:184-7.
 42. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Eng J Med* 2009; 360:1989-2003.
 43. Lally EV, Jimenez SA. Impotence in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981; 95:150-155.
 44. Nowlin NS, Brick JE, Weaver DJ et al. Impotence in scleroderma. *Ann Intern Med* 1986; 104:794-798.
 45. Hong P, Pope JE, Ouimet JM, Rullan E, Seibold JR. Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:508-513.
 46. Walker UA, Tyndall A, Ruszat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1083-1085.
 47. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366:321-331.
 48. Skopouli F, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos H. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:569-573.
 49. Valtysdottir ST, Wide L, Hällgren R. Mental wellbeing and quality of sexual life in women with primary Sjögren's syndrome are related to circulating dehydroepiandrosterone sulphate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:875-879.
 50. Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Østensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2005; 34:45-48.
 51. Valtysdottir ST, Wide L, Hällgren R. Low serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) in women with primary Sjögren's syndrome as an isolated sign of impaired HPA-axis function. *J Rheumatol* 2001; 28:1259-1265.
 52. Sullivan D, Bélanger A, Cermak JM et al. Are Women with Sjögren's Syndrome Androgen-Deficient? *J Rheumatol* 2003; 30:2413-2419.
 53. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GL et al. Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjögren syndrome: a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:91-97.
 54. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:291-311.
 55. Erdoğru T, Koçak T, Serdaroğlu P, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Evaluation and therapeutic approaches of voiding and erectile dysfunction in neurological Behçet's syndrome. *J Urol* 1999; 162:147-153.
 56. Koçak M, Başar MM, Vahapoğlu G, Mert HC, Güngör S. The effect of Behçet's disease on sexual function and psychiatric status of premenopausal women. *J Sex Med* 2009; 6:1341-1348.
 57. Fraenkel-Rubin M, Ergas D, Stoecker ZM. Limited polyarteritis nodosa of the male and female reproductive systems: diagnostic and therapeutic approach. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:362-364.
 58. Karademir K, Senkul T, Atasoy E, Yildirim S, Nalbant S. Ulcerative necrosis of the glans penis resulting from polyarteritis nodosa. *J Clin Rheumatol* 2005; 11:167-169.
 59. Silva CA, Moraes AJ, Leal MM et al. Aspectos da saúde reprodutiva em homens com miopatia inflamatória. Um estudo multicêntrico. *Rev Bras Reumatol* 2009 (in press).

ANEMIA VERSUS DISEASE ACTIVITY AS CAUSE OF FATIGUE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Escobar ME, Gerhardt C, Roesler E, Kuroda MP, Silva MB, Skare TL*

Abstract

Background: Fatigue is a common complaint in rheumatoid arthritis patients and contributes to loss of quality of life.

Objective: To study the influence of hemoglobin levels and disease activity index upon fatigue in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: We studied 130 RA patients for DAS 28, hemoglobin levels and fatigue as measured by FACIT F.

Results: No association between fatigue with hemoglobin levels was observed. A positive association with DAS-28 was found. Decomposing DAS-28, no association could be detected with sedimentation rate but a positive correlation with analogical scale for general health, number of swollen and painful joints was found.

Conclusion: Although a positive association of fatigue with DAS-28 is found it appears that the most important items in connection with fatigue are swollen and tender joints as well as general health status. Hemoglobin levels were not related to fatigue in our patients.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Hemoglobin; Fatigue; DAS-28; Pain.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease that affects mainly diarthrodial joints but also causes systemic symptoms such as weakness, loss of weight and fatigue¹.

Fatigue is a symptom described as chronic prostration not relieved by appropriate sleep that causes incapacity to participate in social and professional activities as well in rehabilitation programs². It generates a feeling of uselessness that contribu-

tes to depression and loss of quality of life³.

The etiology of fatigue in patients with RA is not well clarified and may be multifactorial. Anemia, high levels of inflammatory cytokines (such as TNF- α and interleukin-6), chronic pain, sleep disturbances and depression are pointed out as explanations for this symptom^{2,4-7}. In the VI Meeting of OMERAC (*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*) a large number of RA patients indicated that fatigue should be a priority for new research³. Nevertheless in daily practice most of RA patients do not complain of fatigue either because they have accepted it as an inevitable part of the disease or because they believe that such complaints are not to be valued.

In this study we searched for possible associations of anemia, disease activity and degree of pain with fatigue experienced by RA patients.

Methods

We included 130 RA patients from our Rheumatology Unit that were seen from January 2009 to January 2010. To participate in this study, patients should fulfill at least four (classification) criteria for RA from the American College of Rheumatology⁸, be older than 18 years and have mental capacity to understand the study. This study was approved by the local Committee of Ethics in Research and all participants signed an informed consent. Of these 130 patients, 15 (11.5%) were male and 115 (88.5%) female with a mean age of 52.14 $\pm$ 12.06 years (18 to 84).

After recording patient's demographic data, the *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT F (version 4) was applied for fatigue measurement. FACIT-F is a questionnaire initially designed to measure fatigue in cancer patients that later was validated for RA patients^{9,10}. The entire set of 40 questions is divided in five subsets: physical, social, emotional and functional well being and additional concerns. Each of these subsets

*Rheumatology Division Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – PR, Brazil

consists of a few questions with responses ranging from zero to four meaning - "not at all" to "very much" (Appendix 1). Response score to negatively phrased questions must be reversed and the score is then summed. A high score represented a low level of fatigue.

Rheumatoid arthritis activity was calculated by DAS-28 4v^{11,12} and all patients had blood drawn for measurement of ESR (erythrocyte sedimentation rate) and hemoglobin level. The first was measured by Westergreen method and the second through an automatic analyzer (Advia 12®, Bayer).

Obtained data were grouped in frequency and contingency tables. The Fisher, and Mann-Whitney were used for association studies (the first for nominal and the later for numerical data). Correlation studies were done with Spearman and Pearson tests used for non parametric and parametric data respectively, with help of the software Graph Pad Prism, 4.0. Adopted significance was 5%.

Results

In the studied population, the obtained DAS-28 varied from 0.49 to 7.62 (mean 3.68 ± 1.56); ESR values from 2 to 104 mm (mean 21.40 ± 21.69) and hemoglobin levels from 9.1 to 16.5g/dl (mean 13.41 ± 1.31 g/dl). FACIT-F scored from 38 to 156 (mean 98.54 ± 28.30).

Studying DAS-28 associations with patient's age and gender we found no association with age ($p=0.188$) nor with gender ($p=0.40$). An association could be found between DAS-28 and hemoglobin levels ($p>0.0001$).

FACIT-F showed correlation with the levels of DAS-28 ($p=0.007$; $r=-0.31$; 95%CI = -0.47 to -0.12) but no correlation with hemoglobin levels ($p=0.22$;

$r=-0.11$), patients age ($p=0.55$) or any association with gender ($p=0.28$).

As DAS-28 is a composite measurement where the number of swollen and painful joints is computed, as well as VAS (visual analogic scale from zero to 10) of general health and ESR, we studied the association of each isolated item with FACIT-F. We found that it had no association with ESR ($p=0.28$). A positive association was found with number of swollen joints ($p=0.01$; $r=-0.22$; 95% CI = -0.39 to -0.043) and painful joints ($p<0.001$; $r=-0.34$; 95%CI = -0.50 to -0.17) and general health VAS ($p=0.002$; $r=-0.32$; 95% IC = -0.47 to -0.15) (Figure 1).

Discussion

Fatigue has been previously reported to occur in 40 to 80% of RA patients and diminishes in remission of disease^{1,2}. The use of DMARDs or anti TNF- α drugs results in relief of this symptom which suggests a relationship with disease activity^{1,6}. Interestingly it has been found that inflammatory markers do not reflect fatigue⁵ but that the measurement of DAS-28 does¹, as in this study.

There are several theories to explain the appearance of fatigue in RA patients. One of them is that the fatigue is due to high levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-6 or TNF- α ⁵. Receptors to TNF- α have been demonstrated in neurons suggesting that this cytokine also modulates pain pathways. Chronic pain situations are associated with high TNF- α levels⁵. On the other side, Wolfe et al⁶ found that anti TNF therapy in RA patients is no better than traditional DMARDs in relieving fatigue, showing that fatigue relief is not restricted to TNF- α modulation

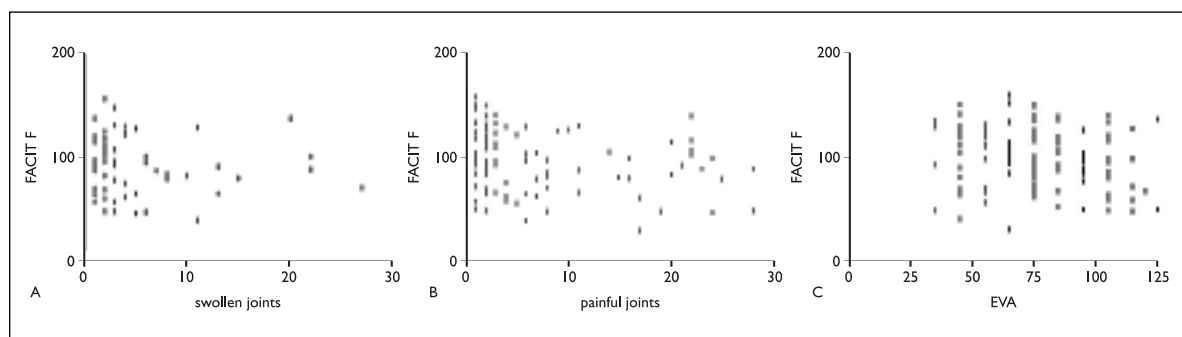


Figure 1. Correlation of FACIT-F with swollen joints (A), painful joints (B) and general visual analogic scale (VAS) (C) in 130 patients with rheumatoid arthritis.

Another explanation could be chronic disease anemia found in RA patients with high levels of activity¹⁴⁻¹⁶. Anemia is the most common hematological problem in patients with RA, occurring in about 50% of the patients¹⁶. According to Han et al¹⁶ presence of anemia has the capacity to predict decrease in physical and cognitive function, in a four year period. Also known as anemia of inflammation¹⁵, it is associated with increased iron absorption and retention within cells of the reticulo-endothelial system leading to low circulating iron levels, low serum binding capacity despite adequate iron storage. Given that iron is essential for microbial growth, this iron sequestration is thought to be a part of the host defense¹⁵. IL-6 plays important role in this context as it regulates hepcidin production known as the gate keeper of iron stores¹⁵. In cancer patients there is a positive relationship between IL-6 levels and fatigue; in AR patients anemia is one of the factors associated with poor physical function¹⁶. Regardless of this, no association could be proven between fatigue and anemia by Pollard et al¹ as in our study. This suggests that fatigue in RA is not simply explained by muscle fatigue but is a more complex phenomenon. As a third explanation, pain that is caused by joint inflammation could be responsible for fatigue. This statement matches the observations of Pollard et al¹ that believe that the association with disease activity is secondary and that joint pain is the most important causal factor. This is supported by another study⁵ that found that fatigue in RA patients was almost equal to that referred by osteoarthritis patients. Wolfe et al⁶ coined the term fibromyalgic RA to describe a subset of patients with high levels of fatigue, pain and depression.

In the present study we have found an association of fatigue with disease activity measured by DAS-28. However, analyzing in depth the instrument we found that only the number of painful and swollen joints and general health VAS maintains this relationship. Moreover, no association could be found with hemoglobin levels. These findings suggest that in patients with predominantly fatigue complaints all the efforts should be directed to achieve better inflammatory control.

Correspondence to

Thelma L Skare
Rua João Alencar Guimarães, 796
80310-420 Curitiba PR
E mail; tskare@onda.com.br

References

1. Tehlirian CV, Bathon JM. Rheumatoid arthritis: Clinical and laboratory manifestations. In Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (eds). *Primer on the Rheumatic diseases*, 13th Ed ,2008, Springer, NY, p. 114-121.
2. Pollard LC, Choy EH, Khoshaba B, Scott L. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain not disease activity. *Rheumatology* 2006;45:885-889.
3. Kirwan JR, Minnock P, Adebajo A, et al. Patient perspective: Fatigue as a recommended patient centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:1174-1177
4. Belza BL. Comparison of self reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995;2:639-643.
5. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, Motivala SJ, Attrep J, Irwin MR. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immunol* 2008; 22:24-32.
6. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Fatigue, rheumatoid arthritis and anti tumor necrosis factor therapy: an investigation in 24.831 patients. *J Rheumatol* 2004; 31: 2115-2120.
7. Mathew AJ, Antony J, Eremenco S, Paul BV, Jayakumar B, Phillip J. Health related quality of life in rheumatoid arthritis patients in South India. *Singapore Med J* 2007;50: 800-803.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.
9. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the functional assessment of chronic illness. *J Rheumatol* 2005;32: 811-819.
10. Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. *Arthritis Care & Research* 2007; 57: 429-439.
11. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS-28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Annals Rheum Dis* 2005; 64: 1410-1413.
12. Fransen J, van Riel PLCM. DAS remission cut points. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:S29-S32.
13. Schubert C, Hong S, Mills PJ, Dismsdale JE. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 413-427.
14. Wilson A, Hsing-Ting Yu; Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes in anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of literature. *Am J Med* 2004;116:50S-57S.
15. Raj DSC Role of Interleukin 6 in the anemia of chronic disease. *Sem Arthritis Rheum* 38;382-388.
16. Han E, Rahman MU, Doyle MK, et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2177-2182.

FACIT F (V.4) BRAZILIAN PORTUGUESE VERSION (*)

Abaixo você encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. Por favor, faça um círculo em torno do número que melhor corresponda ao seu estado durante os últimos 7 dias.

	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
BEM ESTAR FÍSICO					
Estou sem anergia	0	1	2	3	4
Fico enjoado (a)	0	1	2	3	4
Por causa do meu estado físico tenho mais dificuldade em atender as necessidades da família	0	1	2	3	4
Sinto-me doente	0	1	2	3	4
Tenho que me deitar durante o dia	0	1	2	3	4
BEM ESTAR SOCIAL-FAMILIAR					
Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos	0	1	2	3	4
Recebo apoio emocional da minha família	0	1	2	3	4
Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
Estou satisfeito com a maneira como minha família fala sobre a minha doença	0	1	2	3	4
Sinto-me próximo do meu parceiro (ou da pessoa que me dá apoio)	0	1	2	3	4
Independente do seu nível atual de atividade sexual, favor de responder a pergunta a seguir: Se preferir não responder assinale o quadrículo ☐ e passe para a próxima seção.					
Estou satisfeito com a minha vida sexual.	0	1	2	3	4
BEM ESTAR EMOCIONAL					
Sinto-me triste	0	1	2	3	4
Estou satisfeito com a maneira como enfrento a minha doença	0	1	2	3	4
Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença	0	1	2	3	4
Sinto-me nervoso	0	1	2	3	4
Estou preocupado com a ideia de morrer	0	1	2	3	4
Estou preocupado que o meu estado venha a piorar	0	1	2	3	4
BEM ESTAR FUNCIONAL					
Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
Sinto-me realizado com o meu trabalho (inclusive o de casa)	0	1	2	3	4
Sou capaz de sentir prazer em viver	0	1	2	3	4
Aceito a minha doença	0	1	2	3	4
Durmo bem	0	1	2	3	4
Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir	0	1	2	3	4
Estou satisfeito com a qualidade da minha vida neste momento	0	1	2	3	4
PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS					
Sinto-me fatigado	0	1	2	3	4
Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
Sinto-me sem forças	0	1	2	3	4
Sinto-me cansado	0	1	2	3	4
Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansado	0	1	2	3	4

continua na página seguinte

<i>continuação</i>					
	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitissimo
Tenho dificuldade em acabar as coisas porque estou cansado	0	1	2	3	4
Tenho energia	0	1	2	3	4
Sou capaz de fazer as minhas atividades normais	0	1	2	3	4
Preciso dormir durante o dia	0	1	2	3	4
Estou cansado demais para comer	0	1	2	3	4
Preciso de ajuda para fazer as minhas atividades habituais	0	1	2	3	4
Estou frustrado por estar cansado demais para fazer as coisas que eu quero	0	1	2	3	4
Tenho que limitar as minhas atividades sociais por estar cansada	0	1	2	3	4

(*) Brazilian Portuguese validation – Ishikawa NM. Validação do FACIT- F no Brasil e avaliação da fadiga e qualidade de vida em mulheres com câncer de mama. Tese de doutorado. Campinas, SP, UNICAMP, 2009.

IOF World Congress on osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

Florença, Itália
5 a 8 de Maio 2010

7th International Congress on Autoimmunity

Ljubiana, Eslovénia
5 a 9 de Maio 2010

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PORTUGUESE SLE PATIENTS: AN OUTCOME MEASURE INDEPENDENT OF DISEASE ACTIVITY AND CUMULATIVE DAMAGE

Cátia Duarte*, Pedro Abreu*, Maura Couto*, Cláudia Vaz*, Armando Malcata*, Luís Inês***

Abstract

Purpose: To evaluate quality of life in Portuguese patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and its correlation with disease activity and cumulative damage.

Methods: We included consecutive SLE patients, fulfilling the 1997 ACR Classification Criteria for SLE and followed at the Rheumatology Department of the University Hospital of Coimbra, Portugal at time of visit to the outpatient clinic. Quality of life was evaluated using the patient self-assessment questionnaire Medical Outcomes Survey Short Form-36 (SF-36) (validated Portuguese version). The consulting rheumatologist fulfilled the SLE associated indexes for cumulative damage (Systemic Lupus International Collaborating Clinics- Damage Index: SLICC/ACR-DI) and disease activity (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index: SLEDAI 2000). Correlation between SLEDAI and SLICC and SF-36 was tested with the Spearman Coefficient. Significant level considered was 0.05.

Results: The study included 133 SLE patients (90.2% female, mean age – 40.7 years, mean disease duration – 8.7 years). Most patients presented low disease activity (mean SLEDAI = 4.23) and limited cumulative damage (mean SLICC = 0.76). Despite that, SF-36 mean scores were below 70% in all eight domains of the index. Physical function domains showed lower scores than mental function domains. The QoL in this group of patients is significantly impaired when compared with the reference Portuguese population ($p < 0.05$ in all domains). There was no correlation between clinical activity or cumulative damage and quality of life.

Conclusion: QoL is significantly compromised in

this group of SLE patients, but not related with disease activity or damage. These findings suggest that disease activity, cumulative damage and QoL are independent outcome measures and should all be used to assess the full impact of disease in SLE patients.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Quality of Life; MOS Sf-36; SLEDAI; SLICC/ACR-DI; Coimbra Lupus Cohort.

Introduction

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multi-system rheumatic autoimmune disease, with a chronic course characterized by alternate episodes of remission and exacerbation that may involve almost any organ or system, with high variability among patients and in the same patient over time.

Over the last decades, the advances in diagnosis and management of SLE improved significantly the survival of SLE patients, from an acute disease with a high rate of short-term mortality in the 1950's to a chronic condition with five year survival rates now approaching 95%¹⁻⁴ and 10-year survival rates above 85%¹⁻³, at least for those patients managed at specialized centers. Consequently, outcome measures in SLE must go much beyond mortality data.

At present, optimal care for SLE patients aims to provide a long-term health status as close to that of the general population as possible. To guide quality clinical care there is a need to characterize and monitor the full spectrum of SLE effects, including disease activity (reversible), cumulative damage (irreversible) and health-related quality of life. A comprehensive assessment should consider these different domains, as recommended⁵⁻⁷.

Disease activity outcome measures include an evaluation of a variety of clinical and laboratorial findings, related to intrinsic disease mechanism,

* Rheumatology Department, University Hospital of Coimbra, Portugal

*** Health Sciences School, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

and are potentially reversible with treatment. Cumulative damage is irreversible, and could be due to the disease, its treatment or both, or co-morbidities. However these outcomes, based essentially in physical and laboratorial findings, do not directly capture the psychological and social impact of the disease or its treatment in patient's QoL. As a chronic disease, SLE has, apart from physical impact in terms of disease activity and irreversible and cumulative organ damage, a wide range of impacts in emotional, psychological and social aspects of patient's life⁵.

Health Related Quality of Life (HRQoL) has been defined as a multi-domain concept that represents the patient's overall perception of the impact of an illness and its treatments⁸ and the degree to which persons perceive themselves able to function physically, emotionally and socially⁹. Assessing the QoL is thus an important measure to appraise how much the disease and its treatment is affecting an individual¹⁰ and his or her physical, mental and social domains of life.

There are several instruments validated to evaluate QoL in healthy and disease populations. The most commonly used worldwide is the Medical Outcomes Short Form Survey 36 (SF-36). Several studies in general healthy populations demonstrated that normal values vary greatly between different countries¹¹⁻¹³.

Previous studies in other countries showed a significant compromise of QoL in SLE patients, with lower QoL when compared with healthy controls or population norms¹⁴⁻¹⁹. Mean QoL of SLE patients was found to be worst than in patients with hypertension, myocardial infarction or diabetes²⁰. Studies comparing SLE with RA show a higher impact among RA patients in the physical components but with similar results for mental components^{15, 21}. There are no previous studies characterising QoL in a representative SLE population in Portugal.

The relationship between QoL with disease activity and cumulative damage has been researched in previous studies with conflicting results^{10, 18, 22-25}.

It is also possible that the potential contribution of disease activity and cumulative damage to QoL varies in SLE populations in different countries. We hypothesise that the QoL of SLE patients in Portugal correlates with disease activity and damage. Alternatively QoL may depend upon the patient's overall perception of the impact of the illness and its treatments, more related to psychosocial and

cultural context than to objective disease outcome measures.

The objectives of this study were: 1) to characterise QoL in a representative SLE population in Portugal; 2) to evaluate correlation of QoL in this population with disease activity and cumulative damage measures.

Materials and Methods

Patients

One hundred and thirty three consecutive patients attending the Lupus Clinic of the Rheumatology Department at Coimbra University Hospital were enrolled in this cross sectional study, between 2006 and 2008. All patients met ≥ 4 of the American College of Rheumatology (ACR) Criteria for Classification of SLE²⁶. Patients unable to understand or to answer the self-questionnaire were excluded.

Study Evaluation

Study evaluation was cross-sectional and data collected at time of programmed visit to the Outpatient Clinic. Disease activity and cumulative damage measures were evaluated by the physician and the patient fulfilled the self-questionnaire of QoL at time of inclusion.

Assessment of QoL

QoL was assessed with the Portuguese validated version of the self-administered SF-36 questionnaire^{27, 28}. This is a general, non disease-specific, validated instrument for QoL assessment of general population as well as patients with chronic illnesses as SLE. This instrument consists of 36 items covering eight domains: Physical Function (PF), Physical role (PR), Bodily pain (BP), Vitality (V), General Health (GH), Emotional Role (ER), Mental Health (MH) and Social Functioning (SF). The global score and the ones for each domain ranges from 0 to 100 with higher scores indicating better QoL²⁹.

Measure of Disease activity:

Clinical activity of SLE was assessed using SLEDAI 2000³⁰. It is a physician-rated, valid and reliable index of lupus activity that reports on 24 descriptors with pre-assigned severity weights. The total SLEDAI score can range from 0 (no activity) to 105 (maximum activity).

Measure of Cumulative Damage

Clinical damage due to SLE was assessed using The Systemic Lupus International Collaborating Clinic/ American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI)³¹. Damage means irreversible impairment due to SLE or its treatment and is usually defined as a clinical feature that has to be continuously present for at least six months to score. The SLICC/ACR DI reports on 12 organs or systems which are ocular (ranges of score 0-2), neuropsychiatric (0-6), renal (0-3), pulmonary (0-5), cardiovascular (0-6), peripheral vascular (0-5), gastrointestinal (0-6), musculoskeletal (0-6), dermatological (0-3), gonadal (0-1), diabetes (0-1) and malignancy (0-2).

Statistical Analysis

All statistical analysis was performed by SPSS® version 15.0. Categorical variables were presented as percentage and continuous variables were presented as means and standard deviation (SD).

The normality for each variable was assessed using Shapiro Wilk Test. The Spearman rank correlation test was applied to correlate disease activity and damage with QoL in SLE patients. Comparison of SF-36 scores for each domain between SLE patients and previously available representative results for the general Portuguese population³² were performed using a one-sample test.

A statistical significance was considered when $p < 0,05$.

Results

133 patients comprised the study population, with 90.2 % ($n=120$) women, mean age of 40.69 ± 14.02 years and mean disease duration of 8.69 ± 7.13 years.

The mean disease activity, as assessed by SLEDAI in these patients is low (4.23 ± 4.27 ; range from 0 to 33). The majority of the patients (70.4%) are in remission or mildly active, with a SLEDAI score lower than six and only 4.3% of patients presented high disease activity with a score of 10 or higher (Table I).

The cumulative damage is low, with a mean of score of 0.76 (0.76 ± 1.09 , range from 0 to 5). The majority of patients (54.6%) do not present any irreversible damage due to SLE or its treatment

(SLICC/DI= 0) (Table I).

QoL assessed by SF-36 is low in this group of SLE patients. Mean scores are lower than 70% in all domains, with lower scores in the General Health domain (39,04%). The mean scores are lower for the four domains of the physical component than for the domains of mental component (Table I).

Due the non-normality of data (Shapiro Wilk Test, $p < 0,05$), Spearman rank correlation was used to test correlations between QoL and disease activity (SLEDAI), cumulative damage (SLICC), disease duration and age. Except for Physical Function and Physical Role, all domains varied inversely with SLEDAI, although none achieved statistical significance.

No correlation is observed between cumulative damage assessed by SLICC/DI and SF-36 domains (Table II).

No correlation exists also between disease duration and any scores of SF-36. There is a weak negative correlation between age and all domains included in SF-36 (r varies between -0,2 to -0,4, $p < 0,01$ for all domains).

When comparing the SF-36 in SLE patients, with results previously published from a large sample representative of the general Portuguese population³², the scores are statistically lower in the SLE population. Despite being statistically significantly lower, Mental Health was the domain with scores closer to those observed in the general Portuguese population (59.22 vs 64.04%; $p=0.03$). All the other domains present a higher mean difference (between 8 and 23%; $p < 0.001$ for all of them). The difference to the Portuguese Population is higher for the domains of the physical component.

Table I.

	Mean$\pm$SD (%)
SLEDAI	4,23 $\pm$ 4,27
SLICC/DI	0,76 $\pm$ 1,09
Physical Function	57,01 $\pm$ 26,38
Physical Role	47,39 $\pm$ 41,71
Bodily Pain	53,3 $\pm$ 26,64
General Health	39,07 $\pm$ 17,03
Vitality	48,11 $\pm$ 22,02
Emotional Role	60,09 $\pm$ 41,72
Social Function	66,76 $\pm$ 27,66
Mental Health	59,0 $\pm$ 25,36

Table II. Correlation of Quality of Life (MOS SF-36) and Disease Activity (SLEDAI) and damage (SLICC/DI)

	Disease Activity (SLEDAI)		Cumulative Damage (SLICC/DI)	
	r	p	r	p
Physical Function	0,048	0,607	0,073	0,411
Physical Role	0,035	0,706	-0,002	0,979
Bodily Pain	-0,08	0,936	0,072	0,415
General Health	-0,053	0,574	0,002	0,979
Vitality	-0,086	0,357	0,008	0,925
Emotional Role	-0,046	0,623	0,035	0,699
Social Function	-0,134	0,151	0,055	0,534
Mental Health	-0,027	0,776	0,063	0,478

Discussion

QoL is becoming an important focus on clinical research during the last years, mainly in chronic diseases as SLE. Studies have been conducted in other countries but to our knowledge no published studies exist in Portugal, regarding SLE.

In our study, QoL in this sample of SLE patients, assessed by SF-36, is low. The major impact is observed in the domains of the physical component. When compared with the reference values from a large Portuguese sample³², all scores are significantly lower.

Patients present a mean low disease activity, with the majority of the patients in remission or inactive disease. The damage is also low in this cohort of patients, with more than half of the patients without any organ damage due the disease or its treatment. We did not find a statistically correlation between QoL and disease activity or damage in this group of patients.

Our results are consistent with other published studies. All the studies conducted show lower quality of life in SLE patients when compared with what is expected for the reference general population^{14,17,18} or when compared with healthy controls^{15,16,19,33-35}.

The absence of correlation between disease activity and QoL found in our study is also reported in other studies. Most studies using SLEDAI^{14,24,36,37} to assess disease activity showed no correlation with QoL. However, other studies reported an association. Two studies, from South Africa and USA, report a weak negative correlation of SLEDAI with

physical component but not with mental components of SF-36^{16,22}. One study from China found a negative association between disease activity and both components of SF-36³⁵, another study with Mexican women reported a negative weak correlation between SLEDAI and some domains of SF-36²⁵. When BILAG is used as a measure of disease activity, a weak correlation is reported in 3 studies^{14,38,39}. Interestingly, when SLAM is used, a negative correlation with QoL is shown in most studies^{18,24,36}. In two of them^{18,36}, both SLAM and SLEDAI were used and a correlation of QoL with SLAM was found but not with SLEDAI. This discrepancy could be due to a higher sensitivity of SLAM to patient's SLE related subjective complaints that are not scored in the SLEDAI or BILAG.

Similar to ours, some studies from Canada, Singapore and Brazil, report no association between damage and QoL^{37,38,40-42}. Other studies found that damage was correlated with QoL^{14,15,18,22,39} but this correlation was usually weak and only for physical domains of SF-36.

A recent comprehensive review of literature of QoL in SLE patients shows the discrepancy between studies in this field and the tendency of no correlation with disease activity or damage⁴³.

Important caveats should be referred in our study. This is a cross sectional study, without a comparison group. We made an indirect comparison, using data reporting SF-36 scores from a representative sample from the Portuguese general population. This carries some limitations. Socio-demographic and clinical factors, known as potential predictors of QoL, could not be adjusted for

this comparison, such as gender, age, level of education, type of work, income, labour activity status, social support, residence area, depression, anxiety or fibromyalgia. For example, our SLE population included more women (90.2% vs 58.1%) and studies of QoL show that women tend to have lower scores. This study was conducted in one single centre in the central region of the country. The generalizability of these results should be made carefully. However, according with previous publications, our cohort is similar with other Portuguese Cohorts^{44, 45}, and, in our understanding, be representative of Portuguese SLE Patients.

Future studies, comparing with healthy controls and adjusting for these variables, are necessary to confirm and validate our results and better characterize SLE impact on QoL.

In conclusion, this study characterised QoL in a large Portuguese SLE population. This provides previously unavailable data for SLE patients in this country. The indirect comparison with the Portuguese general population suggests a significant impact of SLE in the patient's QoL. The low QoL presented by these patients could not be explained by SLE disease activity and cumulative damage. This corroborates similar results from most studies in other countries.

These results support the concept of QoL as an independent outcome measure that should be incorporated in the quality care management of SLE patients. Assessing QoL is thus an important measure to appraise how much the disease process and its treatment is affecting an individual, to identify potential factors of poor QoL and to program adequate interventions.

Correspondence to

Cátia Duarte
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3030-300 Coimbra
E-mail: catiacmduarte@gmail.com

References

1. Cervera R, Kamashta MA, Font J et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during 10-year period: a comparison of early and late manifestation in a cohort of 1000 patients. *Medicine*, 2003; 82: 299-308
2. Kasitanon N, Madger LS, Petri M. Predictors of survival on systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006; 85: 147-156
3. Funauchi M, Shimadzu H, Tamaki C et al. Survival study by organ damage in 346 Japanese with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Rheumatol Int* 2007; 27: 243-249
4. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine* 2004; 83:1-18
5. Panopalis P, Clarke AE. Quality of life in systemic lupus erythematosus. *Clin Develop Immunol* 2006; 13:321-324
6. Gladman D, Urowitz M, Fortin P et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics conference on assessment of lupus flare and quality of life measures. *J Rheumatol* 1996;23: 1953-1955
7. Smolen JS, Strand V, Cardiel M et al. Randomized Clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. *J Rheumatol* 1999; 26:504-507
8. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Patient-Reported outcome Measures: Use in Medical Product development to support labeling claims. Available at: <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/5460dft.htm>
9. Last JM, editor. A dictionary of Epidemiology. New York: Oxford University Press, 1995
10. Khana S, Pal H, Pandey RM, Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004; 43:1536-1540
11. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998. 51;11:1025-1036.
12. Ware JE et al. - SF-36 health survey manual and interpretation guide. Boston, MA : New England Medical Center, 1993.
13. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 health survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998;51:1013-1023.
14. Stoll T, Gordon C, Seifert B, Richardson K, Bacon PA, Isenberg DA. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the Mc, OS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24:1608-1614
15. Gilboe IM, Kvien TK, Husby G. Health status in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis and healthy controls. *J Rheumatol* 1999;26: 1694-1700
16. Benitha R, Tikly M. Functional disability and health related quality of life in South Africans with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 24-29
17. Thumboo J, Fong KY, Ng TP, Leong KW, Feng PH, Boey ML. Initial construct cross-cultural validation of the short form 36 for quality of life assessment of sys-

- temic lupus erythematosus patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 1997;26:282-84
18. Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 525-532
 19. Stuchiffe N, Clarke A, Levington C, Frost C, Gordon C, Isenberg D. Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:2352-2356
 20. Jolly M. How Does Quality of Life of patients with Systemic Lupus Erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? *J Rheumatol* 2005; 32:1706-1708
 21. Burckhardt CS, Archenholtz B, Bjelle A. Quality of life of women with systemic lupus erythematosus: a comparison with women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 977-981
 22. Jolly M, Utset TO. Can Disease specific measures for systemic measures for systemic lupus erythematosus predict patients health related quality of life? *Lupus* 2004;13:924-926.
 23. Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, Gough J, Mackinnon. Lack of correlation among 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:305-308
 24. Saba J, Quinet RJ, Davis WE et al. Inverse correlation of each functional status scale of the SF-36 with degree of disease activity in systemic lupus erythematosus (m-SLAM). *Joint Bone Spine* 2003;70:348-351
 25. Pérez-Cuevas JB, Formiga F, Garcia-Carrasco M, Ramos M, Lara C, Rojas-Rodriguez J. A quality of life study in women with systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity. *An Med Interna* 1999; 16:457-460
 26. Hochberg C. Updating the American College Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 40:1725
 27. Ferreira Lopes P. Criação da Versão Portuguesa do MOS-SF36, Parte I-Adaptação cultural e linguística. *Acta Médica Portuguesa* 2000; 13:55-66
 28. Ferreira Lopes P. Criação da Versão Portuguesa do MOS-SF36. Parte II-Testes de validação. *Acta Médica Portuguesa* 2000; 13: 119-127
 29. <http://www.sf-36.org/tools/SF36.shtml>
 30. Gladman CC, Ibanez D, Urowitz. Systemic Lupus Erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatology* 2002;29:288-291
 31. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39:363-369
 32. Ferreira Lopes P, Santana P. Percepção do estado de saúde e da qualidade de vida da população portuguesa active: contributo para a definição de normas portuguesas. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 2003; 21:15-30
 33. Abu-shakra M, Mader R, Langevitz P et al. Quality of life in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol* 1999;26:306-309
 34. Rinaldi S, Doria A, Salaffi F et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1574-1579
 35. Zheng Y, Ye DQ, Pan HF et al. Influence of social support on health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2009; 28:265-269
 36. Fortin PR, Abrahamowicz M, Neville C et al. Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus* 1998; 7:101-107
 37. Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, Gough J, MacKinnon A. A comparison of five health status instruments in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 1996; 5:190-195
 38. Thumboo J, Fong KY, Ng TP et al. Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore. *J Rheumatol* 1999;26:97-102
 39. Thumboo J, Feng PH, Boey ML, Soh CH, Thio S, Fong KY. Validation of the Chinese SF-36 for quality of life assessment in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:708-712
 40. Freire EA, Maia IO, Nepomuceno JC, Ciconelli RM. Damage index assessment and quality of life in systemic lupus erythematosus patients (with long-term disease) in Northeastern Brazil. *Clin Rheumatol* 2007;26:423-428
 41. Kuriya B, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 15:59:181-185
 42. Hanly JG. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. *Lupus* 1997;6:243-247
 43. McElhone K, Abbott J and The LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:633-643
 44. Santos MJ, Capela S, Figueira R et al. Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2007; 32:153-161
 45. Vasconcelos C, Farinha F, Barbosa P et al. 125 different Clinical patterns in a cohort of 451 SLE patients. *Lupus* 2008; 17: 489

FATORES DE RISCO TRADICIONAIS PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR NA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA COMPARADA À SECUNDÁRIA: UM ESTUDO DE 96 PACIENTES

AR Ribeiro*, JF Carvalho**

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de fatores de risco cardiovascular tradicionais em pacientes com síndrome antifosfolípide (SAF) primária comparando com aqueles com a SAF secundária a lúpus eritematoso sistêmico.

Métodos: Estudo transversal de 96 pacientes com SAF (critérios de Sapporo). Foram avaliados os dados demográficos, clínicos, fatores de risco cardiovascular e medicações.

Resultados: Trinta e nove pacientes com SAF primária e 57 com SAF secundária foram incluídos. Os grupos de paciente com SAF primária e secundária não diferiram em relação à idade ($38,5 \pm 9,9$ vs. $39,4 \pm 10,5$ anos, $p=0,84$) e a frequência de sexo feminino ($84,6$ vs. $96,5\%$, $p=0,06$), respectivamente. Os eventos arteriais foram observados com maior frequência no grupo de SAF primária em relação à secundária (59 vs. $36,8\%$, $p=0,04$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos eventos venozos e obstétricos. Em relação aos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular, os grupos foram comparáveis em relação às frequências de tabagismo atual e pregresso, sedentarismo, história familiar para doença coronária, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, sobrepeso e obesidade. As frequências de alterações do perfil lipídico foram comparáveis nos dois grupos, exceto por uma maior prevalência de baixos níveis de HDL-c no grupo SAF primária ($84,6$ vs. $45,5\%$, $p=0,0001$). Em relação às medicações utilizadas,

também não houve diferenças significativas em relação ao uso de difosfato de cloroquina e estatina, embora o grupo SAF secundária apresentasse uma maior frequência de uso de prednisona ($10,2$ vs. $57,9\%$, $p<0,001$) bem como sua dose média ($1,5 \pm 5,7$ vs. $9,2 \pm 12,5$ mg/dia, $p=0,0001$).

Conclusão: Os fatores de risco cardiovascular tradicionais estão presentes e se distribuem comparavelmente em pacientes com SAF primária quando comparada a SAF secundária, exceto por uma elevada frequência de baixo HDL-c nos primeiro grupo.

Palavras-chave: Síndrome Antifosfolípide; Aterosclerose; Fatores de Risco; Doença Cardiovascular; Trombose.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of traditional risk factors in patients with primary antiphospholipid syndrome (APS) in comparison to those with systemic lupus erythematosus-secondary APS.

Methods: Transversal study of 96 APS patients (Sapporo's criteria). Demographic and clinical data, cardiovascular risk factors and drug use were investigated.

Results: Thirty-nine Primary APS and 57 secondary APS were included. The groups did not differ regarding age (38.5 ± 9.9 vs. 39.4 ± 10.5 years, $p=0.84$) and female gender (84.6 vs. 96.5% , $p=0.06$), respectively. Arterial events were more observed in primary than secondary APS (59 vs. 36.8% , $p=0.04$) patients. No difference was seen concerning venous and obstetric events. In regard to traditional risk factors for cardiovascular disease, both groups were comparable related to current or previous smoking, sedentarism, family history for coronary disease, systemic hypertension, diabetes mellitus, overweight and obesity. The frequencies of altered lipid profiles were alike in the two groups, except for a higher prevalence of low HDL-c levels in primary APS group (84.6 vs.

*Médica Reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

**Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia da FMUSP e Chefe do Ambulatório de Síndrome Antifosfolípide do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP

JF Carvalho recebeu grants da *Federico Foundation* e CNPq(300665/2009-1)

45.5%, $p=0.0001$). Concerning drug use, no significant differences were observed related to chloroquine and statin use, however the secondary APS patients had a higher rate of prednisone use (10.2 vs. 57.9%, $p<0.001$) as well as mean dose of corticosteroid (1.5 ± 5.7 vs. 9.2 ± 12.5 mg/ /day, $p=0.0001$).

Conclusion: Traditional risk factors for cardiovascular disease are present and comparable between patients with primary and secondary APS, except for a high frequency of low HDL-c in primary APS patients.

Keywords: Antiphospholipid syndrome; Atherosclerosis; Risk factors; Cardiovascular Disease; Thrombosis.

Introdução

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia auto-imune adquirida caracterizada pela presença de trombozes vasculares e/ou eventos obstétricos, acompanhada ou não de plaquetopenia na vigência de níveis moderados e persistentes de anticorpos antifosfolípidos¹.

Recentemente, esta síndrome tem sido associada à presença de aterosclerose precoce e eventos coronários². A SAF representa um estado pró-trombótico em que a presença de aterosclerose pode estar associada com alto risco de aterotrombose³. Mais precisamente, diversos estudos têm avaliado e confirmado a presença de aterosclerose em pacientes com SAF utilizando, na maioria dos mesmos, uma população controle constituída por indivíduos saudáveis ou sujeitos com trombofilias outras⁴⁻⁹. Adicionalmente, alguns dos fatores de risco tradicionais para doença cerebrovasculares foram avaliados, embora um trabalho que apresente todos os principais fatores de risco tradicionais para DCV num mesmo grupo de pacientes ainda não tenha sido desenvolvido. Existe um aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes com SAF¹⁰. O risco cardiovascular é ainda mais elevado na SAF secundária dos pacientes lúpicos¹⁰.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a presença de diversos fatores de risco tradicionais de aterosclerose em pacientes com SAF primária comparando aos dos pacientes com SAF secundária.

Pacientes e Métodos

Neste estudo, foram incluídos consecutivamente

96 pacientes, de ambos os sexos, com idade de pelo menos de 18 anos, com diagnóstico de SAF, segundo os critérios de Sapporo¹¹. Os pacientes foram classificados como apresentando SAF primária quando a presença de SAF não esteve associada a outra doença auto-imune; e, como SAF secundária, quando veio associada ao lúpus eritematoso sistêmico [critérios do *American College of Rheumatology* (ACR)]¹². Esses pacientes são acompanhados no ambulatório de SAF do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Na consulta de avaliação foram colhidos os dados utilizados neste trabalho, bem como procedida à revisão dos prontuários médicos. Os eventos clínicos arteriais e venosos foram todos confirmados por métodos de imagens, seja ultra-som Doppler, cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética (RNM), arteriografia, angiogramografia e angio-RNM. Foi avaliada também a presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais através de uma revisão extensa dos prontuários: hipertensão arterial sistêmica (HAS) (PA > 140x90mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva), presença de dislipidemia (colesterol total ≥ 200 mg/dL, triglicérides ≥ 150 mg/dL, LDL ≥ 130 mg/dL, HDL ≤ 40 mg/dL para mulheres e ≤ 50 mg/dL para homens¹³) diabetes (glicose ≥ 126 mg/dL ou uso de medicamento hipoglicemiante), tabagismo atual e pregresso (se presente ou ausente), sedentarismo (indivíduos com atividade ocupacional leve ou moderada, tais como estudantes e professores, e com menos do que 150min de atividade física por semana), sobrepeso e obesidade através do índice de massa corpórea (IMC) (IMC > 25 kg/m² e 30 kg/m², respectivamente), história familiar de doença cardiovascular (infarto do miocárdio, angina, morte súbita em parentes de primeiro grau antes dos 55 anos para homens e antes dos 65 para mulheres), e medicamentos em uso. A presença dos anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúptico foi confirmada na ocasião do diagnóstico clínico da síndrome.

Perfil lipídico: O colesterol total (CT) e os triglicérides (TG) nas amostras de soro foram medidos enzimaticamente (Boehringer-Mannheim, Argentina e Merck, Alemanha, respectivamente) num aparelho RA 1000 Analyser (Technicon Instruments Corp)^{14,15}. O colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) foi obtido após precipitação do colesterol da lipoproteína de muito baixa

densidade (VLDL-c) do soro e do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) através do ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio¹⁵. LDL-c foram estimados, desde que todas as amostras tinham níveis de triglicérides menores do que 400 mg/dL¹⁷. Os níveis de LDL-c foram estimados usando a seguinte equação de Friedwald¹⁷.

Análise estatística: Os resultados serão apresentados como média $\pm$ desvio padrão e percentagem. Os dados foram comparados através do teste t de Student para as médias e o teste do qui-quadrado ou Fisher, para avaliar diferenças entre os grupos de SAF primária e secundária. A significância estatística foi estabelecida como $p < 0,05$.

Resultados

Neste estudo foram incluídos 96 pacientes, sendo 39 pacientes com SAF primária e 57 com SAF secundária. Os grupos de paciente com SAF primária e secundária não diferiram em relação à idade ($38,5 \pm 9,9$ vs. $39,4 \pm 10,5$ anos, $p=0,84$) e a frequência de sexo feminino ($84,6$ vs. $96,5\%$, $p=0,06$), respectivamente (Tabela I).

Em relação aos eventos vasculares, as lesões arteriais foram observadas com maior frequência no grupo de SAF primária comparadas à secundária (59 vs. $36,8\%$, $p=0,04$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos eventos venosos ($46,2$ vs. $54,4\%$, $p=0,53$) e obstétricos ($41,0$ vs. $45,6\%$, $p=0,68$).

Em relação aos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular, os grupos foram comparáveis em relação às frequências de tabagismo atual ($12,8$ vs. $19,3\%$, $p=0,58$) e pregresso ($15,4$ vs. $22,8\%$, $p=0,44$), sedentarismo ($56,4$ vs. $68,4\%$, $p=0,28$), his-

tória familiar para doença coronária ($28,2$ vs. $29,8\%$, $p=1,00$), hipertensão arterial sistêmica ($46,2$ vs. $61,4\%$, $p=0,15$) e diabetes melito ($12,8$ vs. $12,3\%$, $p=1,00$) (Tabela II). Da mesma maneira, em relação à prevalência de sobrepeso ($35,9$ vs. $33,3\%$, $p=0,83$), obesidades grau I ($10,3$ vs. $19,3\%$, $p=0,11$), grau II ($7,7$ vs. $1,8\%$, $p=0,30$) e grau III ($2,6\%$ vs. 0 , $p=0,41$) os dois grupos não diferiram significativamente (Tabela I).

As frequências de alterações do perfil lipídico da população com SAF primária comparadas as de SAF secundária foram similares nos dois grupos: altos níveis de colesterol total ($28,2$ vs. $31,6\%$, $p=0,82$), elevados níveis de LDL-c ($28,2$ vs. $26,3\%$, $p=1,00$), e aumento de triglicérides ($15,4$ vs. $29,8\%$, $p=0,15$). De forma diferente, os pacientes com SAF primária apresentaram uma maior frequência de baixos níveis de HDL-c quando comparados a SAF secundária ($84,6$ vs. $45,5\%$, $p=0,0001$) (Tabela III).

Em relação às medicações utilizadas, não houve diferenças significativas em relação ao uso de difosfato de cloroquina ($51,3$ vs. $52,6\%$, $p=1,00$) e estatina ($23,1$ vs. $17,5\%$, $p=0,60$). Por outro lado, o grupo SAF secundária apresentou uma maior frequência de uso de prednisona ($10,2$ vs. $57,9\%$, $p<0,001$) e dose média de prednisona ($1,5 \pm 5,7$ vs. $9,2 \pm 12,5$ mg/dia, $p=0,0001$). A avaliação daqueles pacientes com e sem uso de cloroquina não mostrou diferenças significantes em relação aos níveis de colesterol total ($p=0,49$), LDL-c ($p=0,71$), HDL-c ($p=0,31$) e triglicérides ($p=0,12$).

Discussão

O presente trabalho demonstrou que pacientes com SAF apresentam fatores de risco cardiovascu-

Tabela I. Dados demográficos e peso entre pacientes com SAF primária e secundária

Parâmetros	SAF Primária N=39	SAF Secundária N=57	P
Sexo feminino, n (%)	33 (86,6)	55 (96,5)	0,06
Idade (média $\pm$ DP; anos)	$38,5 \pm 9,9$	$39,4 \pm 10,5$	0,84
IMC (%; kg/m ²)			
Normal (18,5-24,9), n (%)	17 (43,5)	26 (45,6)	1,00
Sobrepeso (25-29,9), n (%)	14 (35,9)	19 (33,3)	0,83
Obesidade Grau I (30-34,9), n (%)	4 (10,3)	14 (19,3)	0,11
Obesidade Grau II (35-39,9), n (%)	3 (7,7)	1 (1,8)	0,30
Obesidade Grau III (≥ 40 kg), n (%)	1 (2,6)	0	0,41

Tabela II. Fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular nos pacientes com SAF primária e secundária

	SAF Primária N=39	SAF Secundária N=57	P
Tabagismo			
Atual, n (%)	5 (12,8)	11 (19,3)	0,58
Prévio, n (%)	6 (15,4)	13 (22,8)	0,44
Sedentarismo, n (%)	22 (56,4)	39 (68,4)	0,28
História Familiar, n (%)	11 (28,2)	17 (29,8)	1,00
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	18 (46,2)	35 (61,4)	0,15
Diabetes melito, %	5 (12,8)	7 (12,3)	1,00

Tabela III. Frequências de perfil lipídico alterado nos pacientes com SAF primária e secundária

Perfil Lipídico	SAF Primária N=39	SAF Secundária N=57	P
Colesterol total ≥ 200 mg/dL, n (%)	11 (28,2)	18 (31,6)	0,82
LDL ≥ 130 mg/dL, n (%)	11 (28,2)	15 (26,3)	1,00
HDL < 40 (homens)/50 (mulheres) mg/dL, n (%)	33 (84,6)	26 (45,5)	0,0001
Triglicérides ≥ 150 mg/dL, n (%)	6 (15,4)	17 (29,8)	0,14

lar independentemente se estes indivíduos apresentam SAF primária ou secundária. Adicionalmente, baixos níveis de HDL foram mais observados naqueles pacientes com SAF primária.

Doença cardiovascular é um importante problema de saúde pública. Constitui a primeira causa de morbi-mortalidade sendo responsável nos Estados Unidos por gastos em hospitalizações de mais de 15 bilhões de dólares. Além dos fatores de risco clássicos como HAS, tabagismo e dislipidemia alguns estudos têm demonstrado a participação de fatores auto-imunes na progressão da aterosclerose e doença cardiovascular¹⁸. Dentre as causas adquiridas, a síndrome antifosfolípide é o mais comum estado de hipercoagulabilidade e caracteriza-se pela presença de eventos tromboembólicos recorrentes e produção de anticorpos antifosfolípidos sendo o coração o órgão mais acometido¹⁹. Níveis de anticardiolipina, beta-2-glicoproteína I e LDL-oxidada foram mais elevados em pacientes com doença cardiovascular que em controles normais²⁰.

Modelos animais e estudos em humanos têm reforçado a relação entre o desenvolvimento e progressão da aterosclerose em SAF²⁻⁴. NA SAF secundária, trabalhos prévios demonstraram uma elevada prevalência de aterosclerose subclínica, avaliada através do ultra-som de carótidas²¹. Tais estudos demonstraram que a aterogênese acelerada do LES está fortemente associada aos fatores de risco tradicionais e também a fatores relacionados à doença²²⁻²⁴. Estudos prévios demonstraram maior risco cardiovascular em pacientes com SAF secundária¹⁰. Isso implica na necessidade de estudos sobre a presença e frequência dos fatores de risco cardiovascular como este aqui realizado.

No trabalho de Bilora *et al.*, os autores realizaram ultra-som de carótidas em 45 pacientes com SAF primária que apresentaram trombose venosa profunda e compararam com uma população pareada pelo sexo e idade com passado de trombose, mas não encontraram qualquer associação entre a prevalência de placas entre os dois grupos^{25,26}. Da mesma maneira, Jimenez *et al.*, empregando a mesma técnica para detecção de aterosclerose, utilizando como população controle, pacientes com SAF secundária a LES e normais, também não encontraram diferenças significantes no espessamento médio-intimal das carótidas entre os grupos²⁷.

Por outro lado, o estudo de Medina *et al.*, detectou alterações do segmento médio-intimal em SAF primária em relação a controles saudáveis²⁸. Adicionalmente, os autores encontraram uma frequência de tabagismo de 10,7%, obesidade de 30%, hipercolesterolemia 28,6%, hipertrigliceridemia em 30%, não diferindo dos controles saudáveis. Em relação à prevalência de hipertensão, 35,7% dos pacientes apresentaram essa anormalidade em comparação com nenhum dos controles. Da mesma forma, Ames *et al.*, também puderam demonstrar essa anormalidade quando compararam uma população com SAF primária acima dos 40 anos em relação a aqueles pacientes mais jovens e controles saudáveis⁹. Nesse estudo, as frequências de tabagismo foi de 30%, HAS de 5%, hipertrigliceridemia de 15% e nenhum paciente tinha obesidade ou diabetes. Todos esses estudos tiveram como foco do trabalho a presença de aterosclerose, não sendo o objetivo principal avaliar a presença de fatores de risco cardiovasculares, o que talvez justifique a baixa prevalência encontrada de cada fator individualmente em relação ao nosso estudo.

Os glicocorticosteróides são conhecidos por elevar os níveis tensionais e contribuir para o excesso de peso. No entanto, no presente estudo não foi encontrada uma maior frequência de hipertensão nem de obesidade no grupo de SAF secundária, apesar do maior consumo de corticosteróides. Possivelmente, esse fato se deveu ao tamanho da amostra. Talvez se tivéssemos um número maior de participantes essas diferenças pudessem ter sido observadas.

No presente estudo, detectamos uma maior frequência de baixos níveis de HDL-c em pacientes com SAF primária, embora baixos níveis dessa lipoproteína fossem vistos em ambos os grupos. É interessante assinalar que HDL protege contra a aterosclerose através da inibição da oxidação da LDL. Em doenças auto-imunes, já foi demonstrado que a HDL é um alvo envolvido na fisiopatologia das dislipidemias. De fato, anticorpos anti-HDL já foram reportados em pacientes com LES e em pacientes SAF primária²⁹.

Em resumo, o presente trabalho revelou que pacientes tanto com SAF primária quanto secundária apresentam igualmente distribuídos os fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular. Sendo que a população primária apresenta uma frequência mais aumentada de baixos níveis de HDL.

Correspondência para

Jozélio Freire de Carvalho
Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar,
sala 3190, Cerqueira César, 01246-903
São Paulo, SP
E-mail: jotafo@gmail.com
Tel./Fax.: 11-30617490

Referências

1. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;287:1088-1089.
2. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:172-177.
3. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GRV. Atherosclerosis and autoimmunity. Shoenfeld Y, Hara D, Wick G. Amsterdam, Elsevier, p. 279-288, 2001.
4. Ames PR, Antinolfi I, Scenna G, Gaeta G, Margaglione M, Margarita A. Atherosclerosis in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2009;7:537-542.
5. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:61-69.
6. Adler A, Afek A, Levy Y, Keren G, George J. Antiphospholipid antibodies from a patient with primary antiphospholipid syndrome enhance experimental atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:215-218.
7. Reshetniak TM, Seredavkina V, Mach ES, Aleksandrova EN, Novikov AA, Cherkasova MV, Nasonov EL. Subclinical and clinical manifestations of atherosclerosis in antiphospholipid syndrome. *Ter Arkh* 2008;80:60-67.
8. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases-Mechanisms and Clinical Findings. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008 Nov 8. [Epub ahead of print].
9. Ames PR, Margarita A, Alves JD. Antiphospholipid Antibodies and Atherosclerosis: Insights from Systemic Lupus Erythematosus and Primary Antiphospholipid Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 Nov 6. [Epub ahead of print].
10. Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2007;6:379-386.
11. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
12. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
13. Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, et al. Low- and high-density lipoprotein cholesterol goal attainment

- in dyslipidemic women: The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) 2. *Am Heart J* 2009;158:860-866.
14. Siedel J, Hägele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem* 1983;29:1075-1080.
 15. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982;28:2077-2080.
 16. Warnick GR, Cheung NC, Albers JJ. Comparison of current methods for high density lipoprotein cholesterol quantification. *Clin Chem* 1979;25:596-604.
 17. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
 18. Veres K, Lakos G, Kerényi A, et al. Antiphospholipid Antibodies in Acute Coronary Syndrome. *Lupus* 2004;13: 423-427.
 19. Zavaleta N E, Montes R M e Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo MC. Primary Antiphospholipid Syndrome: a 5- year Transesophageal Echocardiographic Followup Study. *J Rheumatol* 2004;31:2402-2407.
 20. Limaye V, Beltrame J, Cook R, Gillis D, Pile K. Evaluation of Antibodies to Beta- 2- Glycoprotein I in the Causation of Coronary Atherosclerosis as Part of the Antiphospholipid Syndrome. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 789-793.
 21. Belizna C, Richard V, Primard E, Kerleau JM, Cailleux N, Louvel JP, Isabelle M, Hamidou M, et al. Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: an intrinsic finding. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 373-380.
 22. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 151-159.
 23. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, et al. Vascular Stiffness on women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001; 37: 1075-1082.
 24. Cypriene A, Kovaite M, Venalis A, et al. Arterial wall dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 522-529.
 25. Bilora F, Sartori MT, Zanon E, Campagnolo E, Arzenton M, Rossato A. Flow-mediated arterial dilation in primary antiphospholipid syndrome. *Angiology* 2009;60:104-107.
 26. Bilora F, Boccioletti V, Girolami B, et al. Are Antiphospholipid Antibodies an Independent Risk Factor for Atherosclerosis? *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:103-113.
 27. Jiménez S, García-Criado MA, Tàssies D, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:756-761.
 28. Medina G, Casaos D, Jara LJ, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:607-610.
 29. Martinuzzo ME, Forastiero RR, Kordich L, Carreras LO. Increased lipid peroxidation correlates with platelet activation but not with markers of endothelial cell and blood coagulation activation in patients with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 2001;114:845-851.

XII Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica

Lisboa, Portugal
13 a 14 de Maio 2010

HOSPITALIZAÇÃO DE DOENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA: CARACTERIZAÇÃO DE UMA POPULAÇÃO

Lígia Silva*, Taciana Videira*, Filipe Brandão**, José Pinto***, J. Silva Brito***, Francisco S. Ventura****

Resumo

Objectivos: Os autores propõem-se caracterizar uma população com Esclerose Sistémica (ES), da área de referência do Hospital de São João (HSJ) no Porto, que pela gravidade de manifestações, necessitou de internamento nesta instituição. Dada a escassez de dados em regime de internamento (e sua inexistência em Portugal), estes elementos podem obviar paralelismos com registos de outras regiões do mundo, ou mesmo identificar particularidades desta população, que no futuro, poderão ser importantes no estudo de medidas direccionadas à optimização dos cuidados a prestar-lhes, em Portugal.

Material e Métodos: Os casos foram obtidos na base de dados computadorizada de todas as altas do Internamento do Serviço de Reumatologia do HSJ, entre 1/1/2003 e 31/12/2008 (6 anos), com o diagnóstico de ES (ICD9-CM código 710,1). Todos os 40 processos clínicos, relativos a 25 doentes, foram submetidos a revisão médica, e preenchido, para cada um, um protocolo incidindo em múltiplas características, epidemiológicas e clínicas, relativas à evolução, manifestações e terapêuticas da doença, motivo e evolução do internamento, e co-morbididades.

Resultados: Esta população aproxima-se, globalmente, às características descritas previamente, em outros países. No entanto, a prevalência e severidade das lesões cutâneas, sugerem um maior impacto do envolvimento cutâneo nesta casuística. Seria

de todo o interesse desenvolver estudos com desenho adequado e dirigido a avaliar esta observação.

Discussão: É fundamental conhecermos profundamente a patologia, e as particularidades individuais e populacionais, para actuarmos adequadamente. Este estudo pode ter evidenciado problemáticas que, no futuro, podem ter grande relevância pessoal e em termos de Saúde Pública em Portugal. São cada vez maiores os custos directos e indirectos, como a alta taxa de (re)internamentos prolongados, o uso de meios diagnósticos e terapêuticos dispendiosos e riscos de maior morbilidade. A intervenção atempada, com diagnóstico e terapêutica precoces, poderá ser modificadora da evolução da doença a longo prazo.

Palavras-chave: Esclerose Sistémica; Hospitalização; Dispneia; Infecção; Úlceras.

Abstract

Objectives: The authors propose to characterize a population in the area of reference of the Hospital de São João (HSJ) in Oporto, with severe manifestations of Systemic Sclerosis (SS), and need of hospitalization in this institution. Given the lack of data referring to SS in inpatient set (and its inexistence in Portugal), this elements may obviate a parallelism with populations described in other countries, or even identify specificities of this population, that in the future, can be important to study measures directed to optimizing their care, in Portugal.

Methods: The cases were collected from a computerized database containing all discharge registers of the Rheumatology Department of HSJ from 1/1/2003 to 31/12/2008 (6 years), diagnosed of SS (ICD9-CM code of 710,1). All the 40 inpatient records, reporting to 25 patients, were submitted to medical review, and for each of them, fulfilled a clinical protocol, focusing on multiple epidemiological and clinical characteristics, relative to evolution, manifestations and therapies, reason and out-

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia nos Serviços de Reumatologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Assistente Hospitalar de Reumatologia no Serviço de Reumatologia do Hospital de São João

***Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia no Serviço de Reumatologia do Hospital de São João

****Director dos Serviços de Reumatologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

come of hospitalization, and co-morbidities.

Results: The characteristics found in this population approach, globally, to the ones described previously, in other countries. However, the prevalence and severity of the cutaneous lesions suggest a higher impact of the cutaneous attainment in this casuistic. It would be of all interest to develop studies that could properly evaluate this observation.

Discussion: It is essential to profoundly know the disease, and the individual and population particularities, so we can act adequately. This study may have put on evidence some problems that, in the future, will probably have major impact on personal life and public health care resources in Portugal. They reflect direct and indirect costs, explained by the high rate of recurrent and long hospitalizations, making use of more expensive diagnostic tests and treatments, and the risk of higher morbidity. Early intervention may be modifying of the natural course of the disease in the long term.

Keywords: Systemic Sclerosis; Hospitalization; Dyspnea; Infection; Ulcers.

Introdução

A Esclerose Sistémica (ES) é uma patologia rara, com clínica heterogénea e etiopatogenia ainda mal esclarecida, mas com elevadas morbilidade e mortalidade, para as quais temos resposta terapêutica insuficiente. Os primeiros casos foram descritos por Hipócrates, mas apenas na segunda metade do século XX foi descrito mais detalhadamente o envolvimento de órgãos internos¹. Mais recentemente têm sido reconhecidas influências genéticas e ambientais que justificam as variações geográficas e populacionais da apresentação clínica²⁻⁶, também a compreensão de alguns mecanismos fisiopatológicos têm permitido perceber o porquê de as manifestações serem causadas predominantemente por fenómenos microvasculares, imunológicos, e em última instância, fibróticos, que em ciclo vicioso, se perpetuam⁷. Mas estes pequenos avanços e, os escassos estudos clínicos controlados e aleatorizados, sobretudo quando falamos de população hospitalizada², não permitiram ainda, nos últimos anos, disponibilizar novos critérios de diagnóstico validados^{8,9}. Só muito recentemente foram publicadas recomendações de consenso (EULAR), relativas a algumas atitudes terapêuticas¹⁰. Portanto, impõe-se a melhor caracterização

da doença em todos os aspectos, para podermos prever a sua evolução, e assim, intervir precocemente, monitorizar e tratar de forma «individualizada», adequada à população, ao doente, e aos sistemas afectados. Os autores propõem-se descrever uma população de doentes portugueses com ES, em regime de internamento.

Material e Métodos

O projecto teve início com a pesquisa bibliográfica *online* (*PubMed*, *UpToDate*), remissiva para publicações em revistas científicas e livros de texto de referência de Reumatologia, para basear no conhecimento actual da doença, a elaboração de um protocolo, incidindo nas características mais relevantes a pesquisar na população de doentes em causa. Os objectivos, métodos utilizados e protocolo, foram submetidos a avaliação pela Comissão de Ética do Hospital de São João do Porto.

Os casos incluídos nesta casuística, constituíram o conjunto dos doentes com ES seguidos na Consulta Externa do Serviço de Reumatologia deste Hospital que, no período de 1/1/2003 a 31/12/2008 (6 anos), tiveram necessidade de internamento. Este Serviço foi, neste período, um centro de referência para grande parte dos doentes com patologia reumática na Região do Grande Porto, em Portugal. O acesso aos casos foi feito pelo registo hospitalar computadorizado de todos os internamentos de doentes com diagnóstico de alta de ES (Classificação Internacional de Doenças 9ª ed, código 710,1). Este diagnóstico foi confirmado por revisão médica de todos os processos, segundo os critérios de classificação ARA (*American Rheumatism Association*, actual ACR) 1980¹¹ (Tabela I). Os doentes com diagnóstico provável de ES, efectuado por Reumatologistas do Serviço, preenchiam os critérios de LeRoy et al¹² (Tabela II). Assim, foram excluídos do estudo 3 doentes, e preenchidos 40 protocolos, relativos a 40 internamentos de 25 doentes.

A informação colhida incidiu nos dados demográficos, motivos de internamento, caracterização da doença (baseada na clínica e exames auxiliares de diagnóstico efectuados, relativos ao início da sintomatologia e a sua evolução no tempo, e aos órgãos e sistemas afectados), co-morbilidades, terapêuticas prévias e evolução no internamento. Estas características serão definidas ao longo da exposição dos resultados, que se segue.

Tabela I. Critérios clínicos preliminares para a classificação de Esclerose Sistémica (ARA Scleroderma Criteria Cooperative Study; 1980)

Critérios major	Esclerodermia proximal: – pele espessada e endurecida – proximal às articulações metacarpofalângicas ou metatarsofalângicas, afectando outras partes das extremidades, face, pescoço ou tronco (tórax ou abdómen) – geralmente bilateral – quase sempre com esclerodactilia
Critérios minor	Esclerodactilia Cicatrizes punctiformes ou perda de substância das extremidades dos dedos Fibrose pulmonar bibasal na radiografia pulmonar

Confirmação do diagnóstico, se presente 1 critério *major* ou 2 *minor*

Tabela II. Critérios para a classificação de Esclerodermia (Es) (LeRoy et al; 2001)

Es limitada	Fenómeno de Raynaud (documentado objectivamente) + 1, ou Fenómeno de Raynaud (apenas subjectivo) + 2: – padrão do «tipo esclerodérmico» na capilaroscopia – autoanticorpos selectivos da esclerodermia
Es cutânea limitada	Critérios para «Es limitada» + alterações cutâneas distais
Es cutânea difusa	Critérios para «Es limitada» + alterações cutâneas proximais

Resultados

Em termos demográficos, a média de idades foi de 56,3 anos, o sexo feminino constituiu 67,5% dos casos, e todos os indivíduos eram de origem caucasiana. 72% dos doentes apresentavam escolaridade inferior ao 9º ano. O índice de massa corporal médio foi de 21,7 kg/m². O tempo médio de internamento foi de 18,6 dias, sendo a duração máxima de 70 dias, relativa a um caso de ES forma limitada com hipertensão arterial pulmonar (HTAP) grave, com necessidade de monitorização clínica e analítica por agudização de insuficiência respiratória crónica secundária a intercorrência infecciosa.

Dos 25 doentes, 12 estiveram internados mais que uma vez, sendo 7 o número máximo de internamentos, pelo doente com HTAP referido previamente, seguido de uma doente com ES forma limitada e isquemia periférica com úlceras cutâneas infectadas recorrentes, que teve 5 internamentos. Os dois principais motivos de internamento foram o estudo de dispneia (inicial ou agravamento) (35%), e a isquemia periférica com úlceras cutâ-

neas (30%). Destes últimos, 83,3% tinham história de, pelo menos, um internamento prévio pelo mesmo motivo. 66,7% dos doentes foram medicados com alprostadilo endovenoso. Apenas um doente não apresentava infecção secundária. De entre os casos de infecção, 7 iniciaram terapêutica empírica com flucloxacilina. Em 10 casos foi possível isolar o agente bacteriano, que em 6 casos, foi o *Staphylococcus aureus*. Dada a resposta clínica insuficiente à antibioterapia empírica, foi necessário substituí-la em 8 casos, segundo a sensibilidade do antibiograma, por uma quinolona; apenas em dois casos se verificou sensibilidade do *Staphylococcus aureus* à flucloxacilina. Como 3ª causa de internamento (22,5%), surge a «apresentação inaugural», com um vasto leque de manifestações características da doença, sendo as mais prevalentes o fenómeno de Raynaud, a esclerose cutânea, e a dispneia de esforço. Estes internamentos justificaram-se pela gravidade clínica relativa, perante a suspeita de ES, mas sobretudo para realização de estudo apropriado em tempo útil, com esclarecimento etiológico. Apesar de se tratar de «diagnósticos de novo», os doentes apresentavam,

Tabela III. Evolução dos sintomas – tempo de diagnóstico

Idade (anos)	Início sintomas (%)	Diagnóstico (%)
< 30	13,9	2,8
30-40	33,4	16,7
> 40	52,7	80,5

na maioria, sintomas de longa data. Isto é evidenciado na Tabela III; 47,3% dos doentes iniciaram os sintomas antes dos 40 anos, mas o diagnóstico foi feito depois dos 40 anos em 80,5% dos casos.

Quanto à forma de apresentação da ES, 57,5% dos casos eram de ES forma limitada, 22,5% da forma difusa, 10% com ES provável, e 10% em *overlap* (lúpus eritematoso sistémico, polimiosite e artrite reumatóide). No estudo serológico, 85% dos doentes apresentavam anticorpo (atc) anti-nuclear (ANA), sendo os padrões nucleolar (32,5%), centrómero (26,5%) e homogéneo (26,5%) os mais frequentes. 27,5% dos doentes apresentavam atc anti-

-Scl70, e apenas 22,5% atc anti-centrómero. No entanto, 36,4% dos doentes com atc anti-Scl70 apresentavam ES forma limitada, e um doente com ES limitada apresentava ambos os atcs (Scl70 e centrómero). Nenhum com atc anti-centrómero manifestou a forma difusa. Verificou-se ainda a presença dos atcs anti-cardiolipinas, anti-DsDNA e SSa, anti-Jo1, e Factor Reumatóide, em relação com os casos de *overlap* supracitados. Nenhum doente apresentava atc anti-RNP.

As alterações cutâneas foram, na maioria dos casos, as primeiras a manifestar-se. Os doentes relataram história de fenómeno de Raynaud (80%) e edema das mãos (65%), geralmente com mais de 3 anos de evolução. A prevalência de isquemia periférica foi de 67,5%, dos quais 55% apresentavam cicatrizes digitais punctiformes, e 25% amputação da extremidade de dedos. A esclerose cutânea verificou-se em todos, à excepção de 2 doentes. 75% apresentavam esclerodactilia, 65% tinham atingimento das mãos e face, e 22,5% tinham envolvimento do tronco e região proximal dos membros. 57,5% dos doentes apresentavam telangiectasias e 7,5% calcinose subcutânea.

Tabela IV. Envolvimento cardio-pulmonar

Dos doentes com dispneia de esforço (75%), tinham:	
– dispneia em repouso	25%
– tosse	44%
– toracalgia	36%
Dos doentes que realizaram os exames auxiliares de diagnóstico:	
Provas funcionais respiratórias (77,5%), tinham:	
– capacidade de difusão de CO (ajustado a ventilação alveolar) < 70%	38,7%
– padrão ventilatório obstrutivo	45,1%
– padrão ventilatório restritivo	22,5%
Tomografia computadorizada torácica de alta resolução (75%), tinham:	
– padrão de fibrose	53,3%
– padrão de alveolite	23,3%
Ecocardiograma transtorácico (75%), tinham:	
– PSAP > 30 mmHg	63,3%
– sinais indirectos de insuficiência cardíaca direita	33,3%
Prova da marcha 6 minutos (22,5%), tinham:	
– distância percorrida < 332 m	44,4%
– dessaturação > 10%	66,6%
– prova «normal»	22,2%
Cateterismo cardíaco (15%), tinham:	
– HTAP	66,6%

CO: monóxido de carbono, PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar (estimada), HTAP: hipertensão arterial pulmonar (pressão média da artéria pulmonar $\geq$ 25 mmHg)

Em termos músculo-esqueléticos, 55% referiram história de artralrias e 7,5% mialgias (nenhum com elevação das enzimas musculares durante o internamento). Verificou-se artrite em 10%, e osteoporose em 12,5% dos doentes.

Relativamente ao envolvimento cardio-pulmonar (Tabela IV), 75% dos doentes internados referiam ter dispneia de esforço. Destes, 25% apresentavam dispneia em repouso, 44% tosse e 36% toracalgia. Todos eles realizaram provas funcionais respiratórias (PFR), tomografia computadorizada (TC) torácica de alta resolução e ecocardiograma transtorácico. As PFR revelaram uma capacidade de difusão do CO ajustada à ventilação alveolar inferior a 70% em 38,7% dos casos, padrão restritivo em 22,5% e obstrutivo em 45,1%. A TC torácica mostrou padrão de fibrose pulmonar em 53,3% e de alveolite em 23,3%, e o ecocardiograma mostrou uma pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) superior a 30 mmHg em 63,3%, e sinais de insuficiência cardíaca direita (ICD) em 33,3%. 15% do total de doentes, todos eles com PSAP > 30 mmHg e sinais indirectos de ICD, realizaram cateterismo cardíaco direito, que confirmou HTAP em 66,6% dos casos. 22,5% do total dos doentes, também todos eles com PSAP > 30 mmHg, fizeram prova da marcha de 6 minutos, dos quais 66,6% apresentaram dessaturação superior a 10%, mas apenas

14,4% percorreram uma distância inferior a 332 metros, e a prova foi considerada normal em 22,2% dos casos. Apenas um doente apresentou derrame pericárdico.

Por fim, as manifestações gastro-intestinais, muito prevalentes, mas frequentemente pouco valorizadas pelos doentes, foram sobretudo a pirose (45%) / epigastralrias (25%), disfagia (35%) e obstipação (15%). De entre os que realizaram endoscopia digestiva alta (57,5% dos doentes), 56,5% apresentavam esofagite; apenas um doente apresentou metaplasia de *Barrett*. A manometria esofágica, efectuada por 57,5% dos doentes, mostrou dismotilidade dos 2/3 inferiores do esófago em 91,3% dos casos. A colonoscopia, realizada em 12,5% dos doentes, foi relatada como normal em todos os casos.

Nenhum doente apresentou crise renal esclerodérmica.

Apesar da maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, a disponibilidade de fármacos que interfiram directamente nos processos microvasculares, imunes, e sobretudo fibróticos, são escassos e pouco estudados. A terapêutica continua a ser de índole predominantemente sintomática. Os fármacos mais utilizados (Tabela V), reflectindo as manifestações mais prevalentes, apesar de nem sempre valorizadas, foram os bloqueadores da bomba de protões (82,5%), no que diz respeito ao atingimento gastro-intestinal, e os anti-inflamatórios não-esteróides (75% dos doentes) e corticoterapia em dose inferior a 7,5 mg/d de prednisona ou equivalente (45%), por queixas músculo-esqueléticas. Relativamente às manifestações vasculares, os mais usados foram a pentoxifilina (55%), bloqueador de canais de cálcio (52,5%, dos quais 57,2% com nifedipina, e 42,8% com diltiazem), ácido acetilsalicílico (45%), inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA)/antagonista dos receptores da angiotensina (ARA) II (25%), bosentan (15%), alprostadil endovenoso (12,5%), iloprost inalatório (7,5%) e sildenafil (2,5%). 7,5% dos doentes foram medicados com ciclofosfamida. A penicilamina (12,5%) entrou, nos últimos anos, praticamente em desuso.

Como principais co-morbilidades nesta população, verificou-se a presença de dislipidemia (27,5%), hipertensão arterial (22,5%), diabetes mellitus (7,5%), patologia cardíaca (aterosclerótica e/ou valvular) (17,5%) e cérebro-vascular (7,5%).

A evolução no internamento foi favorável em 72,5% dos casos, sendo que todos os doentes in-

Tabela V. Terapêuticas prévias mais prevalentes (≥1 mês, durante o ano anterior)

	Doentes (%)
Bloqueador da bomba de protões	82,5
Anti-H2	7,5
Domperidona	27,5
Metoclopramida	2,5
AINEs	45
Corticosteróides (baixa dosagem)	45
Pentoxifilina	55
Bloqueadores dos canais de cálcio	52,5
IECA/ARA II	25
Bosentan	15
Alprostadil endovenoso	12,5
Iloprost inalatório	7,5
Sildenafil	2,5
Ciclofosfamida (pulsoterapia)	7,5
Penicilamina	12,5

Anti-H2: antagonista dos receptores histamérgicos tipo 2, AINEs: anti-inflamatórios não esteróides, IECA/ARA II: inibidores da enzima de conversão/antagonistas do receptor da angiotensina II

ternados por úlceras cutâneas infectadas, apresentavam, à data da alta, a quase total cicatrização das lesões. 22,5% dos doentes tiveram alta «no mesmo estado» (são exemplos os internamentos para realização de exames como o cateterismo cardíaco). 7,5% dos doentes tiveram intercorrência infecciosa (2 casos de infecção respiratória e 1 de infecção do trato urinário). A taxa de mortalidade foi de 5%, referente a duas doentes com ES forma difusa, ambas com atc anti-Scl70 e fibrose pulmonar. As causas de morte foram sepsis com ponto de partida em pneumonia, e adenocarcinoma pulmonar.

Discussão

Porque não há registos prévios desta natureza em Portugal, a caracterização da casuística de internamento de um grupo de doentes portugueses com ES reveste-se de relevância clínica e científica. Permite-nos fazer um paralelo com dados prévios, da mesma tipologia, referentes a outros países, e eventualmente constituir um ponto de partida para outros estudos, que permitam conhecer melhor esta patologia, e otimizar estratégias e procedimentos (diagnósticos, terapêuticos ou de monitorização) globalmente, e a nível local, se no futuro se comprovarem particularidades desta população. Os métodos utilizados na obtenção dos dados conferem fiabilidade aos resultados encontrados, já que foram colhidos dos processos clínicos de internamento, e submetidos a revisão médica exaustiva durante o preenchimento dos protocolos. Além disso, os resultados aproximam-se, genericamente, aos descritos na literatura médica^{13,14}.

Assim sendo, a idade e tipo de manifestações iniciais da doença¹⁵, e a demora média até o diagnóstico, possivelmente relacionada com a não valorização de alterações muito frequentes mas com baixa morbilidade inicial (com sua máxima expressão cutânea e gastro-intestinal) são sobreponíveis às encontradas em outros estudos^{7,16}.

Alguns relatos de vários pontos do mundo parecem divergir em alguns padrões de manifestações graves, por vezes mesmo com resultados contraditórios no que diz respeito a factores de mau prognóstico. É o caso do *score* cutâneo^{8,17}, da idade do doente^{3,18}, do género^{3,19}, e de diversos «marcadores» serológicos^{13,20}. Relativamente a estes factores, a generalidade dos nossos doentes apresentaram alterações cutâneas clinicamente significativas (segunda causa de internamento), eram

jovens, e houve predomínio do género feminino. À excepção da presença de atc anti-Scl70, não foram encontrados outros «marcadores» serológicos ditos de mau prognóstico^{1,21}; nenhum apresentou atc anti-RNP. Os factores de mau prognóstico mais consensuais nos diversos estudos são a presença de atc anti-Scl70, a ES forma difusa, a fibrose pulmonar, e a diminuição da DLCO. O envolvimento pulmonar é, actualmente, a principal causa de morbilidade e mortalidade²². Embora raro, quando presente, o atingimento renal é preponderante no prognóstico^{18,23}. Uma eventual especificidade desta população pode ser a magnitude, em termos de prevalência e severidade, das complicações infecciosas de úlceras cutâneas. Esta afecção está descrita na maioria dos registos prévios²⁴⁻²⁶, mas aparentemente com menor impacto. Na nossa casuística, constituíram a segunda causa de internamento, o que não se verificou noutras, como é o caso de um estudo nos Estados Unidos da América, em que a «infecção cutânea/subcutânea» e as «úlceras cutâneas/gangrena» surgem como 16ª e 20ª causas de internamento, respectivamente^{2,25,27}. Esta possível disparidade pode ser devida a viés e diferentes metodologias dos estudos⁵, como na selecção e número de doentes, diversas descrições das alterações cutâneas e terapêuticas disponíveis. Também pode ser explicada por reais diferenças genéticas, ambientais, e/ou por condicionalismos sócio-económicos, fundamentais na implementação de medidas profiláticas e terapêuticas eficazes, que vão desde medidas simples como o repouso e cuidados locais no tratamento de úlceras cutâneas^{28,29}, ao acesso a fármacos e tecnologias avançados e dispendiosos^{30,31,32}.

Ainda relativamente ao prognóstico, o caso da doente com adenocarcinoma pulmonar realça não só a necessidade da pesquisa dos vários factores de mau prognóstico, que implicam uma monitorização atenta e regular dos diversos órgãos e sistemas, como também a necessidade de excluir diagnósticos diferenciais, sobretudo perante manifestações «atípicas». Os doentes com ES têm incidência aumentada de neoplasia^{33,34}.

A ES é uma patologia rara e heterogénea (a nível individual e populacional), pelo que está ainda mal caracterizada (em termos fisiopatológicos e clínicos). Como tal, os estudos são escassos, não estão disponíveis recomendações diagnósticas e de monitorização consensuais e validadas (até à data), e a terapêutica disponível é «sobretudo» sintomática.

Esta população, não descrita anteriormente, pode ter uma particularidade relacionada com uma maior prevalência e severidade de envolvimento cutâneo complicado por infecção, que constituiu neste registo, a segunda causa de morbilidade, com alta taxa de reinternamentos, prolongados, e necessidade de terapêuticas dispendiosas, e com implicações potencialmente graves, nomeadamente a iatrogenia e a emergência de resistências a antibióticos, motivo de especial preocupação. Assim, a actuação médica precoce, «atenta» e individualizada ao doente no seu contexto, além dos benefícios profiláticos e sintomáticos (e eventualmente modificadores da evolução da doença), pode ter impacto significativo em termos de Saúde Pública. No entanto, dado o carácter descritivo deste trabalho, não podemos fazer inferências rigorosas, que apenas estudos com desenho apropriado permitirão fazer.

Correspondência para

Lígia Silva

Serviço de Reumatologia do Hospital de São João
Alameda Professor Hernâni Monteiro 4202-451 Porto
Portugal
E-mail: ligia1silva@yahoo.com

Referências

- Haustein UE. Systemic Sclerosis- Scleroderma. *Dermatology Online Journal* 2002; 8(1):3. <http://dermatology-S10.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/scleroderma/haustein.html>.
- Chung L, Krishnan E, Chakravarty EF. Hospitalizations and mortality in Systemic Sclerosis: results from the Nationwide Inpatient Sample. *Rheumatology* 2007; 46:1808-1813.
- Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of Systemic Sclerosis in a large US population. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48:2246-2255.
- Cowie RL, Dansey RD. Features of Systemic Sclerosis (Scleroderma) in South African goldminers. *S Afr Med J* 1990; 77:400-402.
- Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Geographic variation of disease manifestations in Systemic Sclerosis- a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) group database. *Ann Rheum Dis Published Online First*: 22 July 2008. Doi:10.1136/ard.2008.091348.
- Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:239-254.
- Coelho PC. Esclerose Sistémica e Fenómeno de Raynaud. O que de mais importante foi publicado na literatura internacional no ano de 2000. *Acta Reum Port* 2002; 27:37-47.
- Hanitsch LG, Burmester GR, Witt C, et al. Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations- an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register. *Rheumatology* 2009; 48:70-73.
- Medsgers TA. Natural history of Systemic Sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:255-273.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of Systemic Sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68:620-628.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-590.
- LeRoy EC, Medsgers TA. Criteria for the classification of early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1573-1576.
- Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with Systemic Sclerosis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:39-45.
- Walker UA, Tyndall A, Czirják L. Clinical risk assessment of organ manifestations in Systemic Sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:754-763.
- Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with Systemic Sclerosis. *Rheumatology* 2003; 42:71-75.
- Varga J. Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. In: *Uptodate*, Basow, DS(Ed), UptoDate, Waltham, MA, 2008. Acedido em 12 Março de 2009.
- Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in Systemic Sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2445-2454.
- Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 danish patients with Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Br J Rheumatol* 1998; 37:750-755.
- Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of Systemic Sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum Published Online First*: 14 August 2008. Doi:10.1016/j.semarthrit.2008.06.002.
- Coral-Alvarado P, Quintana G, Garces MF, et al. Potential biomarkers for detecting pulmonary arterial hypertension in patients with Systemic Sclerosis. *Rheumatol Int Published Online First*: 31 December 2008. Doi:10.1007/s00296-008-0829-8.
- Jacobsen S, Ullman S, Shen GQ, Wiik A, Halberg P. Influence of clinical features, serum antinuclear antibodies, and lung function on survival of patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:2454-2459.

22. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in Systemic Sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:940-944.
23. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in Systemic Sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2437-2444.
24. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with Systemic Sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006; 5:125-128.
25. Nithyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:120-123.
26. Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, et al. A score of the risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by Systemic Sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheumatol* Published Online First: 20 March 2009. Doi:10.1007/s10067-009-1155-6.
27. Bussone G, Berezne A, Mouthon L. Infectious complications of Systemic Sclerosis. *Presse Med* 2009; 38:291-302.
28. Francès C, Allanore Y, Cabane J, et al. Management of digital ulcers from Systemic Scleroderma. *Presse Med* 2008; 37:271-285.
29. Chung L. Therapeutic options for digital ulcers in patients with Systemic Sclerosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5:460-465.
30. Dhillon S. Bosentan: a review of its use in the management of digital ulcers associated in systemic sclerosis. *Drugs* 2009; 69: 2005-2024.
31. Sunderkotter C, Herrgott I, Bruckner C, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in Systemic Sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* Published Online First: 13 January 2009. Doi:10.1111/j.1365-2133.2008.09004.x.
32. Nietert PJ, Silverstein MD, Silver RM. Hospital admissions, length of stay, charges, and in-hospital death among patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:2031-2037.
33. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:728-731.
34. Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:551-553.

Rheumatoid Arthritis: from practical issues to cutting edge translational research

**Lisboa, Portugal
14 a 15 de Maio 2010**

EULAR 2010

**Roma, Itália
16 a 19 de Junho 2010**

ULTRASONOGRAPHIC STUDY OF THE PAINFUL SHOULDER IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND PATIENTS WITH DEGENERATIVE SHOULDER DISEASE

Milutinović R Sanja*, Zlatković-Švenda I Mirjana**

Abstract

Objective: to compare ultrasound (US) changes of the painful shoulder between patients with rheumatoid arthritis (RA) and patients with degenerative shoulder disease (DSD).

Patients and Methods: Patients with painful shoulder (n=178) were divided according to clinical diagnosis made by rheumatologist: Group1-77 patients with RA, Group2-101 patients with DSD. US changes were evaluated by linear transducer 7.5 MHz for: long head biceps tendon-LHB, supraspinatus tendon-SSP, infraspinatus tendon-ISP, subscapularis tendon-SSC, subacromial/subdeltoid bursa-SA/SD-B, glenohumeral joint effusion-JE, bone cartilage-BC and humeral erosions-HE. The ultrasound examiner was blinded for clinical findings, diagnosis and patient identification.

Results: Frequent pathological changes were found in: SSP tendon (84.4% RA and 71.7% DSD), LHB tendon (81.8% RA and 69.3% DSD), ISP tendon (58.4% RA and 56.4% DSD) and SSC tendon (49.4% RA and 46.5% DSD) ($p=0.045$ $p=0.058$ $p=0.951$ and $p=0.710$ respectively). Evaluating changes separately, statistical differences were noted in: LHB tenosynovitis, SSP tendon rupture (three times more in RA patients), ISP tendon rupture (five times more in RA patients), as well as in glenohumeral JE, BC reduction and HE ($p=0.019$ $p=0.001$ $p=0.005$ $p=0.000$ $p=0.003$ and $p=0.007$, respectively). LHB tendon pathology (tendinopathy, subluxatio and rupture), SSC tendinopathy, global SSP and ISP tendinopathy as well as bursitis of SA/SD did not show statistical difference between the patient groups. Using logistic regression model, the following set of

items: glenohumeral JE, BC reduction and HE has shown to be distinctive between RA and DSD group.

Conclusion: Ultrasound detected different frequencies of LHB tenosynovitis, SSP and ISP tendon ruptures, glenohumeral JE, BC reduction and HE in RA and DSD patients comparisons. Combination of glenohumeral joint effusion, bone cartilage reduction and humeral erosions was able to identify patients with RA in a population of patients with painful shoulder disease with a moderately high degree of confidence.

Keywords: Musculoskeletal Ultrasound; Painful Shoulder; Rheumatoid Arthritis; Degenerative Shoulder Disease.

Introduction

Painful shoulder is one of the most common conditions in rheumatology. The pain in the shoulder may be caused by various intra and extra-articular pathology mechanisms. Clinical findings of the painful shoulder are similar or even equal for cases with different etiology. Could this issue be more precisely defined if we had a tool in our hands able to distinguish arthritic and non-arthritic pathology of the disease?

Many authors suggest that ultrasound imaging (US) is a good choice for the evaluation of shoulder pathology¹⁻⁵. Rheumatologists have focused on the US ability to detect and monitor joint-related articular and periarticular structural changes^{6,7}. Could inflammatory and non-inflammatory etiology of the painful shoulder syndrome be differentiated by a combination of the US pathology features?

Ultrasound has proved to be an effective, non-invasive, sensitive, reproducible, low-cost and readily available diagnostic tool. Traditionally it has

* Institute of Rheumatology, Ultrasound Department, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

** Institute of Rheumatology, First Department, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

been the tool of radiologists. However, there is a widespread increase in interest and use by rheumatologists^{8,9}. Musculoskeletal US is an instrument that potentially extends our clinical examination skills¹⁰. Some authors consider this tool as one of the most useful in the exploration of the shoulder and recommend US together with plain films as the first step examination¹¹. Some limitations of this method are subjectivity, long-term intensive training and different technical characteristics of the US device¹².

AIM of the study

To compare ultrasound changes of the painful shoulder in patients with rheumatoid arthritis and patients with degenerative shoulder diseases. To identify set of items able to make distinction between patients with rheumatoid arthritis and patients with degenerative shoulder diseases.

Patients and Methods

Patients

Outpatients with painful shoulder syndrome were consecutively enrolled from the Rheumatology Institute-Belgrade in a two-year period. A total number of 178 patients was divided into two groups on the basis of clinical diagnosis established by a clinical practice rheumatologist. Group 1 involved patients with rheumatoid arthritis (RA). Their diagnosis was established previously according to the American College of Rheumatology (ARA 1987) criteria. Group 2 involved patients with a first flare of shoulder pain clinically diagnosed as degenerative shoulder disease (DSD). Those patients did not have inflammatory rheumatic disease in their history.

Calculation of time for the duration of shoulder pain symptoms was made from the occurrence of the last exacerbation until the evaluation in our hospital. For that period of time selected RA patients didn't change their therapy with disease modified anti rheumatic drugs (DMARD), as well as with corticosteroids (CS). Both groups have been taking standard doses of one nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) or analgesics from the beginning of their symptoms.

Disease activity for RA patients was measured by disease activity score with 3 variables-DAS28(3)^{13,14}.

This score was calculated by standard formula, using the number of tender and swollen joints from a 28-joints count list and the Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR). The patient's general health, or global disease activity usually measured on a Visual Analogue Scale (VAS) was excluded from the calculation formula, as the current pain could be caused not only by rheumatoid arthritis activity, but also by a painful shoulder syndrome. The DAS28(3) provides a number on a continuous scale indicating the current activity of the rheumatoid arthritis (Table I). Patients with high disease activity indicated with DAS28(3) above 5.1 were excluded, as well as patients with extraarticular manifestations of the rheumatoid arthritis disease.

Exclusion criteria for both groups were fracture or severe trauma of the shoulder. Patients who had comorbidity that might influence shoulder pain (cervical spine degeneration, neuropathy, chest tumor, cardiac pain) were also excluded.

Every patient gave the informed consent to be examined by ultrasound and to participate in the study. This study was approved by local Ethics committee.

Ultrasonography

This examination was performed by a single rheumatologist, experienced in musculoskeletal US examination for seven years. The ultrasound examiner was blinded for the clinical findings, diagnosis and patient identity. All patients were examined with commercially available equipment using a 7.5 MHz linear phased array transducer (Voluson 730 PRO, GE Medical Systems Kretz Ultrasound).

Pathological US findings were detected for long head biceps tendon-LHB, subscapularis tendon-SSC, supraspinatus tendon-SSP, infraspinatus tendon-ISP, subacromial/subdeltoid bursa-SA/SD-B, glenohumeral joint effusion-JE, bone cartilage-BC, and humeral erosions-HE.

Transverse and longitudinal planes were used for all of the following investigated structures. LHB and SSC tendons were examined on the anterior aspect of the shoulder, in the seating position, with the arm held in neutral position, the elbow flexed to 90°, and the forearm in a supinated position on the thigh¹⁵. SSP and ISP tendons were examined with laterally moved transducer, with the patient's shoulder in hyperextension and internal rotation. This position allows the maximal length of tendons to be visualized¹⁶. The SA/SD-B was imaged between the deltoid muscle and the SSP and ISP ten-

Table I. Baseline characteristics of the examined patients

Patient characteristics	Rheumatoid arthritis n=77	Degenerative shoulder disease n=101	p
Age (years), mean (SD)	60.87 (10.24)	61.09 (10.90)	0.651
Female (number), percent (%)	54 (70.1)	63 (62.37)	0.178
Symptom duration (years), mean (SD)	0.84 (0.27)	0.37 (0.16)	0.002**
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr), mean (SD)	24.28 (9.98)	19.7 (7.64)	0.114
Red blood cells (number $\times 10^{12}/L$), mean (SD)	3.48 (0.42)	4.29 (0.57)	0.000**
White blood cells (number $\times 10^9/L$), mean (SD)	5.87 (2.49)	7.84 (2.01)	0.001**
Platelets (number $\times 10^9/L$), mean (SD)	207.4 (66.4)	321.4 (73.7)	0.000**
Hemoglobine (g/L), mean (SD)	112.0 (22.2)	137.8 (15.9)	0.000**
RF positive (number), percent (%) [‡]	63 (81.8)	3 (3.0)	0.000**
ANA positive (number), percent (%) ^{‡*}	9 (11.7)	5 (5)	0.098
Tender joints count (number 0-28), mean (SD)	2.65 (0.98)		
Swollen joints count (number 0-28), mean (SD)	1.41 (0.98)		
VAS (mm), mean (SD) ^{‡‡}	6.30 (1.50)	6.43 (2.10)	0.739
DAS28/3 (number), mean (SD) ^{‡‡*}	3.73 (0.61)		
Diclofenac therapy (number), percent (%)	61 (79.22)	82 (81.19)	0.744
Glicocorticoid therapy (number), percent (%)	51 (66.23)		

[‡] RF – rheumatoid factor^{‡*} ANA – antinuclear antibodies^{‡‡} VAS – global disease activity measured on a Visual Analogue Scale of 100 mm^{‡‡*} DAS28/3 – disease activity score incorporating Erythrocyte sedimentation rate, Tender joints count and Swollen joints count

dons. For the visualization of the joint effusion, distance between joint capsule and inferior margin of ISP tendon above 2 mm was considered as positive sign. The humeral articular cartilage was seen between the SSP and ISP tendons and the humeral head.

Ultrasonography finding for every of the investigated feature was graded as 0 or 1 (absence or presence of the US pathological findings). Subdivision of pathological findings was conducted as recommended by Iagnocco et al¹⁷: for LHB tendon as tendinopathy (transversal diameter above 3 mm in women and 3,3 mm in men³), tenosynovitis (presence of fluid in tendon's sheath), subluxation from groove and tendon rupture; for SSP and ISP tendons as focal tendinopathy (focal hypertrophy above 5 mm-longitudinal scan, focal hypoechogenicity), global tendinopathy (global hypertrophy above 5 mm- longitudinal scan, uniform hypoechogenicity with/without small anechogenic areas as a sign of threatening partial rupture), complete tendon rupture (nonvisualisation of tendon) and presence of calcifications. Pathological findings of SSC tendon were characterized as tendinopathy (hypertrophy and hypoechogenicity), nonvisuali-

zation of tendon (established as complete tendon rupture) and presence of calcifications. Bursitis with or without synovial proliferation was established as distension of SA/SD-B above 2 mm with anechogenic or hypoechogenic fluid. Normal cartilage thickness was considered to be 2 mm. The visualized humeral head and great tuberosity were evaluated for bone erosions. Since only a part of humeral head cartilage is seen with sonography, some of the authors suggest the term tuberosity erosions to be used instead. Nevertheless, Bruyn and Naredo have described humeral head erosions in detecting destructive and inflammatory shoulder abnormalities⁷. Therefore, we have adopted the term humeral erosions (HE) for both humeral head and tuberosity erosions.

Statistical analysis

Differences between groups were evaluated by nonparametric Yates' corrected chi-square test considering pathological ultrasound findings. Chi square and Fisher's exact test were used for the calculation of the differences in US pathology subdivided for every of the investigated features. Independent samples T test was used in calculation of

Table II. Ultrasonography findings

Pathological Ultrasound (US) changes	Rheumatoid arthritis n=77		Degenerative shoulder disease n=101		Yates' corrected chi-square (2-tailed)
	No	%	No	%	p
Long head biceps tendon-LHB	63	81.8	70	69.3	0.058
Supraspinatus tendon-SSP	65	84.4	72	71.7	0.045*
Infraspinatus tendon-ISP	45	58.4	57	56.4	0.951
Subscapularis tendon-SSC	38	49.4	47	46.5	0.710
Subacromial/subdeltoid bursa-SA/SD-B	35	45.5	45	44.6	0.960
Glenohumeral joint effusion-JE	22	28.6	5	5.0	0.000**
Bone cartilage reduction-BC	23	29.9	12	11.9	0.003**
Humeral erosions-HE	12	15.6	4	4.0	0.007**

*p<0,05

**p<0,01

between-groups differences for continue variables. A probability (2-tailed) value less than 0.05 was considered to be statistically significant and less than 0.01 was considered to be highly statistically significant.

Logistic regression model was used to identify set of items that allows discrimination between RA and DSD groups. Logistic regression was used to test hypothesis about relationship between a categorical dichotomous outcome variable (inflammatory or non-inflammatory nature of a painful shoulder syndrome) and several categorical predictor variables (pathological US findings for LHB tendon, SSP tendon, ISP tendon, SSC tendon, SA/SD bursa, glenohumeral JE, BC reduction and HE). Goodness-of-fit test was used to assess the fit of a logistic model against actual outcomes.

All analyses were carried out using commercial statistical program SPSS 16.0.

Results

The two groups were homogeneous considering gender and age ($p=0.178$; $p=0.651$) (Table I). Average duration of painful shoulder symptoms was 9 months in RA and 4,5 months in DSD group ($p=0.002$). Average duration of RA disease was 7.29 ± 1.32 years.

In RA group mild anaemia was registered, which was of high significance comparing to DSD group ($p=0.000$) (Table I). The number of white blood cells and platelets has shown to be in normal stan-

dard values, although it was significantly different between the observed groups ($p=0.001$ and $p=0.000$ respectively).

Statistical difference between groups was observed with regard to rheumatoid factor test ($p=0.001$). There was no statistical difference considering antinuclear antibodies, erythrocyte sedimentation rate and Visual Analogue Scale (VAS) ($p=0.098$ $p=0.114$ and $p=0.739$ respectively) (Table I). Mean disease activity for RA patients measured by disease activity score with 3 variables-DAS28(3) was moderate (Table I).

All RA patients were treated with DMARD at the time of examination, doses unchanged from the symptom's onset. They were treated with: Methotrexate 65 patients (87.01%), Sulfasalazine 7 patients (9.09%) and Resochine 3 patients (3.90 %). Doses for Methotrexate were of 10.0 mg weekly (53 patients-81.54%), 12.5 mg weekly (7 patients-10.77%) and 15 mg weekly (5 patients-7.69%).

All patients were treated with NSAIDs, majority of them with Diclofenac in both groups (Table I). Other were treated with Naproxen (6 (7.79%) in RA group and 7 (6.93%) in DSD group), and with Paracetamol or other NSAID (10 (12.98%) from RA group and 12 (11.88%) from DSD group).

Fifty-one (66.23%) rheumatoid patients and none from the DSD group were treated with glucocorticoids per os (prednisone from 7,5 mg to 10 mg daily). None of the patients were treated with local glucocorticoid infiltrations.

The most frequent pathological US changes in the RA painful shoulder group, as well as in the

DSD painful shoulder group, were found in SSP tendon, LHB tendon and ISP tendon, followed by SSC tendon and SA/SD bursitis (Table II).

Comparing separately between groups every of the investigated feature, statistically significant borderline differentiation in RA and DSD groups was found in LHB tendon (Yates' corrected chi-square test 0.058) (Table II). Subdivision of the pathological findings showed that tenosynovitis of LHB was more frequently found in RA than in DSD group ($p=0.019$) while tendinopathy, subluxation and rupture were found almost equally in both groups of patients ($p=0.252$, $p=0.177$ and $p=0.685$ respectively) (Figure 1).

Furthermore, pathological changes of SSP tendon were of borderline significance (Yates' corrected chi-square test 0.045) (Table II). Differences were observed in SSP tendon rupture, which was

presented in RA patients 3 times more often than in DSD group ($p=0.001$) (Figure 2). Global tendinopathy was more frequently found in DSD than in RA patients, but with no statistical difference ($p=0.092$). Focal tendinopathy and calcifications in RA group did not differ from DSD group ($p=0.560$ and $p=0.256$ respectively) (Figure 2).

Pathological ultrasound findings of the ISP tendon were presented almost equally in the investigated groups (Table II). After stratifying of pathological changes, significant statistical difference was found between groups in rupture ($p=0.005$), but focal tendinopathy, global tendinopathy and calcification did not prove to be significant different ($p=0.149$, $p=0.572$ and $p=0.387$ respectively) (Figure 3).

Pathological ultrasound findings of SSC tendon were almost equally found in both groups of patients ($p=0.710$) (Table II), as well as SSC tendinopathy and calcification ($p=0.671$ and $p=0.585$ respectively) (Figure 4). Considering SA/SD-B there was no statistical significance between groups.

In addition, we have recorded glenohumeral joint effusion significantly more often in RA compared to DSD patients (Yates' corrected chi-square test $p=0.000$) (Table II). Further findings with statistical difference between groups were bone cartilage thickness reduction (Yates' corrected chi-square test 0.003). Humeral erosions were more frequently found in RA patients which was statistically proved with high significance, also ($p=0.007$) (Table II).

In the Logistic Regression Analysis, statistical significance of individual regression coefficients (i.e., β s) was tested using the Wald chi-square statistic (Table III). A combination of glenohumeral joint effusion-JE, bone cartilage reduction-BC and humeral erosions -HE has shown to be distinctive between RA and DSD patients. Those were significant predictors of inflammatory nature of the painful shoulder syndrome ($p<0.05$). The inferential goodness-of-fit test was the Hosmer-Lemeshow test (Table III), that yielded a χ^2 (8) of 2.380

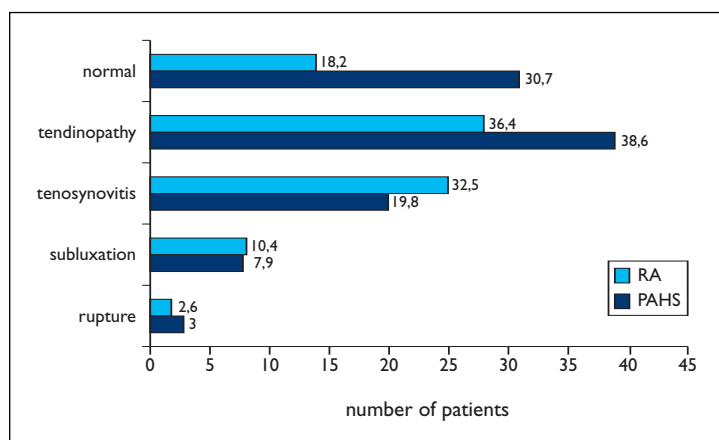


Figure 1. Ultrasound findings of LHB tendon (Number behind the bar represents percentage of patients)

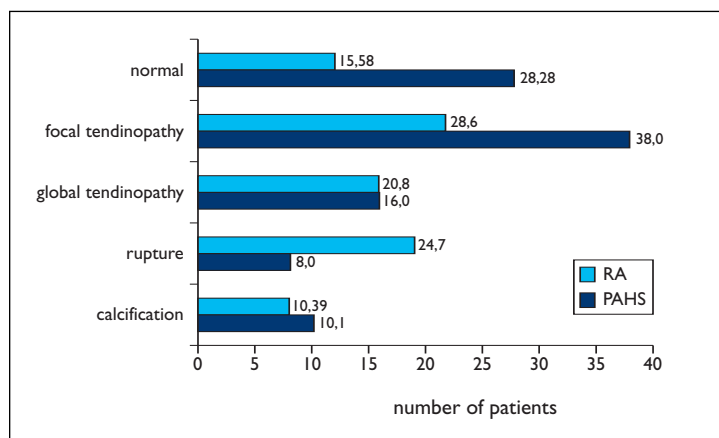


Figure 2. Ultrasound findings of SSP tendon (Number behind the bar represents percentage of patients)

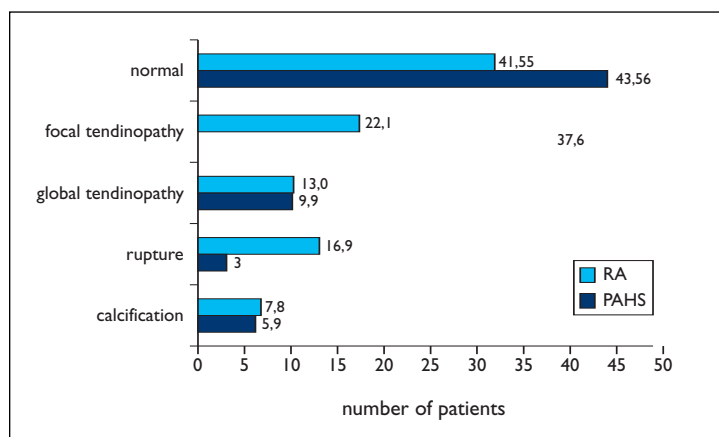


Figure 3. Ultrasound findings of ISP tendon
(Number behind the bar represents percentage of patients)

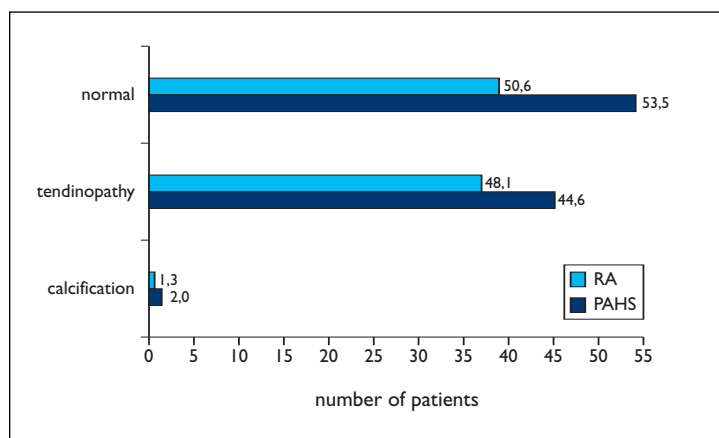


Figure 4. Ultrasound findings of SSC tendon
(Number behind the bar represents percentage of patients)

and was not significant ($p=0.967$), suggesting that the model was well fit to the data. Two additional descriptive measures of goodness-of-fit presented in Table 3 are R^2 indices, defined by Cox and Snell and Nagelkerke. The percent concordant was found to be 71.2%.

Discussion

Painful shoulder complains are often seen in daily rheumatology practice. Several pathological entities have similar clinical picture. Clinical assessment and conventional radiography, currently the most widely used approaches, showed low accuracy as lesion diagnostic tools¹⁸. They usually detect changes after the destructive structural pro-

cess of the shoulder has been occurred. Magnetic resonance imaging (MRI) is an effective technique for assessing shoulder joint, but MRI is an expensive method, with limited availability. Besides that, most of the patients with shoulder pain prefer sonography to MRI¹⁹.

Ultrasound has a number of advantages, such as lack of irradiation, wide availability, dynamic approach, speed, reproducibility and low cost^{11,20}.

US enables quite accurate evaluation of changes in patients with painful shoulder. The question is if the US findings can differentiate different primary pathologies (inflammatory arthropathies vs non-inflammatory).

Mean duration of the painful shoulder syndrome was found to be highly significant different between groups. Some of the main reasons why our patients with RA were not examined earlier were: high level of pain bearing, belief that pain could pass without any treatment, belief that they could be self-cured with NSAID and the expected long waiting list for rheumatologic examination.

Patients with RA were selected on the basis of their disease activity score (DAS28/3), which enrolled them into either a low-activity or a mild-activity disease group. This enabled us

to presume that shoulder pain was not caused by the actual flare of rheumatoid arthritis itself. As we stated before this presumption could not be assumed for a high disease activity group and due to that, those patients were excluded from evaluation.

The most frequent US pathological changes for the RA painful shoulder group were found in SSP tendon (65%), LHB tendon (63%) and ISP tendon (45%). Investigating painful rheumatoid shoulder, Alasaarela and Alasaarela found biceps tendinitis (57%) and changes in the supraspinatus tendon (33%) to be the most frequent tendinopathy changes²². LHB and SSP tendon lesions were also the most common findings of the rheumatic shoulder in the work of Keysser and Osthus²⁵. In our DSD painful shoulder group, frequent pathological

Table III. Logistic Regression Analysis of ultrasound examination of 178 patients with shoulder pain in regard to clinical diagnosis

Statistical tests of individual predictors	β	SE β	Wald χ^2	df	p	e β (odds ratio)
Constant	1.184	0.448	6.990	1	0.008	3.266
US LHB	-0.499	0.418	1.424	1	0.233	0.607
US SSP	-0.786	0.427	3.397	1	0.065	0.456
US ISP	0.753	0.394	3.645	1	0.056	2.123
US SSC	0.104	0.375	0.078	1	0.781	1.110
US SA/SD-B	0.311	0.327	0.907	1	0.341	1.365
US JE	-1.278	0.509	6.306	1	0.012*	0.279
US BC	-0.980	0.442	4.916	1	0.027*	0.375
US HE	-1.627	0.706	5.305	1	0.021*	0.197
Overall model evaluation			χ^2	df	p	
Hosmer&Lemeshow test			2.380	8	0.967	

*p<0,05

Cox and Snell $R^2 = 0.167$ Nagelkerke R^2 (Max rescaled R^2) = 0.223

changes were found in SSP tendon (71.7%), LHB tendon (69,3%) and ISP tendon (56.4%). SSP and LHB tendon lesions were also the most common pathological findings of non-inflammatory painful shoulder syndrome in other studies^{15, 23, 24}.

Tenosynovitis of LHB, as well as SSP and ISP tendon ruptures in the present study were significantly more often observed in RA than in DSD patients. The long-standing inflammatory process has probably played the leading role.

Minimal fluid accumulation in the subacromial/subdeltoid bursa is able to be detected by US examination. Subacromial/subdeltoid bursitis was registered in 45.5% of our RA patients, and in 44.6% of DSD patients, with no statistical difference. In the previously published reports, for RA patients bursitis was found either in lower percentage versus ours-from 14.3% to 30%^{23, 26, 27}, or in higher percentage versus ours-from 58% to even 69%^{22, 28}. Other studies of DSD patients found bursitis in 29%-45%^{18, 29}. Our data noted glenohumeral joint effusion in 28.6% of RA patients and only in 5.0% of DSD patients. Other reported studies described this finding in 15.6% to 58% of RA patients^{22, 23, 26, 27, 30} and in 8% to 29% of DSD patients^{24, 31}.

In spite of some dilemmas, several investigators have emphasized the ability of ultrasound in detecting erosions of the humeroscapular joint⁷ with higher sensitivity than radiography^{32, 33}. As we have discussed earlier, the problem is the inaccessibility

and poor visualization of the whole humeral head by ultrasound. Because of that fact, the absence of humeral head erosions should be considered with some reserve.

Williams et al. found that humeral cysts are not related to rotator cuff tear or aging²⁹. In the present study, humeral erosions were found four times more in RA (12%) patients. In other studies, humeral erosions in RA patients were found more frequently, from 20% upon 70%^{34, 35}. The possible reason why humeral erosions appear less in our RA group could lie in good RA disease control, which was due to the inclusion criteria.

According to our knowledge, the set of US painful shoulder pathological features able to distinguish RA and DSD patients was not tested before. In our Logistic Regression Analysis, combination of glenohumeral joint effusion, bone cartilage reduction and humeral erosions was significant predictor of inflammatory nature of the painful shoulder syndrome.

As for the logistic regression, binomial distribution of the dichotomous outcome was robust as long as the sample is random; thus, observations were considered to be independent from each other^{34, 35}.

In terms of the adequacy of sample size, the literature has not offered specific rules applicable to logistic regression³⁵. Sample size calculation for our logistic regression model was based on the work of

Peduzzi et al.³⁶. Using the calculation formula $N = 10k / p$, where k is the number of covariates (independent variables) and p is the smallest number of the proportion of positive cases, the results reported in this study have been considered stable.

Goodness-of-fit statistics showed a good fit of a presented logistic model to the data (Table III). According to classification table, our model correctly predicted 71,2% of the cases at a cut-off value of $p=0.50$. Considering the general fact that percentage of concordant pairs above 75% was more impressive^{34,35}, our predictive accuracy of the logistic regression model could be regarded as moderate.

Limitations of the study

The first limitation of the study was the sample selection. Firstly, the nature of the disease was well-established (disease duration for RA patients was 7 years). This was the case because all patients were recruited from the tertiary health care center. That's why it is not possible to apply the results of the present study to recent-onset RA cases. Further studies are needed to test ultrasound differences for early RA cases, when the achievement of the accurate diagnosis is the most important. Secondly, investigated groups have considerably different duration in the symptom's onset.

The second limitation of this study was ethics, as we were not able to collect the informed consent for all US-identified joint effusion cases in order to perform a joint fluid aspiration. This was the case for the glenohumeral joint effusion as well as for the subacromial/subdeltoid bursa. Thus, the achieved US changes of the synovial fluid which had indicated inflammation were not confirmed by arthroscopy, evacuation and laboratory assessment. Furthermore, the third limitation of the study was economic, thus US findings were not confirmed by MRI or computed tomography (CT). On the other hand, more appropriate imaging tool, the power Doppler ultrasound (PD-US), was not applied because of an absence of standardization with this method⁷. The fourth limitation lies on the ultrasound examination by itself. Since it was performed by a single ultrasound examiner-rheumatologist, there was dependence on personal interpretation of the image, although he was blinded to clinical findings, diagnosis and patient identity.

General limitation of the study was the dependence on the technical characteristics of the US device³⁷.

Conclusions

In the investigated population of patients with painful shoulder and comparing RA and DSD patients, differences were found in tenosynovitis of long head biceps tendon, rupture of supraspinatus and infraspinatus tendons, glenohumeral joint effusion, bone cartilage reduction and humeral erosions.

We want to highlight that the following combination of pathology features: glenohumeral joint effusion, bone cartilage reduction and humeral erosions imaged by ultrasound is able, with a moderately high degree of confidence, to identify patients with established RA in a group of patients with painful shoulder syndrome.

Correspondence to

Mirjana Zlatkovic-Svenda
Institute of Rheumatology
Resavska 69
11000 Belgrade
Serbia Phone: +381 11 3512431; +381 64 6513990
Fax: +381 11 3612 376
E-mail: mira_dule@hotmail.com

References

1. Ronny Ptaszniak. Sonography of the shoulder. In: Marnix T, van Holsbeeck, Joseph H Introcaso, editors. Musculoskeletal ultrasound. St. Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto: Mosby, 2001:463-513.
2. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum* 2000;43:969-976.
3. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001;60:641-649.
4. Schmidt WA, Schmidt H, Schicke B, Gromnica-Ihle E. Standard reference values for musculo skeletal ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2004;63:988-994.
5. Pettersson CJ. Painful shoulders in patients with rheumatoid arthritis. Prevalence, clinical and radiological features. *Scand J Rheumatol* 1986;15:275-279.
6. Wakefield R, D'Agostino M, Iagnocco A, Filippucci E, Backhaus M, Milutinovic S, Conaghan P. The OMERACT Ultrasound Group: Status of Current Activities and Research Directions. *Rheumatol* 2007; 34: 848-851.
7. Bruyn GAW, Naredo E, Möller I et al. Reliability of ultrasonography in detecting shoulder disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:357-361.
8. Wakefield R, Goh E, Conaghan P, Karim Z, Emery P. Musculoskeletal ultrasonography in Europe: results of a rheumatologist-based survey at a EULAR meeting. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1251-1253.
9. Brown AK, Karim Z, Quinn MA et al. The increasing

- use of ultrasonography to guide corticosteroid injections [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2001;60 Suppl I:338.
10. Conaghan P. Musculoskeletal Ultrasonography: Improving our senses. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 53:639–642.
 11. Daenen B, Houben G, Baudin E, Lu KV, Meulemans JL. Ultrasound of the shoulder. *JBR-BTR* 2007;90:325–337.
 12. Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 1998;57:268–271.
 13. Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, van der Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J. Rheumatol* 1993;20:579–581.
 14. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–48.
 15. Van Holsbeeck M, Introcaso JH. Sonography of the shoulder. In: Van Holsbeeck M, and Introcaso JH, eds. *Musculoskeletal ultrasound*. Chicago: Mosby Year Book, 1991:265–284.
 16. Crass JR, Craig EV, Feinberg SB. The hyperextended internal rotation view in rotator cuff ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1987;15:416–420.
 17. Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. I. Ultrasonography of the shoulder. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:6–11.
 18. Naredo E, Aguado P, De Miguel E et al. Painful shoulder: comparison of physical examination and ultrasonographic findings. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 132–136.
 19. Middleton WD, Payne WT, Teefey SA, Hildebolt CF, Rubin DA, Yamaguchi K. Sonography and MRI of the shoulder: comparison of patient satisfaction. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1449–1452.
 20. Zanetti M, Hodler J. Imaging of degenerative and posttraumatic disease in the shoulder joint with ultrasound. *European Journal of Radiology* 2000; 119–125.
 21. Papatheodorou A, Ellinas P, Takis F, Tsanis A, Maris I, Batakis N. US of the shoulder: rotator cuff and non-rotator cuff disorders. *Radiographics* 2006; 26:23.
 22. Alasaarela EM, Alasaarela EL. Ultrasound evaluation of painful rheumatoid shoulders. *J Rheumatol* 1994; 21:1642–1648.
 23. Naranjo A, Marrero-Pulido T, Ojeda S et al. Abnormal sonographic findings in the asymptomatic arthritic shoulder. *Scand J Rheumatol* 2002;31:17–21.
 24. Naredo E, Iagnocco A, Valesini G, Uson J, Beneyto P and Crespo M. Ultrasonographic study of painful shoulder. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1026–1027.
 25. Keysser P, Osthus H, Jacobi E. Ultrasound of the shoulder in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:519.
 26. Hyun Ah Kim, Su Ho Kim, Young-Il Seo. Ultrasonographic Findings of the Shoulder in Patients with Rheumatoid Arthritis and Comparison with Physical Examination. *J Korean Med Sci* 2007;22:660–666.
 27. Kay-Geert B, Hermann A, Backhaus M et al. Rheumatoid Arthritis of the Shoulder Joint. Comparison of Conventional Radiography, Ultrasound, and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis Rheum* 2003;48:3338–3349.
 28. Farin P, Jaromi H. Sonographic findings of rotator cuff calcifications. *J Ultrasound Med* 1995;14:7–14.
 29. Williams M, Lambert R, Jhangri G et al. Humeral head cysts and rotator cuff tears: an MR arthrographic study. *Skeletal Radiology* 2006;35:915
 30. Hermann K, Backhaus M, Schneider U et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003;48:3338–3349.
 31. Stegbauer J, Rump LC, Weiner SM. Sites of inflammation in painful rheumatoid shoulder assessed by musculoskeletal ultrasound and power Doppler sonography. *Rheumatol Int* 2008;28:459–465.
 32. Alasaarela E, Suramo I, Tervonen O, Lahde S, Takalo R, Hakala M. Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1998;37:1152–1156.
 33. Bouffard JA, Lee SM, Dhanju J. Ultrasonography of the shoulder. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21: 164–191.
 34. Peng C, Lee K, Ingersoll G. An introduction to logistic regression analysis and reporting. *The Journal of Educational Research* 2002;96:3–14.
 35. Bagley S, White H, Golomb B. Logistic regression in the medical literature: Standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain, *Journal of Clinical Epidemiology* 2001;54:979–985.
 36. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996;49:1373–1379.
 37. Prickett WD, Teefey SA, Galatz LM, Calfee RP, Middleton WD, Yamaguchi K. Accuracy of ultrasound imaging of the rotator cuff in shoulders that are painful postoperatively. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:1084–1089.

SÍNDROME DE SJÖGREN OU ESCLEROSE MÚLTIPLA? UM DILEMA NA PRÁTICA CLÍNICA

C Duarte*, R Teotónio**, P Abreu*, P Dias***, F Matias**

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, 53 anos, com um quadro «esclerose múltipla-like», progressivo, com três anos de evolução. Associadamente, o doente apresenta um quadro de xerofthalmia e poliartralgias inflamatórias, sendo o estudo complementar compatível com Síndrome de Sjögren.

Os autores apresentam o caso clínico salientando o envolvimento do Sistema Nervoso Central no Síndrome de Sjögren e a dificuldade do diagnóstico diferencial com entidades neurológicas como a Esclerose Múltipla.

Palavras-chave: Síndrome Sjögren; Mielopatia; Esclerose múltipla.

Abstract

The authors present a clinical case of a male, 53-years old with a multiple sclerosis like syndrome, progressive, with 3 years of evolution. The patient also referred dry eye and inflammatory arthralgias, the complementary workup was according with Sjögren's Syndrome.

The central nervous system involvement of Sjögren's Syndrome and the difficulty of differential diagnosis with neurological diseases such as Multiple sclerosis is discussed.

Keywords: Sjögren Syndrome; Mielopathy; Multiple Sclerosis.

Introdução

O Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença auto-imune caracterizada por infiltração mononuclear e destruição de tecido glandular exócrino. Manifestações extraglandulares podem ocorrer como consequência de lesões vasculíticas ou infiltrados mononucleares noutros órgãos. O envolvimento neurológico está descrito em aproximadamente 20% dos doentes. A afecção do Sistema Nervoso Periférico (SNP), ocorrendo com maior frequência, encontra-se bem documentada, sendo o envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) mais raro e o seu diagnóstico, em regra, mais difícil.

Sintomas neurológicos envolvendo o SNC no SS podem mimetizar quadros de Esclerose Múltipla (EM) nas suas diversas variantes, tornando o diagnóstico diferencial entre estas duas entidades nosológicas complexo.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 53 anos, previamente saudável, referia, desde há três anos, quadro progressivo de diminuição da força muscular à direita, com envolvimento inicial do membro inferior e posterior envolvimento braquial. Referia ainda, com igual tempo de evolução, dificuldade crescente na marcha. Sem outros sintomas neurológicos.

O doente não reconhecia qualquer factor desencadeante ou variação sazonal dos sintomas.

Ao inquérito sistemático apresentava queixas de xerofthalmia, sem outras queixas secas, bem como poliartralgias das pequenas articulações das mãos de ritmo inflamatório, sem noção de tumefacção.

Ao exame objectivo evidenciava-se um bom estado geral, pele e mucosas sem alterações e ausência de sinais de artrite. O Teste de Schirmer era <5 mm bilateralmente, sem hipertrofia parotídea ou adenopatias periféricas palpáveis. A auscultação cardiopulmonar era normal e a palpação abdominal não revelou a presença de quaisquer organomegalias.

*Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

**Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

***Unidade de Neurologia, Hospital de Sto. André, Leiria

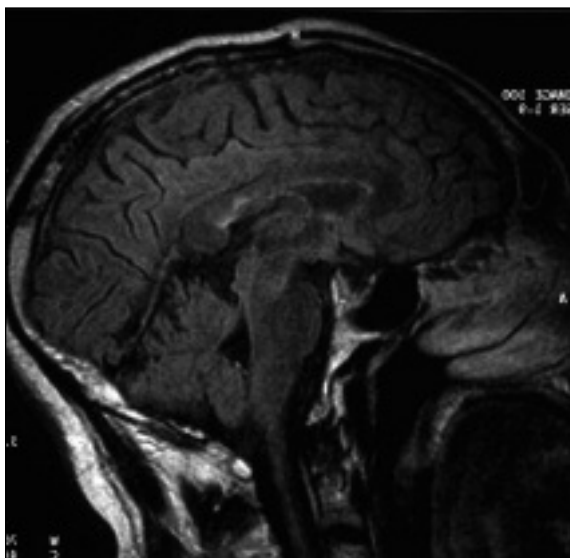


Figura 1. RMN-CE: Cinco pequenas lesões na substância branca

Ao exame neurológico salientava-se a presença de sinais piramidais à direita, nomeadamente hemiparésia espástica de predomínio crural (grau 4/5), hiperreflexia generalizada, com reflexo cutâneo plantar em extensão à direita associado a clonus do pé. Verificava-se ainda alteração da sensibilidade profunda ipsilateral, com diminuição da sensibilidade vibratória e alteração do sentido posicional à direita.

Os exames complementares realizados revelaram: Hemograma com contagem diferencial de leucócitos e plaquetas sem alterações. Transaminases, LDH, CK dentro dos valores de referência. Proteinograma electroforético e imunoelectroforese sérica sem alterações – Factor reumatóide (FR) e Waller-Rose (WR) negativos. Enzima de conversão da angiotensina sérica (SACE) normal. Serologia HIV, Hepatites, VDRL negativas. Anticorpos antinucleares (ANA's) positivos (+++), com padrão mosqueado, Anti-SSA positivo forte, Anticardiolipina e anti-coagulante lúpico negativos. Foi realizada punção lombar, sem alterações macroscópicas do líquido cefalo-raquídeo (LCR) e estudo citobioquímico revelou-se normal. Era, contudo, evidente a presença de bandas oligoclonais em simultâneo no LCR e no soro. Potenciais evocados sem alterações.

Realizou RMN-CE que demonstrou 5 pequenas lesões na substância branca, hiperintensas em T2, isointensas em T1, sem reforço de sinal após con-

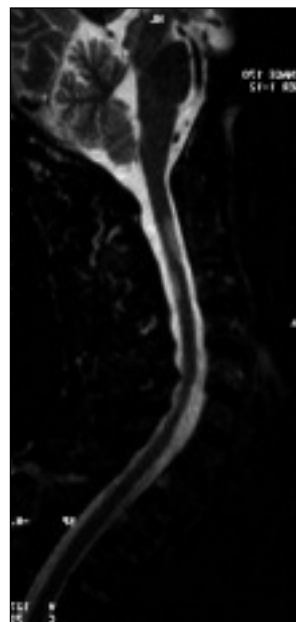


Figura 2. RMN Medula Espinhal: múltiplas lesões desmielinizantes ao longo da medula cervical

traste (Figura 1) e RMN-coluna a qual evidenciou múltiplas lesões desmielinizantes ao longo da medula cervical e dorso-lombar (Figura 2).

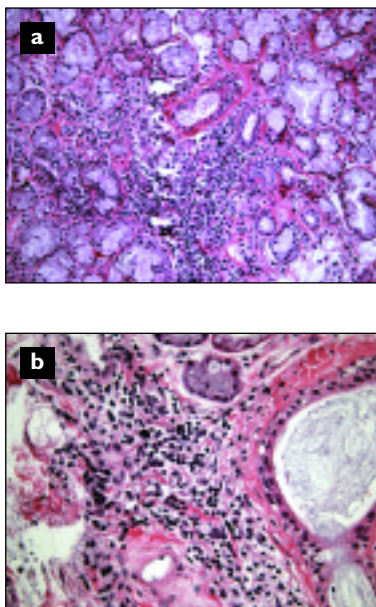
O cintigrama de glândulas salivares realizado mostrou ligeira diminuição funcional e a biopsia de glândulas salivares evidenciou infiltrado linfocítico compatível com SS em fase inicial (Figuras 3a e 3b).

Dado o carácter insidioso e progressivo das queixas neurológicas, o doente iniciou corticoterapia (prednisona 1 mg/Kg/dia com redução progressiva) e ciclofosfamida de acordo com esquema NIH. Foi ainda medicado com cálcio, vitamina D e bifosfonato para prevenção de osteoporose.

Após o 6º pulso mensal de ciclofosfamida o doente apresenta uma estabilização do quadro clínico sem que se evidencie uma melhoria da hemiparésia espástica.

Discussão

A EM é uma doença inflamatória e desmielinizante do SNC, cuja etiologia permanece desconhecida, que afecta preferencialmente adultos jovens¹ e que pode cursar com uma grande variedade de sintomas². Alterações motoras, sensoriais, cerebe-



Figuras 3a e 3b. Biopsia de glândulas salivares menor do lábio: infiltrado linfocítico podendo corresponder a SS em fase inicial.

losas e cognitivas estão descritas². Os doentes podem apresentar um curso crónico progressivo ou surto-remissão². O seu diagnóstico é feito com base na história clínica, em alterações do LCR, achados característicos na RMN e outros exames neuroelectrofisiológicos de acordo com os critérios de McDonald³.

Muitos dos sintomas e sinais frequentemente descritos em doentes com EM podem ser observados em doentes com doenças sistémicas com envolvimento do SNC, como Lúpus Eritematosos Sistémico (LES), Síndrome Anti-fosfolípido (SAF), Doença de Behcet ou Síndrome de Sjögren (SS)⁴. Em alguns casos o envolvimento do SNC pode ser a primeira manifestação de uma destas doenças sistémicas⁴. Por outro lado, doentes com EM apresentam, por vezes, manifestações clínicas de doenças autoimunes como artrite, fenómeno de Raynaud⁵, assim como alterações laboratoriais com presença de Anticorpos Anti-Nucleares (ANA's)⁶. A maior prevalência de doenças autoimunes em doentes com EM ou em familiares de primeiro grau tem sido referida.⁷

Uma das doenças sistémicas com envolvimento sistémico capaz de mimetizar um quadro de EM é o SS. O SS é uma doença auto-imune, crónica, progressiva, caracterizada por infiltrado mononuclear e destruição do tecido glandular exócrino,

sendo as glândulas salivares e lacrimais as mais frequentemente envolvidas. Infiltração linfocítica de outros órgãos e lesões vasculíticas podem ocorrer, sendo responsáveis pelos sinais e sintomas extraglandulares⁸. O seu diagnóstico é feito com base na associação de sinais e sintomas, alterações imunológicas, documentação de alteração da função salivar e achados histológicos característico como definido pelos Critérios de Classificação Americano-Europeus para SS⁹. O SS pode ser primário ou estar associado a outras doenças auto-imunes sendo, neste caso, designado secundário¹⁰. A sua prevalência na população adulta é de aproximadamente 0,5-3%, sendo mais frequente em mulheres (9:1) acima dos 40-50 anos¹¹⁻¹³.

Manifestações neurológicas têm sido descritas em doentes com SS. A sua prevalência permanece controversa¹⁴. Garcia-Carrasco, num estudo envolvendo 400 doentes, encontrou manifestações neurológicas em 9,5% dos doentes⁸. Vários estudos têm referido, contudo, uma afecção neurológica em aproximadamente 20% dos doentes¹⁵⁻¹⁷. Os sintomas neurológicos no SS podem acometer tanto o SNP como o SNC^{10,18}. No entanto, o envolvimento do SNP encontra-se relativamente bem documentado e a sua prevalência é consideravelmente superior à do SNC^{8,15-17,19,20}.

O envolvimento do SNC tem sido descrito em doentes com SS, contudo a sua prevalência permanece controversa^{10,21}, o que, segundo alguns autores, poderá ser justificado pela ausência de consenso quanto à definição de envolvimento do SNC, critérios de SS usados em estudos não uniformes, inclusão de casos de SS secundário e possíveis vieses de selecção de doentes e recolha de dados²¹.

Um largo espectro de manifestações clínicas pode surgir, incluindo alterações focais, difusas, neuro-psiquiátricas ou com envolvimento medular²¹. Frequentemente têm um início insidioso, podendo ter um curso intermitente ou cronicamente progressivo. O envolvimento da medula espinal pode ser agudo com sintomas severos (mielite transversa aguda) ou crónica com mielopatia progressiva²².

O mecanismo etiopatogénico subjacente ao envolvimento neurológico no SS não se encontra completamente esclarecido. Vasculite de pequenos vasos, auto-anticorpos como o anti-SSA, proteínas da família das Aquaporinas e diversos mediadores inflamatórios (anti-TNF, INF, IL-6, IL-10) têm sido implicados²³.

O envolvimento do SNC no SS pode mimetizar

Tabela I. Comparação de achados clínicos entre SS e EM

	SS com manifestações Neurológicas EM- Like	EM
Idade dos primeiros sintomas	>40	20-40
Sexo Feminino (%)	80	65
Envolvimento SNP	+++	—
ANA's	+++	+/- (22,5%) ²⁹
Anti-SSA/ SSB	+++	+/- (2-7%) ³⁰
Alterações PEV	+ (± 50%)	+++
Bandas oligoclonais LCR (a)	+ (± 30%)	+++
Bandas Oligoclonais Soro	++	—
Alterações RMN	++	+++

Adaptado de Delalande et al, 2004¹⁹(a) De acordo com alguns autores, o número de bandas oligoclonais no LCR pode ser informativo: SS <2 e EM >3³¹

clínica e imagiologicamente a EM^{24,25}. Num estudo com 82 doentes com SS e envolvimento neurológico¹⁹, 28% dos doentes apresentavam um quadro EM-like, 10 dos quais com um curso surto-remissão e os restantes (13 doentes) com quadro de mielopatia crónica mimetizadora de um quadro de EM crónica progressiva. O diagnóstico diferencial entre estas duas entidades clínicas constitui um desafio. Por outro lado, alguns autores consideram a possibilidade da coexistência das duas patologias^{26,27}. A adequada resolução deste dilema é crucial já que a abordagem terapêutica depende do diagnóstico estabelecido. A conjugação das manifestações clínicas, neurológicas e sistémicas, a análise do LCR, as alterações na RMN, potenciais evocados e auto-imunidade podem constituir ferramentas importantes para a sua resolução (Tabela I). A RM cerebral pode ser normal ou apresentar lesões da substância branca subcortical ou periventricular na ponderação T2²³. De acordo com estudos mais recentes, a identificação de Anticorpos Anti-SSA no LCR poderá dar um contributo valioso no diagnóstico diferencial entre estas duas patologias²⁸.

No caso clínico exposto, a presença de queixas secas, objectiváveis pelo teste de Schirmer positivo, a identificação de ANA's positivos com anti-

-SSA positivo forte e a biopsia de glândulas salivares *minor* do lábio compatível com SS, assim como a presença de bandas oligoclonais no LCR e soro e ausência de alterações nos potenciais evocados foram importantes para o diagnóstico diferencial.

O tratamento do envolvimento do SNC no SS permanece largamente empírico, baseado na experiência clínica e em relatos de casos clínicos ou pequenas séries de casos, não existindo ensaios randomizados e controlados que sustentem as diferentes opções terapêuticas²¹. A estratégia terapêutica deve ser dependente da situação clínica. Govoni sugere que doentes com doença estável auto-limitada não devem receber terapêutica imunossupressora. Em oposição, doentes com sinais de actividade ou formas progressivas devem ser tratados de modo agressivo com corticoterapia e pulsos mensais de ciclofosfamida endovenosa¹⁴. Outras terapêuticas têm sido referidas, de forma anedótica, incluindo terapêuticas imunossupressoras³² como clorambucil, azatioprina, ciclosporina e metotrexato assim como terapêutica com imunoglobulina endovenosa³³. O prognóstico desta situação é variável dependendo das manifestações clínicas, tempo de evolução e terapêutica instituída. O pequeno número de casos relatados torna difícil a avaliação do prognóstico nestes doentes. No caso clínico apresentado é pouco provável que o doente responda favoravelmente com remissão dos sintomas dado a evolução crónica e progressiva dos sintomas, contudo uma estabilização do quadro clínico foi possível com a terapêutica instituída.

Correspondência para

Cátia Duarte
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra
E-mail: catiacmduarte@gmail.com

Referências

1. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001;22:117-139.
2. Poser CM, Raun NE, Poser W. Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1982;66:355-362
3. McDoanld WI, Compston A, Edgan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127
4. Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the dif-

- ferentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system-value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2005;112: 207-213
5. Tourbah A, Clapin A, Gout O, et al. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5 year follow-up study. *Arch Neurol* 1998;55:517-521
 6. Henderson RD, Bain CJ, Pender MP. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. *Clin Neurosci* 200; 7:434-437
 7. Alemany-Rodriguez MJ, Aladro Y, Amela-Peris R, et al. Autoimmune diseases and multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2005;40:594-597
 8. Garcia Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjogren Syndrome: Clinical and immunological patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:270-280
 9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification Criteria for Sjogren Syndrome: a revised version of the European Criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558
 10. Fox R. Sjogren's Syndrome. *Lancet* 2005;366:321-331
 11. Dafni U, Tzioufas AG, Staikos P, et al. The prevalence of Sjogren Syndrome in a close rural community. *Ann Rheum Dis* 1997;56:521-525
 12. Jacobsson L, Axell TE, Hansen B, et al. Dry eyes or mouth- an epidemiological study in Swedish adults with special reference to primary Sjogren Syndrome. *J Autoimm* 1989;2:521-527
 13. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. Estimating the Prevalence among Caucasian women of Primary Sjogren's Syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol* 2004;33:39-43
 14. Govoni M, Padovan M, Rizzo N, Trotta F. CNS involvement in Primary Sjogren's Syndrome: prevalence, clinical aspects, diagnosis assessment and therapeutic approach. *CNS Drugs* 2001;15:597-601
 15. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N et al. Neurological involvement in primary Sjogren's Syndrome: Clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol* 1999;18:299-303
 16. Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE. Neurological complications of primary Sjogren's Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1982;61: 247-257
 17. Vidal E, Delaire L, Berdah JF, et al. Signes systemiques du syndrome de Gougerot-Sjogren primitif. *Ann Med Interne* 1994;145:168-174
 18. Laffite C. Manifestations neurologiques du syndrome de Gougerot-Sjogren primitif. *Rev Neurol* 1998;54:658-673
 19. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in Primary Sjogren Syndrome. A study of 82 patients. *Medicine* 2004;83:280-291
 20. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjogren's Syndrome autoimmune epithelitis: From classification to increase neoplasias. *Best Practice Res Clin Rheuma* 2007;21:989-1010
 21. Soliotis FC, Magravani CP, Moutsopoulos HM. Central Nervous system involvement in Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:616-20
 22. Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, et al. Myelopathies et syndrome de Gougerot-Sjogren: Etude Clinique, radiologique et profil évolutif. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:669-678
 23. Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of Nervous system pathways in Primary Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:885-906
 24. Cikes N, Bosnic D, Sentic M. Non MS autoimmune demyelination. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110:905-912
 25. Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, Alexander GE. Primary Sjogren's Syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 1986;104: 323-330
 26. De Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, et al. The prevalence of Sjogren's Syndrome in patients with primary progressive MS. *Neurology* 2001;57:1359-1363
 27. Sandberg-Wollheim M, Axel T, Hansen BU et al. Primary Sjogren's Syndrome in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1992;42:845-847
 28. Mégevand P, Chizzolini C, Chofflon M, Roux-Lombard P, Lalive PH, Picard F. Cerebrospinal fluid anti-SSA autoantibodies in primary Sjogren's Syndrome with central nervous system involvement. *Eur Neurol* 2007;57:166-171
 29. Collard RC, Koehler RP, Mattson DH. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1997;49:857-866
 30. De Andres C, Guillem A, Rodriguez-Mahou M, Lopez Longo FJ. Frequency and significance of anti-Ro (SSA) antibodies in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2001;104:83-87
 31. Alexander E. Central nervous system disease in Sjogren's Syndrome. New insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:638-672
 32. Rogers SJ, Williams CS, Roman GC. Myelopathy in Sjogren's Syndrome: Role of Nonsteroidal immunosuppressants. *Drugs* 2004;64:123-132
 33. Canhao E, Fonseca JE, Rosa A. Intravenous immunoglobulin in the treatment of central nervous system vasculitis associated with Sjogren's Syndrome. *J Rheumatology* 2000;27:1102-1103

A PROPÓSITO DE UM CASO DE ESPESAMENTO CUTÂNEO...

S Serra*, C Ambrósio*, M João Salvador**, J Silva**, D Serra***, J Pedro Reis****, A Malcata*****

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico duma doente de 79 anos de idade, com quadro de espessamento cutâneo progressivo da face, dorso e membros, evoluindo desde há 6 anos. Associadamente, referia dispneia de esforço e disfagia intermitente para sólidos, sem outras queixas sistémicas ou articulares. O estudo complementar de diagnóstico revelou um pico monoclonal IgG KAPA, anticorpos antinucleares (ANA) positivos, padrão mosqueado e capilaroscopia normal.

As alterações cutâneas constatadas no exame objectivo associado a alterações características na biopsia conduziram ao diagnóstico de Escleromixedema, uma variante *escleroderma-like*, rara. Os autores apresentam o caso salientando os diferentes diagnósticos diferenciais perante um caso de aparente esclerose cutânea.

Palavras-chave: Espessamento Cutâneo; Variantes *escleroderma-like*; Escleromixedema; Biopsia Cutânea.

Abstract

The authors present a clinical case of a 79 years old female patient, with a progressive cutaneous thickening of the face, trunk and limbs, lasting for 6 years. She also presented exertional dyspnea and intermittent solid dysphagia. The laboratory study identified IgG KAPA monoclonal protein and an-

tinuclear antibodies with a speckled pattern. The nailfold capillaroscopy was normal. A detailed physical examination together with cutaneous histopathology led to the diagnosis of Scleromixedema, a rare cutaneous scleroderma like disease.

The differential diagnosis of cutaneous sclerosis is discussed.

Keywords: Cutaneous thickening; Scleroderma-like Disorders; Scleromixedema; Skin Biopsy.

Introdução

O Escleromixedema é uma mucinose cutânea rara, idiopática, que se caracteriza clinicamente por espessamento cutâneo, em placas, da face, tronco e membros, resultantes da deposição de mucina na derme. O diagnóstico definitivo é confirmado pela histologia cutânea ao identificar proliferação de fibroblastos e abundantes depósitos de mucina. Na maioria dos casos está associada a gamapatia monoclonal. Menos frequentemente, pode associar-se a manifestações sistémicas, constituindo os envoltórios cardiovascular e do sistema nervoso central as principais causas de mortalidade nestes doentes. Não existe tratamento específico. A resolução espontânea pode ocorrer.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 79 anos, raça branca, internada no nosso serviço para esclarecimento de quadro clínico caracterizado por espessamento cutâneo progressivo da face, tronco e membros com 6 anos de evolução. O início das queixas fora insidioso, com atingimento inicial da face, sobretudo fronte e mento e, posteriormente, do terço distal dos membros superiores e inferiores, simetricamente, e dorso, em especial nas regiões axilares. Negou dor local ou presença de sinais inflamatórios nas zonas afectadas durante toda a evolução do

* Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

** Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

*** Interno do Internato Complementar de Dermatologia, Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

**** Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia, Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

***** Chefe de Serviço, Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

quadro. O que mais a preocupava era o atingimento da face, com acentuação das pregas cutâneas, motivo de alguma ansiedade e humor depressivo.

Associadamente, referia ainda queixas de dispneia para médios esforços, sem ortopneia, e disfagia intermitente para sólidos com o mesmo tempo de evolução. Desde há 4 anos, referia artralhas mecânicas recorrentes das mãos, joelhos e pés, sem rigidez matinal ou noção de tumefacção articular. Negou fotossensibilidade, fenómeno de Raynaud, parestesias das mãos, alopecia, queixas secas, aftose oro-genital, ou qualquer outra queixa sistémica. Negou hábitos tabágicos ou etílicos, e exposição a substâncias químicas ou tóxicos ambientais. Antecedentes de hipertensão arterial e fibrilhação auricular, estando medicada com furosemida 40mg/dia, digoxina 0,125 mg/dia e varfarina 3,75 mg/dia. Sem outros antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Ao exame objectivo apresentava espessamento cutâneo em placas, mal delimitadas, da face, dorso, área de decote e terço distal dos membros. Na face era evidente uma acentuação das pregas cutâneas sobretudo da fronte, sulcos nasolabiais e lábio superior, associada a redução da pilosidade das pestanas e sobrancelhas (Figura 1). Apresentava esclerodactilia nos quatro membros, com hiperpigmentação associada (Figura 2). No tronco, em particular nas regiões escapulares, e também na face, observavam-se pequenas pápulas claras de cerca de 1-2 mm de diâmetro, firmes à palpação, agrupadas por vezes em disposição linear, em particular no dorso/região axilar (Figuras 3A e 3B). Na região axilar também se verificava uma redu-

ção da pilosidade. Nas áreas afectadas o tegumento cutâneo encontrava-se endurecido, mas era móvel sobre o tecido celular subcutâneo.

Apresentava-se com bom estado geral, apirética, normotensa, sem adenopatias palpáveis nem alterações ao exame toraco-abdominal. Sem alterações ao exame reumatológico, nomeadamente artrite. Sem alopecia, fenómeno de Raynaud ou outras alterações. Dos exames efectuados há a referir: exame capilaroscópico normal. Analiticamente apresentava uma velocidade de eritrosedimentação de 37 mm/1^ah, hemograma com leucograma e plaquetas normais, e bioquímica completa e PCR, normais. Sumária de urina, C3 e C4 normais e factor reumatóide ausente. ANA's presentes (++) , padrão mosqueado, com ENA's negativos. Proteinograma e imuno-electroforese sérica com gamapatia monoclonal IgG Kapa. Imuno-electroforese urinária com vestígios de cadeias pesadas Gama e cadeias leves Kapa monoclonais. O medulograma evidenciou apenas 5% de blastos, com morfologia normal. Função tiroideia normal. Serologias para hepatite B, C e HIV negativas.

Relativamente aos restantes exames complementares de diagnóstico, destacou-se a radiografia do tórax sem alterações; radiografias articulares com alterações degenerativas; electrocardiograma, ecocardiograma e ecografia abdominal sem alterações. O estudo pulmonar, com provas de função respiratória e TAC pulmonar de alta resolução normais. Foi realizada a manometria esofágica que revelou alterações motoras inespecíficas, não compatíveis com o padrão esclerodérmico. A doente recusou endoscopia digestiva alta.

Realizou biopsia cutânea das áreas afectadas (face e dorso) que revelou: «sob uma epiderme nor-



Figura 1. Acentuação das pregas cutâneas da face, associada a redução da pilosidade das sobrancelhas.



Figura 2. Esclerodactilia e hiperpigmentação.



Figura 3A e 3B. Pequenas pápulas claras dispersas no abdómen, dorso e região axilar, nesta última com disposição linear.

mal, observa-se hiper celularidade na derme papilar e média, por aumento do número de fibroblastos e células dendríticas, que acompanham aspecto laxo e mixóide, constituindo pápula de limites imprecisos. Infiltrado linfomononuclear discreto, com predomínio pericapilar. A coloração pelo PAS Azul Alcian revela forte sobrecarga de mucina, na derme alta. Aspecto histológico muito sugestivo de Escleromixedema.» (Figuras 4 e 5).

Realizado o diagnóstico de Escleromixedema, a doente foi orientada para a consulta de Dermatologia, mas recusou fazer tratamento. Manteve-se estável clinicamente, sem agravamento do quadro cutâneo ou surgimento de outras queixas sistémicas.

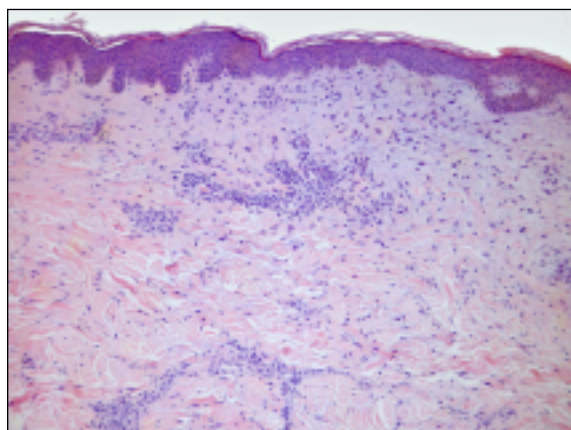


Figura 4. Biopsia cutânea – hiper celularidade na derme papilar e média, por aumento do número de fibroblastos e células dendríticas; infiltrado linfomononuclear discreto, com predomínio pericapilar.

Discussão

Os distúrbios cutâneos fibrosantes incluem um largo espectro de doenças caracterizadas por esclerose da derme, hipoderme e por vezes tecidos adjacentes como músculos e osso. Clinicamente cursam com espessamento cutâneo e, histologicamente, com acumulação local excessiva de colagénio ou outros componentes da matriz extra-celular. As semelhanças clínicas com a Esclerose Sistémica justificam a designação de distúrbios «*escleroderma-like*». A evolução clínica é variável, desde benigna com envolvimento cutâneo localizado, a grave com atingimento sistémico potencialmente fatal. É muito importante estabelecer um correcto diagnóstico, uma vez que as doenças *escleroder-*

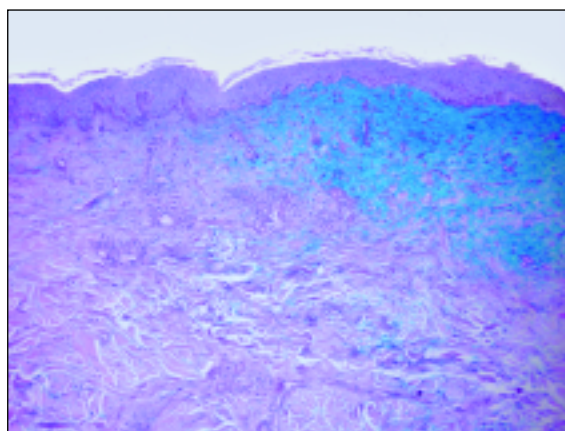


Figura 5. Biopsia cutânea – a coloração pelo PAS Azul Alcian revela forte sobrecarga de mucina, na derme alta.

ma-like são diferentes entre si, na patogenia, gravidade clínica, tratamento e prognóstico¹. A distribuição e a qualidade do envolvimento cutâneo, a presença ou não de fenómeno de Raynaud ou de alterações capilaroscópicas, e a associação com doenças particulares, ou a identificação de parâmetros laboratoriais específicos podem ser uma ajuda crucial para o diagnóstico. Em muitos casos, a biopsia cutânea e/ou muscular é necessária para confirmar a suspeita diagnóstica².

Dentro dos distúrbios escleroderma-*like* destacam-se os seguintes grupos: Doenças mediadas por processo inflamatório/imune (fasceíte eosinofílica, doença enxerto *versus* hospedeiro, liquen escleroso e atrófico e síndrome de POEMS); doenças metabólicas (fenilcetonúria, porfiria cutânea tarda, hipotireoidismo – mixedema), doenças por deposição (escleromixedema, amiloidose sistémica, fibrose nefrogénica sistémica, escleredema, lipodermatoesclerose), doenças ocupacionais (cloreto de polivinil, solventes orgânicos, sílica, resinas de epóxido), doenças genéticas (progeria, acrogerias, síndrome de Werner, distrofia fascial congénita), doenças por tóxicos ou iatrogenia (bleomicina, pentazosina, carbidopa, síndrome eosinofilia-mialgia secundário ao L-triptofano, síndrome do óleo tóxico, pós-irradiação). Algumas destas doenças são apenas de interesse histórico (síndrome do óleo tóxico, síndrome eosinofilia-mialgia), outras extremamente raras, como as de causa genética. As mais comuns são a fibrose nefrogénica sistémica, a fasceíte eosinofílica, o escleromixedema e o escleredema².

No caso clínico apresentado, foi feito o diagnóstico de escleromixedema. O termo escleromixedema foi usado inicialmente por Gottron em 1953, para descrever uma erupção papular liquenóide generalizada. Em 2001, Rongioletti e Reborna, classificaram o escleromixedema como a forma generalizada do liquen mixedematoso, sendo a mucinose papular o termo usado para descrever a forma localizada dessa doença, com envolvimento localizado e prognóstico mais favorável^{3,4}.

O escleromixedema é uma mucinose cutânea rara, idiopática, cuja prevalência exacta é desconhecida, pela inexistência de estudos epidemiológicos. Estimam-se em cerca de 150 os casos descritos na literatura médica inglesa^{2,4}. Afecta tipicamente indivíduos de meia-idade, entre os 30 e 80 anos, sem predomínio de sexo. A maior série de casos de escleromixedema foi publicada em 1995 da Clínica Mayo, englobando 26 doentes avaliados

entre 1966 e 1990. Nesta série a idade média de início de doença foi 55 anos, com igual distribuição por sexo².

Caracteriza-se por espessamento cutâneo, com formação de pápulas, devido à deposição de glicosaminoglicanos na derme¹.

Clinicamente, dois tipos de lesões cutâneas podem ser encontradas: placas difusas e/ou pápulas. As placas cutâneas são endurecidas, correspondendo ao espessamento cutâneo. São mal delimitadas, podendo ocorrer isoladamente ou coalescer, e localizam-se preferencialmente na face, pescoço, tronco e porção distal das extremidades, de forma simétrica, poupando as palmas das mãos e plantas dos pés, couro cabeludo e mucosas. Na face, as pregas cutâneas tornam-se mais salientes, em especial na fronte, sulco nasolabial e lábio superior, sendo que, a deposição de mucina na região da glabella, condiciona a aparência de «*facies leonina*»^{1,4}.

As lesões são tipicamente não pruriginosas, e a pele tem aspecto brilhante, por vezes hiperpigmentado. Há, geralmente, rarefacção pilosa das sobrancelhas, pêlos axilares e púbicos. Nas mãos há esclerodactilia e o espessamento cutâneo sobre as interfalângicas proximais com uma depressão central tem sido descrito como «*doughnut sign*». O progressivo espessamento e endurecimento cutâneo pode determinar redução da mobilidade articular das mãos e punhos e compromisso da abertura bucal³.

As pápulas podem existir sobre as placas ou isoladamente, correspondendo a deposições mais focalizadas de mucina. São geralmente esbranquiçadas, de 2-3 mm de diâmetro, firmes à palpação, e distribuem-se, na maioria dos casos, linearmente⁴.

Histologicamente, caracteriza-se por uma extensa deposição intersticial de mucina na derme reticular alta e média, identificável com corante Azul de Alcian, associada a aumento da deposição de colagénio, com disposição em bandas, muitas vezes comprimidas pelos depósitos excessivos de mucina. Existe ainda, um marcado aumento do número de fibroblastos fusiformes e um ligeiro infiltrado linfoplasmocítico, perivascular. Os folículos pilosos estão atroficos e as fibras elásticas estão geralmente fragmentadas e em número reduzido^{1,2,5}.

As manifestações sistémicas do escleromixedema são relativamente frequentes e, em alguns casos, potencialmente fatais. A sua etiopatogenia não está bem estabelecida, mas alguns autores suge-

rem que a deposição de mucina em vários órgãos seja o factor causal, devido à identificação de mucina na adventícia de alguns vasos de órgãos atingidos, como o coração e o pulmão. O mecanismo fisiopatológico de base parece, então, residir num aumento da produção de ácido hialurónico e, consequentemente, de mucina por parte dos fibroblastos dos doentes com escleromixedema.

A manifestação extra-cutânea mais frequente é a existência de uma paraproteinémia, em 83% dos casos, sendo o componente monoclonal mais frequentemente encontrado IgG com cadeias leves Lambda. Apenas um pequeno grupo de doentes apresenta cadeias leves Kappa; gamapatia biclonal IgG e IgA ou hipergamaglobulinémia policlonal também foram reportadas. Embora uma plasmocitose medular ligeira possa ser identificada, a progressão para mieloma múltiplo ocorre em apenas 10% dos casos.

Alguns estudos mostraram que o soro de doentes com escleromixedema estimula, *in vitro*, a proliferação dos fibroblastos dérmicos. Inicialmente pensou-se que a proteína monoclonal do soro destes doentes fosse a responsável pela estimulação dos fibroblastos, mas o uso de imunoglobulina purificada destes doentes não reproduziu a mesma estimulação de fibroblastos do que utilizando o soro; além disso, foi também observado que o nível de paraproteína não desceu com o tratamento eficaz, nem parece haver relação dose-dependente entre a quantidade de paraproteína e a clínica. Estes dados, associados ao facto de nem todos os doentes com escleromixedema terem componente proteico monoclonal (17% casos), sugere que outros factores circulantes não paraproteinémicos e/ou uma disfunção intrínseca dos fibroblastos estejam na patogénese da doença^{2,3}.

A disfagia é outra manifestação clínica extra-cutânea muito frequente, ocorrendo em 31,6% dos casos. Geralmente tem início insidioso, podendo ter tradução no estudo da motilidade esofágica, que demonstra dismotilidade, sobretudo proximal.

O envolvimento muscular pode ocorrer em até 27% dos casos, caracterizando-se por fraqueza muscular proximal ou, mais raramente, generalizada, e geralmente ocorre vários meses ou anos após o início das lesões cutâneas.

Se existir envolvimento pulmonar (16,7% dos casos), este manifesta-se quase sempre por dispneia, podendo haver doença pulmonar restritiva ou obstrutiva, por vezes com redução da difusão alveolo-capilar. As manifestações cardíacas in-

cluem doença aterosclerótica e enfarte agudo do miocárdico. Noutros casos reportados, isolados, foram também identificados bloqueio cardíaco e derrame pericárdico^{3,4,5}.

Distúrbios do Sistema Nervoso Central foram descritos em 15% dos doentes, e incluem encefalopatia, trombose cerebral, convulsões e psicose. Outras manifestações como amnésia, vertigem ou disartria também podem ocorrer^{3,6}.

O atingimento articular ocorre em cerca de 10,5% dos casos, podendo incluir artralgias ou poliartrite seronegativa. O síndrome de túnel cárpico ocorre numa minoria de doentes (9,6% dos casos) e deve-se à deposição de mucina no canal cárpico ou ao efeito tóxico directo da mucina no nervo mediano. O fenómeno de Raynaud é raro.

Há casos reportados de resolução espontânea, mas geralmente o curso desta doença é crónico e progressivo, podendo em alguns casos ser fatal, sobretudo se houver envolvimento do sistema nervoso central³.

Até à data não há tratamento ideal para o escleromixedema. As opções terapêuticas actuais foram definidas com base em casos reportados ou pequenas séries de casos³.

A terapêutica com melfalan tem sido o tratamento de escolha, com vários casos reportados de sucesso, mas com significativa toxicidade. Resultados variáveis têm sido apresentados com outros imunossuppressores como a ciclofosfamida e ciclosporina².

Outros 3 casos tratados com altas doses de corticóide mostraram completa resolução das manifestações cutâneas e da paraproteinémia num deles^{8,9}.

Múltiplos casos demonstraram algum benefício com o uso da talidomida, mas a sua teratogenicidade e o risco de neuropatia sensitiva irreversível limitam o seu uso¹⁰.

Em casos resistentes, com atingimento sistémico mais grave, há relatos de casos de sucesso com o uso de transplante autólogo de *stem cells*, por vezes associado a altas doses de melfalan^{11,12}.

Vários grupos têm reportado eficácia do tratamento com imunoglobulina endovenosa (Ig ev), inclusivé em doentes com complicações neurológicas, como demência^{2,13}. Apesar de não haverem ainda relatos com o uso desta terapêutica a longo prazo, os casos publicados sugerem que a Ig ev é não só uma opção de tratamento eficaz, mas também segura².

Outros tratamentos como corticóides tópicos

ou intralesionais, isotretinoína, dermabrasão, PUVA, plasmaferese, entre outros, também foram usados, com resultados variáveis e menos duradouros.

No presente caso clínico, a clínica (tipo e distribuição das lesões cutâneas) associada à histologia característica foram essenciais para o diagnóstico de escleromixedema. As principais características deste caso e que permitiram o diagnóstico diferencial com a esclerose sistémica (ES) foram: o espessamento cutâneo ser superficial, sem atingimento dos planos cutâneos profundos e ser acompanhado de pápulas, a acentuação das pregas do rosto ao contrário da ES em que, aparentemente, há redução das rugas do rosto, a ausência de pilosidade nas áreas afectadas, o atingimento do dorso, a ausência de telanjectasias e calcinose, a ausência do fenómeno de Raynaud, de alterações na capilaroscopia, de padrão imunológico sugestivo de ES, e a histologia demonstrando deposição de mucina.

Outras diferenças permitiram a exclusão de outras doenças escleroderma-*like*. Assim, o diagnóstico de fibrose nefrogénica sistémica (FNS) foi excluído pela ausência de doença renal terminal e pelo atingimento predominante da face, que geralmente é poupada na FNS, e pela histologia, pois na FNS a deposição excessiva de colagénio e mucina atinge os planos mais profundos, musculares.

A fascíte eosinofílica atinge sobretudo os membros, poupando a face, ocasionalmente pode envolver as mãos e pés. De uma forma geral não atinge a epiderme, mas pode estender-se ao tecido celular subcutâneo e à derme adjacente. Com frequência é acompanhada de eosinofilia periférica (que pode não ocorrer, mas há séries que descrevem a sua ocorrência em >80% dos casos) e a histologia evidencia proliferação fibroblástica e infiltrado inflamatório geralmente com linfócitos, histiócitos e eosinófilos na derme, hipoderme, fascia superficial e perimísio. Estas alterações não se observaram no caso clínico apresentado.

O esclerodema ocorre associado a uma das três seguintes condições: diabetes mal controlada, pós infecções, sobretudo faringites estreptocócicas, ou gamapatias monoclonais. Atinge geralmente a face, dorso, o pescoço, mas poupa as extremidades. Histologicamente apresenta deposição de colagénio e mucina, na derme alta e profunda.

Apesar da existência de gamapatia monoclonal e de alterações histológicas compatíveis, o atingimento das extremidades associado às alterações tí-

picas da face, excluíram o diagnóstico de esclerodema.

Os autores, com a apresentação deste caso clínico raro, pretendem realçar as variantes clínicas esclerodermiformes, e a sua abordagem diagnóstica, salientando o valor do estudo histológico para o seu correcto diagnóstico.

Correspondência para

Sara Serra
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra
E-mail: saramserra@hotmail.com

Referências

1. Foti R, Leonardi R, Rondinone R et al. Scleroderma-like disorders. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 331-339.
2. Boin F, Hummers LK. Scleroderma-like Fibrosing Disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 199-220.
3. Georgakis CC, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. *Clinics in Dermatology* 2006; 24: 493-497.
4. Pomann JJ, Rudner EJ. Scleromyxedema revisited. *International Journal of Dermatology* 2003; 42: 31-35.
5. Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of popular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 273-281.
6. Berger JR, Dobbs MR, Terhune MH, Maragos WF. The Neurologic Complications of Scleromyxedema. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 313-319.
7. Heymann WR. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 890-891.
8. Horn KB, Horn MA, Swan J, Singhal S, Guitart J. A complete and durable clinical response to high-dose dexamethasone in a patient with scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: S120-123.
9. Kreuter A, Altmeyer P. High-dose dexamethasone in scleromyxedema: report of 2 additional cases. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 739-740.
10. Caradonna S, Jacobo H. Thalidomide as a Potential Treatment for Scleromyxedema. *Arch Dermatol* 2004; 140: 277-280.
11. Donato ML, Feasel AM, Weber DM et al. Scleromyxedema: role of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107: 463-466.
12. Lacy MQ, Hogan WJ, Gertz MA et al. Successful Treatment of Scleromyxedema With Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1277-1282.
13. Shergill B, Orteu CH, McBride SR et al. Dementia associated with scleromyxoedema reversed by high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2005; 153: 650-652.

CHOREA IN A CHILD WITH
CHURG-STRAUSS SYNDROME

Aline O. Twardowsky,^{*} José A. Paz,^{**} Antonio C. Pastorino^{***}, Cristina M.A. Jacob^{***},
Maria J. Marques-Dias^{**}, Clovis A.A. Silva^{*}

Abstract

Introduction: Churg-Strauss syndrome (CSS) is a systemic granulomatous vasculitis rarely described in children, particularly associated with neurological involvement, exceptionally chorea. To our knowledge there are only 35 children and adolescent patients with CSS described in the literature. During a 25-year period 5283 patients were followed up at the Pediatric Rheumatology Unit of our University Hospital and only one (0.02%) presented CSS.

Case report: A 7-year-old boy suffered from severe asthma, eosinophilia, history of allergy, recurrent non-fixed pulmonary infiltrates, several nodular lesions in both lungs and maxillary sinusitis. Trans-thoracic biopsy of the right lung revealed necrotizing extravascular eosinophilic infiltrates and the diagnosis of CSS was established. During the follow-up he had persistent vasculitis skin lesions and hemichorea. Despite the treatment with immunosuppressive drugs and intravenous immunoglobulin, he died because of pulmonary abscess and sepsis.

Discussion: A rare case of CSS with chorea was reported, reinforcing the possibility of this disease in children with asthma, allergic rhinitis, hypereosinophilia and cutaneous vasculitis.

Keywords: Churg-Strauss syndrome; Chorea; Eosinophilia; Asthma.

Introduction

Churg-Strauss syndrome (CSS) is a rare systemic granulomatous vasculitis of medium and small vessels, characterized by a long history of asthma, chronic allergic rhinitis and hypereosinophilia¹. This disease is very rare in the pediatric population and to our knowledge there are only 35 children and adolescent patients described in the literature²⁻⁴. It is important to note that peripheral neurological involvement occurs in 37% of pediatric CSS, particularly mononeuritis multiplex²⁻⁴. In addition, other neurologic manifestations are infrequently described in children and adult patients^{5,6}.

From January 1983 to December 2008, 5283 patients were followed up at the Pediatric Rheumatology Unit of Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Only one (0.02%) of them fulfilled criteria for CSS according to the American College of Rheumatology (ACR)¹. We described this patient's case, which presented hemichorea and died despite the treatment. The Local Ethical Committee of our University Hospital approved this study.

Case Report

A 10-month-old male infant was born of normal pregnancy and had history of allergy with recurrent wheezing ever since 4 months of age. He gradually developed recurrent infections and respiratory allergy of the upper and lower respiratory tract (chronic maxillary sinusitis, allergic rhinitis, tonsillitis and pneumonia) and progressive obstructive airway symptoms (asthma) that demanded innumerable hospitalizations. The asthma was treated with inhalation of beclomethasone propionate (750 µg daily). No consanguinity was observed, and no family history of asthma and adverse events after vaccination were found. At 6-years-old, he had anorexia, loss of 20% of total body weight, failure

^{*}Division of Rheumatology and Pediatric Rheumatology Unit, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

^{**}Pediatric Neurology Unit, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

^{***}Allergy and Immunology Unit, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.



Figure 1. Chest x-ray showed pulmonary infiltrates in both lungs.

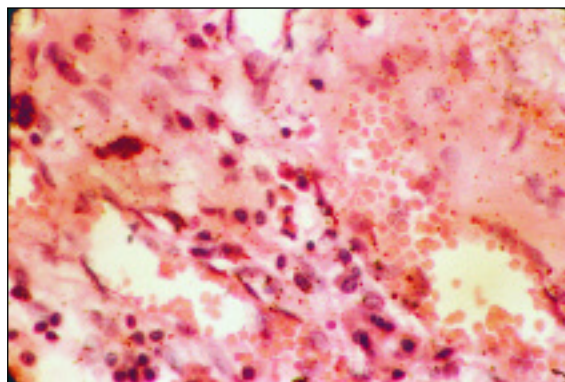


Figure 2. Biopsy of the right lung showing accumulation of extravascular eosinophilic infiltrates.

to thrive, fever, dyspnea and wheezing since 10 months of age. The head circumference was on the percentile 2. The laboratory exams showed hemoglobin of 7.4 g/dL (normochromic and normocytic chronic anemia), white blood cell count of 28.100 cells/mm³ (69% eosinophilia) and platelet count of 350.000 cells/mm³. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was high (54 mm 1st/hour), as C-reactive protein (CRP) levels were 35 mg/dL. The serum complement (C3 and C4), urinalysis, renal and liver function tests were normal. Serum IgE detected by solid phase radioimmunoassay was elevated (2.500 UI/mL) and allergic tests for inhalants and food antigens were not reactive. Serologies were negatives: hepatitis A and B, mononucleosis, toxoplasmosis and rubella. Antinuclear antibodies, antineutrophilic cytoplasmic antibody, anti-double stranded DNA antibody, anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant and rheumatoid factor were all negative. A chest x-ray showed non-fixed pulmonary infiltrates (Figure 1) and a chest computed tomography (CT) revealed several nodular lesions in both lungs. Pulmonary function tests were not performed. Transthoracic biopsy of the right lung revealed necrotizing extravascular eosinophilic infiltrates (Figure 2). Stool examinations for parasites were negative. At that moment, the diagnosis of CSS was established according to 5 of 6 ACR criteria for this disease (asthma, eosinophilia, history of allergy, non-fixed pulmonary infiltrates, maxillary sinusitis and biopsy with extravascular eosinophils)¹. Prednisone (2.0 mg/kg/day) was administered for two weeks, with rapid improvement within one month (ESR 18 mm 1st/hour and CRP 4 mg/dL) and the dosage was progressively decreased to 10 mg/day. At 7-year-old, he was hos-

pitalized with bilateral otitis, acute pneumonia, persistent vasculitis skin lesions (palpable purpura and subcutaneous nodules) in lower limbs, with increased ESR 76 mm 1st/hour and CRP 52 mg/dL. At that time, the patient developed persistent involuntary movements in left upper and lower limbs compatible with hemichorea. The symptoms did not disappear during sleep. Neurologic examination revealed hypotonia, motor impersistence and choreic movements of left upper and lower limbs. This patient did not present any pyramidal sign. Cerebrospinal fluid, electroencephalogram and echocardiography were normal. Antistreptolysin O titers were also normal (200 UI) and throat culture for group A Streptococcal infection was negative. A magnetic resonance imaging (MRI) of the brain revealed bilateral lesions isointense on T1-weighted and hyperintense on FLAIR and T2-weighted at the subcortical white matter and semioval center suggesting gliosis, associated to cortical/subcortical atrophy with non-hypertensive dilatation of the lateral brain ventricles (Figure 3). The patient underwent for three consecutive days intravenous pulse therapy with methylprednisolone (30mg/kg/day) in combination with intravenous cyclophosphamide (500 mg/m²/month) on the third day. These drugs were administered for 3 consecutive months and cutaneous vasculitis improved. However, the choreic movements improved only after one dose of intravenous immunoglobulin (2g/kg) combined with third pulse therapy with methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. At the age of 7 years and 3 months, he was hospitalized in the intensive care unit (ICU) due to pulmonary abscess and sepsis by *Citrobacter freundii*. Despite the precocious use of antibio-

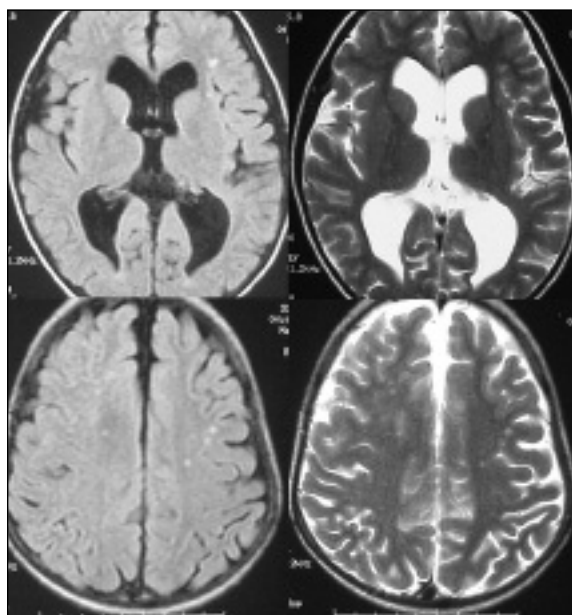


Figure 3. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain revealed on FLAIR and T2-weighted axial resonance imaging, lesion at the subcortical white matter and semioval center suggesting gliosis, associated to cortical/subcortical atrophy with non-hypertensive dilation of the lateral brain ventricles.

tics (vancomycin and ceftazidime) in ICU, he died after two weeks.

Discussion

A rare prevalence of CSS in children was observed in our population of a tertiary Pediatric University Hospital for a period of 25 years. Moreover, this is the first case reporting chorea in a CSS patient fulfilling the ACR criteria.

Primary vasculitis in children and adolescents are rare diseases and can involve the central and peripheral nervous system in the form of mono or polyneuropathies in polyarteritis nodosa⁷, cerebral vascular accident in Takayasu arteritis⁸ and Henoch-Schölein purpura as previously reported in our population⁹.

CSS is a primary vasculitis that has rarely been reported in children and adolescents and only 35 cases were described in the medical literature²⁻⁴. CSS occurred predominantly in girls with a male:female ratio of 1:1.5, mean age at diagnosis 12 years (2-18 years) and clinical manifestations that rarely started before one year of age, as it was

observed in our patient²⁻⁴. A clinical comparison between children and adult patients with CSS showed that pulmonary infiltrates and cardiomyopathy were frequent in children and multiplex mononeuritis and myalgias in adult population².

The usual presentation of this primary vasculitis includes fever, pulmonary infiltrates, sinusitis, skin lesions vasculitis, peripheral eosinophilia (generally higher than 1.500/mm³), elevation of acute phase reactants and hyper-IgE in a child who has had asthma². Histopathologic studies with eosinophilic infiltrates confirm vasculitis¹, as observed in this case.

It should be noted that the neurologic manifestations were reported in 36% of adult patients with CSS, especially multiple mononeuropathy and distal symmetric polyneuropathy. The vasculitis of CSS generally involves the vasa vasorum of the peripheral nerves. Radiculopathies, ischemic optic neuropathy and bilateral trigeminal neuropathy were rarely described in adults with CSS⁵. Neurologic involvement was described in 40% of children with CSS, particularly multiple mononeuropathy (35%) and orbital pseudotumor (3%)²⁻⁴. Interestingly, asthma preceding the onset of neurologic involvement was reported in all the adult patients with a mean duration of 6.7 years⁵. In the pediatric population, the occurrence of asthma before the diagnosis of CSS was evidenced in 91% of the patients, as in our CSS patient²⁻⁴.

Chorea is an extrapyramidal disorder, which can be isolated as observed in our patient, or associated with other neurological signs, such as pyramidal tract dysfunction. The most frequent etiology of acute choreiform movements in children and adolescents is post infectious, named rheumatic fever generally associated with movement improvement during sleep as it was previously described by our group¹⁰. In addition, the association of vasculitis, asthma and eosinophilia was not evidenced in rheumatic fever. Chorea can be also associated with other vasculitis and/or vasculopathy of central nervous system, specially neuro-Behçet's disease, antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus possible due to antineuronal and antiphospholipid antibodies^{11,12}.

In patients with CSS, chorea was described just in a 13-year-old girl with a probable CSS disease based on incomplete ACR criteria (3 out of 6: asthma, eosinophilia and sinus abnormalities). The MRI of the latter patient showed hyperintense in T2 images in globus pallidus and subcortical whi-

te matter⁶, but in ours, the only abnormality disclosed was only subcortical white matter and semioval center lesion and cortical/subcortical atrophy probably related to steroid therapy. The MRI was performed 2 days after the onset of chorea and before the beginning of intravenous cyclophosphamide. The MRI aspects observed herein suggest vasculitis in subcortical white matter.

The treatment of CSS includes high doses of corticosteroids. The use of immunosuppressive drugs and intravenous cyclophosphamide should be restricted to severe cases². Intravenous immunoglobulin was also administered in this patient, as it was previously used for leukocytoclastic vasculitis and giant cells arteritis in our pediatric population⁸⁻⁹. Moreover, intravenous immunoglobulin is a treatment option in patients with CSS with neuropathy¹³. Despite the treatment, this is a serious and life-threatening disease, with a mortality rate of 6/35 (17%) in the pediatric cases reported²⁻⁴. The most frequent causes of mortality in these patients are cardiac failure and intestinal perforation².

In conclusion, we report a rare case of CSS with chorea and we would like to reinforce the importance of the possibility of CSS diagnosis in children with asthma, allergic rhinitis, hypereosinophilia and cutaneous vasculitis.

Acknowledgments

The National Council for the Scientific and Technological Development supported this study – CNPQ (grant 300248/2008-3 to CAAS).

Correspondence to

Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva
Rua Araioses, 152/81 – Vila Madalena
Sao Paulo - SP - Brazil, ZIP – 05442-010
FAX: 00 55 11 3069-8503
Phone: 55 11 3069-8563
E-mail: clovis.silva@icr.usp.br

References

1. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-1100.
2. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. Churg-Strauss Syndrome in Childhood: A Systematic Literature Review and Clinical Comparison with Adult Patients. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 108-115.
3. Lu S, Zhou WY, Zhou W et al. Churg-Strauss syndrome in children: a case evolving in endomyocardialopathy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2008; 10: 625-628.
4. Martínez-Boné Montero E, Picchi Rodríguez F, Mier Palacios M, López Díaz R. Early-onset of Churg-Strauss syndrome. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69: 192-193.
5. Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 337-341.
6. Kok J, Bosseray A, Brion JP, Micoud M, Besson G. Chorea in a child with Churg-Strauss syndrome. *Stroke* 1993; 24: 1263-1264.
7. Kiss MH, Silva CH, Silva CA, Janz LL. Poliarteritis nodosa in childhood: report of 11 cases and association with beta hemolytic streptococcus. *Rev Bras Reumatol* 1998; 38: 373-377.
8. Castellanos AZ, Campos LA, Liphauts BL, Marino JC, Kiss MH, Silva CA. Takayasu's arteritis. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58: 211-216.
9. de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 259-266.
10. Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 264-269.
11. Kuriwaka R, Kunishige M, Nakahira H et al. Neuro-Behçet's disease with chorea after remission of intestinal Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 364-367.
12. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 820-826.
13. Nakamura M, Yabe I, Yaguchi H et al. Clinical characterization and successful treatment of 6 patients with Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 683-687.

MIALGIAS DAS CINTURAS NO IDOSO:
UMA ETIOLOGIA POUCO FREQUENTE

Roque R*, Cravo AR**, Godinho F*, Tavares V*, Gonçalves P*, Canas da Silva J*

Resumo

Descrevemos o caso clínico de uma mulher de 80 anos, caucasiana, com antecedentes pessoais de osteoporose e anemia crónica normocrómica normocítica (N-N) não esclarecida, apresentando quadro de mialgias das cinturas escapular e pélvica com três meses de evolução associado a rigidez matinal superior a 1 hora e artralhas de ritmo inflamatório das pequenas articulações das mãos e pés. Dos exames complementares destacava-se: anemia N-N com Hg 9,8g/dL; VS 44 mm/h; PCR 7 mg/dL. Sendo o quadro sugestivo de Polimialgia Reumática iniciou prednisolona 10 mg/dia com resposta clínica favorável. Ao 4º mês de tratamento surgiram parestesias da mão e pé direitos, polaquiúria e aparecimento de lesões petequiais nos membros inferiores, verificou-se agravamento da anemia, elevação dos parâmetros biológicos de inflamação, início de insuficiência renal com *clearance* creatinina 22 ml/min, proteinúria e eritrocitúria. Realizou biopsia renal que foi compatível com granulomatose de Wegener/polangeite microscópica. As vasculites são doenças raras do idoso e a apresentação clínica é variada. A arterite de células gigantes e a polimialgia reumática são as mais comuns no idoso. Não é frequente uma apresentação Polimialgia-*like* nos casos de granulomatose de Wegener/polangeite microscópica.

Palavras-Chave: Idosos; Polimialgia Reumática; Granulomatose de Wegener; Polangeite Microscópica; Vasculite.

Abstract

We describe the clinical case of 80 years, caucasian woman, with personal history of osteoporosis and

chronic normochromic normocytic anemia (NN). She had a three month history of myalgias of the girdle, stiffness in the morning, exceeding 1 hour, associated with inflammatory arthralgia of the small joints of hands and feet. Complementary exams showed normocytic normochromic anemia with Hg 9.8g/dL; ESR 44 mm/h; CRP 7 mg/dL. Given the profile suggestive of Polymyalgia Rheumatica started prednisolone 10 mg/day with favorable clinical response. Four months after treatment she started paresthesias of right hand and foot, polaquiuria, petequeal lesions in lower limbs and inability to walk; there was worsening of anemia and elevation of the biological parameters of inflammation, beginning of renal insufficiency with creatinine clearance 22 ml/min, proteinuria and eritrocituria. Renal biopsy was compatible with Wegener's granulomatosis/microscopic polyangiitis. Vasculitis is a rare disease of the elderly and its clinical presentation is varied. The arteritis of giant cells and Polymyalgia Rheumatica are more common in the elderly. It is not often Polymyalgia-like presentation in cases of Wegener's granulomatosis/microscopic polyangiitis.

Keywords: Elderly; Polymyalgia Rheumatica; Wegener's Granulomatosis; Microscopic Polyangiitis; Vasculitis.

Introdução

As vasculites são um desafio clínico de diagnóstico e tratamento. O diagnóstico definitivo e precoce é essencial para minimizar as consequências da doença e diminuir a morbilidade e mortalidade.

A arterite de células gigantes e a polimialgia reumática são as formas mais frequentes de vasculite no idoso¹.

A Granulomatose de Wegener (GW) e a Poliangeite microscópica (PAM) são doenças raras com prevalência que varia entre 24 a 157 casos por milhão de habitantes e são mais frequentes nas ida-

*Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

**Unidade de Reumatologia do Hospital de Faro

Tabela I. Avaliação laboratorial antes de iniciar terapêutica com Micofenolato de Mofetil

	Consulta de Reumatologia	Início do Internamento
Hemoglobina	10,3 g/dL	9 g/dL
Leucócitos	11 000	13 920
VS	44	100
PCR	7	19,9
Urina II	Normal	Eritrocitúria
Clearance da creatinina	Normal	22 ml/min
Proteinúria 24h	Negativo	0,73 g/24 h
Ureia	42	65
Creatinina	0,2	1,8
ANA	Negativo	1/320
c-ANCA	Negativo	Positivo

VS – Velocidade de sedimentação

PCR – Proteína C Reactiva

ANA – Anticorpo antinuclear

c-ANCA – Anticorpo anticitoplasmático

des entre os 40 e 60 anos². A GW e a PAM são formas de vasculite sistémica idiopática caracterizadas por inflamação granulomatosa necrotizante, necrose tecidual envolvendo os vasos de pequeno e médio calibre. Estão geralmente associadas com a positividade de ANCA (anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos) na GW (c-ANCA + com PR 3) e na Poliangeite (p-ANCA com MPO) e os níveis elevados destes anticorpos precedem ou coincidem com maior actividade da doença^{3,4}. As manifestações clínicas da GW e da PAM são difíceis de distinguir. Uma apresentação com glomerulonefrite necrotizante segmentar sem depósitos de imuno-complexos (causando glomerulonefrite rapidamente progressiva), artrite, infiltrados pulmonares, púrpura e neuropatia periférica pode ocorrer em ambas^{5,6}.

Caso Clínico

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente do sexo feminino, caucasiana, de 80 anos de idade, com história pessoal de osteoporose e anemia crónica N-N não esclarecida, que referia mialgias das cinturas escapulares e pélvica, com rigidez matinal superior a uma hora e artralgiás das pequenas articulações das mãos e pés de ritmo inflamatório com cerca de 3 meses de evolução. A doente foi observada em consulta de Reumatologia e

objectivamente apresentava diminuição da força muscular dos membros superiores grau 4+, sem artrite, lesões cutâneas ou outras manifestações. Realizou avaliação analítica que revelou (Tabela I) anemia normocítica normocrómica, aumento dos parâmetros biológicos de inflamação, com anticorpos antinucleares e factor reumatóide ausentes no soro, sem outras alterações. A avaliação radiológica das mãos, joelhos e coxofemorais revelou apenas discretas alterações degenerativas, a radiografia torácica apresentava cardiomegália e reforço intersticial bilateral. Fez osteodensitometria que revelou osteoporose (índice T colo do fêmur -2,5 e coluna lombar de -3,7). Foi colocada a hipótese diagnóstica de polimialgia reumática tendo iniciado terapêutica com prednisolona 10 mg/dia, cálcio e vitamina D, ácido alendróico 70 mg/semana, naproxeno 500 mg 12/12h e omeprazol 20mg/dia. Verificou-se resposta clínica favorável durante cerca de 4 meses, altura em que surge com anorexia associada a polaquiúria, lesões cutâneas petequiais nos membros inferiores e agravamento das mialgias das cinturas, artralgiás das mãos e pés, rigidez matinal, parestesias da mão e pé direitos, mantendo diminuição da força muscular dos membros superiores grau 4+ (Figuras 1, 2 e 3). Objectivamente não apresentava artrite. Laboratorialmente verificou-se (Tabela I) agravamento discreto da anemia, discreta leucocitose com neutrofilia, aumento dos parâmetros biológicos inflamatórios, insuficiência renal com sedimento urinário activo (eritrocitúria), proteinúria 0,73g/24h, ANA 1/320 e c-ANCA positivo. A ecografia renal revelou aumento difuso da ecogenecidade parenquimatosa e proeminência piramidal. Realizou TAC toraco-abdomino-pélvico apresentando fibrose pulmonar bilateral com acentuação do padrão vascular a nível hilar e das bases, sem outras alterações de relevo. O electromiograma revelou polineuropatia de predomínio sensitivo moderada. O resultado histológico da biopsia renal demonstrou glomerulonefrite crescêntica necrotizante (11 em 13 glomerulos destruídos) muito sugestiva de granulomatose de Wegener/poliangeíte microscópica. Colocada a hipótese diagnóstica de granulomatose de Wegener/poliangeíte realizou terapêutica com pulsos de metilprednisolona (1 gr e.v./dia) durante 3 dias e iniciou ciclofosfamida oral 75 mg/dia. Devido a náuseas, vômitos e mal-estar geral foi suspensa a ciclofosfamida oral. A doente recusou fazer ciclofosfamida por via e.v. iniciando micofenolato mofetil 1.500 mg/p.o./dia associado a



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.

Prednisolona 25 mg/dia oral, cotrimoxazol (800mg + 160 mg), mantendo cálcio e vitamina D, ácido alendronico, ácido fólico, ferro oral e omeprazol. Cerca de 1 mês após início de terapêutica imunossupressora verificou-se melhoria clínica e laboratorial significativa (Tabela II).

Discussão

De acordo com a literatura, a arterite de células gigantes e a polimialgia reumática são as formas mais frequentes de vasculite no idoso¹ e a granulomatose de Wegener (GW) e a Poliangeíte microscópica (PAM) são raras em doentes acima dos 60 anos². Da revisão de literatura efectuada apenas encontramos descritos dois casos de GW em idosos cuja forma de apresentação foi *polimialgia-like* tal como no caso que descrevemos⁷.

A GW e a PAM são formas de vasculite sistémica idiopática caracterizadas por inflamação granulomatosa necrotizante, necrose tecidular com

envolvimento dos vasos de pequeno e médio calibre. As manifestações clínicas da GW e da PAM são difíceis de distinguir. Uma apresentação com glomerulonefrite necrotizante segmentar sem depósito de imunocomplexos (causando glomerulonefrite rapidamente progressiva), artrite, infiltrados pulmonares, púrpura e neuropatia periférica pode ocorrer em ambas^{5,6,8}. O espectro clínico da GW é muito alargado, variando desde formas indolentes e limitadas até formas rapidamente progressivas com muita gravidade. A forma clássica de apresentação clínica da GW inclui o envolvimento das vias aéreas superiores (sinusite, rinite, nariz em sela turca), pulmões (hemorragia alveolar) e rins. Cerca de 90 % dos doentes têm sintomas das vias aéreas superiores e 80 % desenvolvem patologia renal^{5,6}.

A PAM é muito semelhante à GW, mas geralmente não há envolvimento pulmonar, apesar de poder ocorrer hemorragia alveolar. É frequente os doentes desenvolverem glomerulonefrite e raramente a doença pode ser limitada aos rins. Ao con-

Tabela II. Avaliação laboratorial após terapêutica com Micofenolato de Mofetil

	1 mês após iniciar MFM	3 meses após iniciar MFM
Hemoglobina	9,2	11,2
Leucócitos	7350	5900
VS	36	21
PCR	Negativa	Negativa
Urina II	Sem alterações	Sem alterações
Clearance da creatinina	27,88 ml/min	46,2 ml/min
Proteinúria 24h	0,6 g/24 h	0,3 g/24 h
Ureia	69	45
Creatinina	1,4	0,9
ANA	Negativo	Negativo
c-ANCA	Negativo	Negativo

VS – Velocidade de sedimentação

PCR – Proteína C Reactiva

ANA – Anticorpo antinuclear

c-ANCA – Anticorpo anticitoplasmático

trário da GW não se verifica a formação de granulomas⁹.

O envolvimento renal acontece em cerca de 75% dos casos de GW e PAM. Tal como no caso descrito a glomerulonefrite é uma manifestação importante da vasculite de pequenos vasos (GW/PAM). O envolvimento renal caracteriza-se pela necrose glomerular pauci-imune segmentar e com crescentes associada a ANCA no soro e estão descritas formas cujo envolvimento é limitado ao rim. Manifesta-se como hematúria, proteinúria, insuficiência renal rapidamente progressiva e ANCA (+) em 90 % dos casos^{9,10}. No caso clínico que apresentamos a doente apresentava insuficiência renal com sedimento urinário activo (eritrocitúria).

O diagnóstico é feito com base na clínica, biopsia (renal/nasal/pulmonar) e na presença de ANCA. Estes anticorpos geralmente têm especificidade para enzimas proteinase-3 (PR3) ou mieloperoxidase (MPO) detectados por ELISA em que no método indirecto os primeiros têm um padrão c-ANCA e os segundos p-ANCA. Os ANCA podem ser negativos em particular em casos de doença limitada; os títulos diminuem ou desaparecem quando a doença entra em remissão^{9,10}. No caso clínico descrito a doente apresentava positividade para cANCA, que geralmente estão associados à GW.

Laboratorialmente, nas vasculites, pode ainda ocorrer anemia normocítica normocrômica, leu-

cocitose com neutrofilia, aumento da velocidade de sedimentação e da proteína C reactiva, o que se verificou no nosso caso clínico. O electromiograma relevou envolvimento do sistema nervoso periférico e a restante avaliação imagiológica realizada excluiu outros locais de envolvimento¹¹.

O tratamento da GW e da PAM tem como objectivo a indução da remissão e sua manutenção com a menor toxicidade possível para uma maior sobrevivência¹².

Antes da introdução da ciclofosfamida e dos corticosteróides na terapêutica da GW e da PAM, a mortalidade era de 82%¹³.

Actualmente já existem estudos randomizados e controlados acerca da melhor abordagem de tratamento nestas patologias. Os fármacos mais utilizados são os corticosteróides, ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina (AZA), leflunomida e, recentemente, o micofenolato de mofetil. De acordo com a literatura/ensaio clínico¹⁴ a ciclofosfamida associada aos corticosteróides induzem a remissão em 75 % dos doentes. A sua utilização continuada durante 1 ano diminui as recaídas mas pode apresentar elevada toxicidade. Dependendo da gravidade da doença os regimes terapêuticos actuais utilizam a ciclofosfamida para induzir a remissão durante um curto período de tempo, seguida de um imunossupressor menos tóxico (metotrexato/azatioprina) para manutenção de remissão^{12,14,15}.

Apesar dos novos avanços na terapêutica, a prevenção de recaídas ou o tratamento de casos refractários representam um enorme desafio na GW^{12,15}.

Os autores concluem que uma forma de apresentação «*Polimialgia like*» na Poliangeíte Microscópica e na Granulomatose de Wegener não é frequente. Perante um caso clínico em que se verifique agravamento das queixas e aparecimento de novos sintomas com aumento dos parâmetros inflamatórios e insuficiência renal com sedimento urinário activo devemos sempre pensar em outras formas de vasculite.

Correspondência para

Raquel Martins Roque
Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta
Almada
E-mail: raquelroque@sapo.pt

Referências

1. Langford CA. Vasculitis in the geriatric population. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 177-195

2. Pagnoux C. Wegener's granulomatosis and microscopic polyangitis. *Rev Prat* 2008; 58: 522-532
 3. Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:17-24
 4. Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Prat Rheumatol* 2006; 2:661-670
 5. Kontinen YT, Rotar Z, Pettersson T, Nordstrom D, Bacon P, Petersen J. Roadmap to Vasculitis. *Acta Reum Port* 2006;31:15-36
 6. Saleh A, Stone J. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2005; 19: 209-221
 7. Herrero-Beaumont G, Armas J.B, Amorim R, Shennstone B, Bhalla A, Maddison PJ. Limited forms of Wegener's Granulomatosis presenting as polymyalgia rheumatica. *British Society for Rheumatology*.1991
 8. Savage J, Pollock W, Trevesin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2005;19: 263-276
 9. Savage COS, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ. ABC of arterial and vascular disease. *BMJ* 2000; 320:1325-1328
 10. Mubashir E, Ahmed MM, Hayat S, Latif S, Heldman M, Barney SM. Wegener granulomatosis: a case report and update. *South Med J* 2006; 99:977-988
 11. Lamprecht P, Taband A, Gross W. Clinical and Immunological Aspects of Wegener's Granulomatosis (WG) and other Syndromes Resembling WG. *IMAJ* 2000; 2: 621-626
 12. Langford CA. Wegener's granulomatosis: current and upcoming therapies. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:180-191
 13. Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century- a disease of older patients. *Rheumatology* 2005; 44:495-501
 14. Jayne D. How to induce remission in primary systemic vasculitis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2005; 19: 293-305
 15. Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:25-32
-

XXXVI Congresso Nacional de la SER

**Tarragona, Espanha
16 a 19 de Junho 2010**

XII Fórum de Apoio ao Doente Reumático

**Portugal
8 a 9 de Outubro 2010**

TENOSYNOVITIS AND CARPAL TUNNEL SYNDROME FROM MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS – A RARE MANIFESTATION OF EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS

Marques VB*,Vieira HP*,Alcantara ACC**,Braga FN**,Rocha FA***,Medeiros MC***

Abstract

Tenosynovitis caused by tuberculosis (TB) is a rare presentation of this disease usually reported in immunocompromised patients. We describe a patient diagnosed with TB tenosynovitis of the left upper limb with no history of immunodeficiency. Although appearing in an endemic area the time to diagnosis was 6 years due to the absence of acid-fast stained bacilli in the first cultures despite histopathology showing a granulomatous lesion. Institution of pharmacological treatment and surgical *debridement* led to improvement within one month. The authors emphasize the need for early intervention in order to halt disease progression and avoid sequelae.

Keywords: Tuberculosis; Tenosynovitis; Carpal Tunnel Syndrome; Extrapulmonary Tuberculosis.

Introduction

With almost 2 million deaths yearly, tuberculosis (TB) has the highest death toll among infectious diseases. In developing countries it is the fourth-most important avoidable cause of death¹.

While pulmonary TB is by far the most common clinical presentation of the disease, extra-pulmonary TB currently accounts for 10-20% of cases in immunocompetent and 60% in immunosuppressed patients.² Well-known manifestations of TB in the musculoskeletal system include spondylitis, septic arthritis, osteomyelitis, myositis, bursitis, subcutaneous abscess, and tenosynovitis. The last of these manifestations is rare and may be overlooked as the cause of chronic tenosynovitis.

*Rheumatology Resident

**Rheumatologist

***Associate Professor

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and Rheumatology Division of the Hospital Universitário Walter Cantídio of the Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

We describe a case of chronic tenosynovitis and carpal tunnel syndrome from TB in an adult immunocompetent patient, followed by a review of the literature.

Case Report

In 2002, a previously healthy 60-year-old housewife from a rural area of the northeast of Brazil reported the spontaneous emergence of a node in her left wrist associated to paresthesia in the fourth and fifth ipsilateral fingers. An electroneuromyographic examination of the upper limbs was compatible with carpal tunnel syndrome. Blood tests were normal (blood cell counts, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, antinuclear antibodies, rheumatoid factor, anti-SS-A, anti-DNA, anti-HIV, anti-HVC, VDRL, TSH, and T4). An excisional biopsy of the node revealed chronic granulomatous synovitis. No other procedure was instituted at this time. A year later the node recurred along with two other nodes in the tenar and hypotenar regions of her left hand. A second excisional biopsy showed a dense acid-fast stain (AFS)-negative lymphocyte-, histiocyte- and granulocyte-rich infiltrate and granulomas with multinucleate giant cells. Management was again limited to the surgical excision. In 2004, the lesion recurred and an ultrasound scan of her left wrist revealed another node near the volar flexor tendons. In 2007, an ultrasound scan of her left elbow disclosed expansive lesions involving the flexor tendons and the synovial tendon sheath. In February 2008, the elbow node developed into a fistula with abundant purulent discharge and signs of inflammation in the left forearm. The patient was then admitted to the rheumatology service of the Walter Cantídio University Hospital (Universidade Federal do Ceará, Brasil) in March 2008. Test results included PPD= 7 mm, ESR=26mm; blood cell counts as well as a chest x-ray were normal. The patient reported no other symptoms, no family history of rheumatological disorders and no al-



Figure 1. Wrist prior to treatment. March 2008.

coholism. No changes were observed on the general physical examination except for a node in her left wrist covered by a crusty wound as well as ipsilateral nodes in the tenar and hypotenar regions accompanied by a fistula with purulent discharge and inflammatory signs (Figure 1). An ultrasound scan of the left hand and forearm showed synovial thickening around the flexor tendons. The tendons displayed tumor changes, retinacular bulging, median nerve thickening (cross section 33 mm^2 vs 6 mm^2 in normals) with no effusion. Magnetic resonance imaging revealed signs of chronic tenosynovitis (synovial thickening and sheath liquid) in the flexor tendons with superficial fluid pockets connected to the tendon sheath suggestive of infection, median nerve edema and thickening, associated to signal changes in the lunate and hamate that were attributed to the adjacent inflammatory/infectious process (Figure 2). The lesion in the left wrist was surgically drained and cleaned. Cultures of this material were positive for *Mycobacterium tuberculosis* and *S. aureus*. The patient was started on oxazolidinone plus TB therapy (rifampin, isoniazid and pyrazinamide) leading to improvement of the lesions within one month (Figure 3). She was kept on TB therapy for 6 months and is currently asymptomatic.

Discussion

Musculoskeletal involvement occurs in only 1-15% of all cases of TB³ and in 1-3% of all cases of extrapulmonary TB.

The present case is unusual in that chronic tenosynovitis from TB and carpal tunnel syndrome

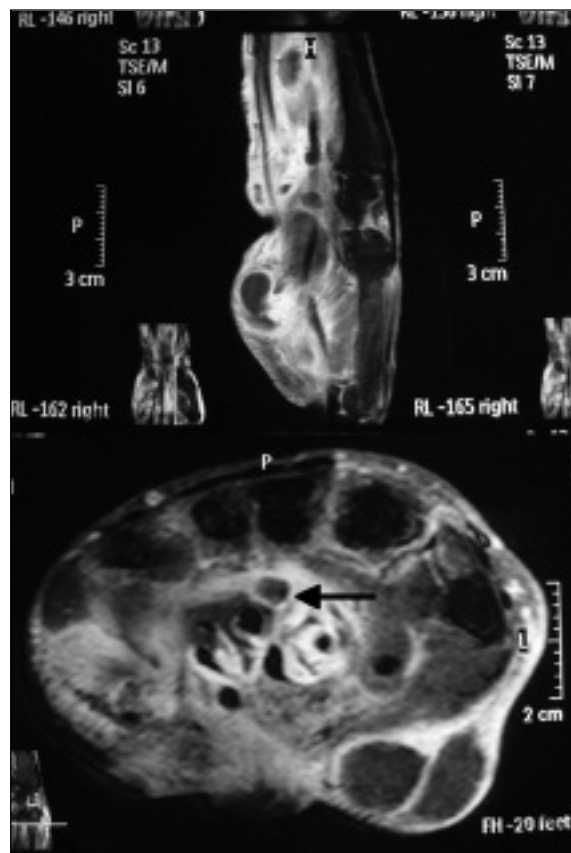


Figure 2. Magnetic resonance image (T2 SPAIR/T1 SPIN post-contrast) of wrist in March 2008, showing synovial thickening, post-contrast enhancement and liquid in the flexor tendon sheath by the carpal tunnel. Median nerve thickening and edema



Figure 3. Wrist following treatment. August 2008.

were observed in an immunocompetent 60-year-old woman with no evidence of pulmonary infection. Diagnosis and start of treatment took 6 years, despite two wrist node biopsies revealing alterations

suggestive of TB. TB is still a very prevalent disease in the northeast of Brazil so that empiric chemotherapy is justified in our hands to patients with a clinical and histological picture clearly compatible with TB after excluding other granulomatous causes. The localized nature of the lesion, the high prevalence of TB and positive culture for *Mycobacterium tuberculosis* led us to virtually exclude other granulomatous causes and start TB treatment.

In developing countries skeletal TB tends to affect children and young adults while tenosynovitis from *Mycobacterium tuberculosis* is predominantly observed in men over 60 years of age. The largest case series of flexor tenosynovitis from *Mycobacterium tuberculosis* with median nerve involvement published so far reported 12 cases followed up for 10 years⁴. Previous reports describing tenosynovitis from TB associated with carpal tunnel syndrome make up a total of 17 cases⁵. The disease may be associated with several factors, including older age, male gender, low income, poor nutrition, history of or exposure to TB, immunosuppression, alcohol abuse, permanence in endemic areas and corticosteroid infiltration⁸. It commonly affects the upper limbs, especially the wrist flexor compartments, and ? for unknown reasons ? most often occurs on the right side. The clinical presentation is usually that of an indolent mass along the tendon associated with pain and restriction of movements, sometimes, as in the present case, with development of carpal tunnel syndrome⁶. The average time to diagnosis of tenosynovitis from TB varies from months to years, but was estimated to be 19 months by Walker in 1968⁷. Laboratory results are generally normal, with the exception of ESR levels which tend to be raised. The vast majority of patients test positive for tuberculin while chest x-rays are normal in 50% of cases^{3,8}. Ultrasound and magnetic resonance imaging may be useful to evaluate lesion extension and severity with visualization of synovial thickening and relatively small effusions. Similar to what happens in other sites, local effusions test negative for AFS bacilli and specific culture may take 8 weeks to reveal bacilli. In the present case M. tuberculosis culture was positive after 4 weeks, indicating high bacilli loads. Typical histopathology shows caseous granulomas surrounded by epithelioid histiocytes and multinucleate giant cells associated to the presence of bacilli. However, in a study on arthritis from TB by Garrido and coworkers, 12% of the patients presented no granulomas and, among the remainder, 27% had non-caseous gra-

nulomas⁹. Those authors suggested that older age was an important variable since 40% of the senior patients were *Mycobacterium tuberculosis*-positive on histopathology while none of the lesions displayed granuloma formation. Tenosynovitis from TB tends to recur locally in over 50% of cases within one year after treatment⁹. The fact that our patient did not recur after more than 1 year of TB treatment suggests that she is cured.

In conclusion, in several aspects the case reported matches descriptions in the literature. The importance of early diagnosis and institution of clinical treatment is warranted since it may prevent functional impairment. In the present of a clinical-histopathological picture compatible with TB in endemic areas empiric therapy should be considered. Patients should be followed for at least 1 year after stopping TB chemotherapy due to the high risk of recurrence.

Acknowledgement

We wish to thank Dr. Marcio Vale Braga for analyzing the NMR.

Correspondence to

Francisco Airton Castro Rocha
R. Dr. Jose Lourenco, 1930
Fortaleza, CE, Brasil – 60115-281
Phone/Fax.: 5585-32446215
E-mail: arocha@ufc.br

References

- Bermejo MC, Clavera I. Epidemiology of tuberculosis. An Sist Sanit Navar 2007; 30: 7-19
- P. Fanlo, G. Tiberio. Extrapulmonary tuberculosis. An Sist Sanit Navar 2007; 30: 143-162
- Hoffman GS, Sentochnik DE. Mycobacterial and fungal infections. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, et al., editors. Textbook of rheumatology. Philadelphia: WB Saunders, 1989 :1586-1591.
- Hassanpour E S, Gousheh J. Mycobacterium tuberculosis – Induced carpal tunnel syndrome: management and follow-up evaluation. J Hand Surg 2006; 31:575-579
- Guanche Garcell H, Cleto Betancourt L, Martinez Quesada C, Gutier Garcia F. Association of carpal tunnel syndrome and tuberculosis. Ann Med Interne (Paris) 2004;21:395-396.
- Waggenspack GA, Amparo EG. Case report 466. Skeletal Radiol 1988;17:133-135.
- Walker G F. Failure of early recognition of skeletal tuberculosis. Br Med J 1968;1:683
- Albornoz MA, Mezgarzede M, Neumann CH et al. Granulomatous tenosynovitis: A rare musculoskeletal manifestation of tuberculosis. Clin Rheumatol 1998; 17:166-169
- Garrido G, Gomez-Reino J, Fernandez-Dapica P et al. Review of peripheral tuberculous arthritis. Semin Arthritis Rheum 1988; 18:142-149

A POSTERIOR INTEROSSEOUS NERVE SYNDROME ASSOCIATED WITH SPONTANEOUS RUPTURE OF THE EXTENSOR POLLICIS LONGUS TENDON

Diogo Casal*, Paula Moniz*, Videira e Castro**, Maria Angélica-Almeida***

Abstract

Posterior interosseous nerve entrapment syndrome and spontaneous rupture of the extensor pollicis longus tendon are rare conditions. The authors describe the bizarre combination of a spontaneous rupture of the extensor pollicis longus tendon in a 82-year-old lady with a posterior interosseous nerve syndrome. As far as the authors know, this is the first description of such an association in the literature. Surgical exploration revealed compression of the posterior interosseous nerve at the proximal portion of the supinator muscle and at Henry's leash. The nerve was freed, and the tendon of the extensor index proprius was transferred to the extensor pollicis longus. Six months after the procedure, the patient had resumed her daily activities, showing a good functional result.

Keywords: Entrapment Neuropathies; Radial Nerve Lesion; Tendon Injuries; Tendon Transfer.

Introduction

Posterior interosseous nerve (PIN) entrapment syndrome is rare, corresponding to less than 0,7% of all upper limb peripheral nerve compression syndromes¹. Annual incidence of this syndrome is estimated to be only around 0,003%². Spontaneous rupture of the extensor pollicis longus (EPL) tendon is even rarer, with only a few cases reported in the literature³. The authors describe the unlikely combination of a spontaneous rupture of the EPL ten-

don in an elderly lady with PIN syndrome. As far as the authors could determine this is the first description of such an association in the literature.

Case Report

A 82-year-old right-handed lady was referred to the Hand Clinic for increasing ill-defined pain and soreness in the dorsum of her left forearm and wrist for the previous three months. She also complained of progressive weakness in the extension of her fingers, during that period. In particular, she mentioned that, around one month previously, when she was holding her grand-child, she felt an intense pain in the dorsum of the radial aspect of the dorsum of her wrist, after which she was unable to actively extend the interphalangeal joint of her left thumb, nor keep it extended after passively putting it in that position. She denied ever having numbness. She didn't have any significant co-morbidities and was only taking non-steroidal anti-inflammatory drugs for the pain.

Physical examination revealed moderate pain during palpation of the proximal forearm at the level of the supinator muscle. Pain was also elicited in that position when the patient was asked to supinate her left forearm against resistance. There was no Tinel sign. Manual muscle testing scores were: abductor pollicis longus: 3; extensor pollicis brevis: 3; EPL: 0; extensor digitorum communis: 3; extensor indicis proprius (EIP): 3; extensor digiti minimi: 4; and extensor carpi ulnaris: 4. Strength of the extensors carpi radialis longus and brevis were 5, as was the strength in the remainder of the forearm and arm muscles. However, she was unable to extend her left thumb at the interphalangeal joint, and showed a reduced power at the metacarpalphalangeal joint (Fig. 1). There seemed to be a lack of continuity of the EPL tendon at the medial border of the snuff box area. There was no sensory disturbance.

*Resident at Department of Plastic and Reconstructive Surgery, São José Hospital

**Chief Consultant at Department of Plastic and Reconstructive Surgery, São José Hospital

***Head of the Department of Plastic and Reconstructive Surgery, São José Hospital, Lisbon, Portugal



Figure 1. Patient's left hand at presentation, when asked to maximally extend her fingers and to abduct her thumb. There was severe limitation in the extension of the interphalangeal and metacarpal-phalangeal joints of the thumb, as well as in thumb's abduction. Extension is possible in the last four digits, but extension strength is severely diminished. The patient is only able to fully extend the third finger by pushing it with the fourth finger, as it is seen in the picture.

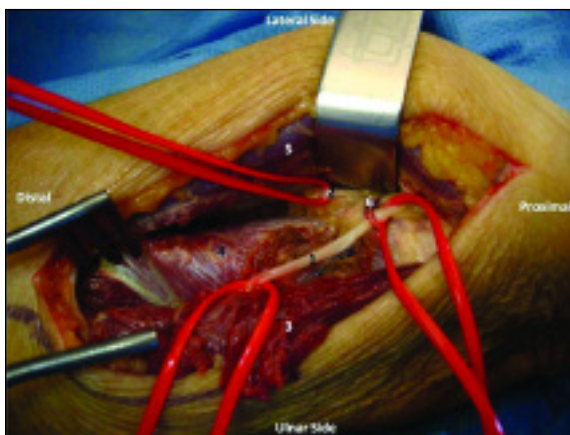


Figure 2. Intraoperative view of the dorsum of the patient's left forearm, after myotomy of the superficial head of the supinator muscle. Henry's leash is seen compressing the posterior interosseous nerve.

1. Posterior Interosseous Nerve; 2. Superficial radial nerve; 3. Superficial head of the supinator muscle; 4. Deep head of the supinator muscle; 5. Brachioradialis muscle; 6. Henry's leash.

Radiographic analysis of the cervical spine, shoulder, arm, forearm, and wrist showed no significant abnormalities. Ultrasonography revealed no masses or other changes affecting the radial or posterior interosseous nerves. However, rupture of the EPL tendon was confirmed ultrasonographically. Electromyographic testing confirmed the presence of PIN palsy of moderate severity.

Upon surgical exploration, the PIN was found to



Figure 3. Intraoperative view of the dorsum of the patient's left hand and wrist. The extensor pollicis longus tendon was found to be disrupted at Lister's tubercle, and the distal end of the ruptured tendon was grossly frayed and adhered to the surrounding tissue. The proximal stump of this tendon wasn't found. 1. Distal stump of the extensor pollicis longus tendon; 2. Extensor indicis proprius tendon.

be compressed at the entrance of the supinator muscle, and also by a pair of recurrent veins that formed the classical leash of Henry (Fig. 2). A true Frohse's arcade wasn't present. A myotomy of the superficial head of the supinator muscle was performed, and the PIN was freed from all compressions. The EPL tendon's distal stump was grossly ragged and adhered to the surrounding tissue (Fig. 3). The proximal stump of the EPL tendon had retracted into the forearm. As the patient had adamantly expressed her intention of not having unaffected tendons used to try to rehabilitate the compromised ones, the EIP tendon was transferred to the distal stump of the EPL, and these two tendons were sutured together using the Pulvertaft technique (Fig. 4). The patient was immobilized in a short-arm cast with the wrist in abduction and extension for 5 weeks. Afterwards, she underwent an intensive physiotherapy program. Six months after the operation, she had no pain, and had regained full thumb motion (Fig. 5). Extension of the remaining fingers returned to normal, with the exception of the EIP, which had been used to restore the EPL function (Fig. 6). She resumed her daily activities with no limitation.



Figure 4. Intraoperative view of the dorsum of the patient's left wrist. The extensor indicis tendon was sectioned at the metacarpal-phalangeal joint and the proximal portion was transferred to the distal stump of the extensor pollicis longus tendon. **1.** Extensor pollicis longus tendon; **2.** Extensor index proprius tendon; **3.** Suture of the extensor pollicis longus and the extensor indicis proprius tendon using the Pulvertaft technique.

Discussion

The differential diagnosis of a patient with pain in the dorsum of the forearm and wrist with weakness in the extensor muscles of the fingers includes posterior interosseous syndrome, extensor tendon rupture or subluxation, neuralgic amyotrophy, cervical radiculopathy, brachial plexopathy, and focal myopathy^{2, 4-7}. However, in our patient, there were no changes in superficial sensibility, and motor impairment was almost confined to extensor digitorum communis, abductor pollicis longus, extensor pollicis brevis, EIP, and more pronouncedly to EPL. Regarding mechanical limitations to finger and thumb extension, the hallmark of extensor tendon subluxation is the ability to maintain but not actively obtain metacarpal-phalangeal extension, whereas tendon rupture is characterized by the inability of both obtaining and maintaining extension, as it was observed in this patient². Taking all these data into consideration, the two most likely diagnoses would be a PIN syndrome and a spontaneous rupture of the EPL tendon. The report made by the patient of a sudden pain in the dorsum of the wrist after which she couldn't actively extend her thumb is, in fact, highly suggestive of a tendon rupture. This hypothesis is further supported by the patient's physical examination in which there seemed to be an interruption of the EPL ten-



Figure 5. Six months postoperatively, the patient showed normal extension across the interphalangeal and metacarpal-phalangeal joints of her left thumb.



Figure 6. Six months postoperatively, the patient showed normal extension of all fingers, including the index finger. She also presented normal thumb abduction.

don at the medial border of the snuff box area.

However, on clinical grounds alone, a partial PIN syndrome in which the EPL muscle was more severely affected couldn't be entirely discarded⁸. In fact, it is well established that the PIN is usually compressed at the level of the supinator muscle, producing the classical presentation of dropped fingers and thumb, with a variable degree of pain in the dorsal and lateral forearm and wrist^{2,9,10}.

However, compression can also occur more distally, producing uneven distribution of weakness in the territory of the PIN, and causing partial PIN syndromes². Typically, when the medial branch of the PIN is involved, weakness of the extensor carpi ulnaris, extensor digiti minimi, and extensor digitorum communis ensues, while when there is entrapment of its lateral branch weakness of the abductor pollicis longus, extensor pollicis brevis, EPL, and EIP is present¹¹. Moreover, even cases of isolated EPL paralysis have been described as very localized forms of PIN palsy⁸.

In our patient, electromyography confirmed the clinical diagnosis of PIN syndrome, and ultrasonography corroborated the rupture of the EPL tendon. These two ancillary tests are often requested in this context: electromyography for establishing the topography and severity of the lesion¹⁰; and ultrasonography as a cheap, non-invasive method for identifying extrinsic causes of nerve entrapment, as ganglions or lipomas¹². Although MRI provides clearer visual discrimination than sonography, it is seldom used^{2,13}.

Spontaneous rupture of the EPL has rarely been reported in the literature³. Various mechanisms have been proposed to account for spontaneous tendon ruptures. Among these are necrosis caused by pressure, crush injury, nutrition impairment, attrition of the tendon on a sharp fragment of bone or callus, attrition on a roughened area of the radius or from nonunion of Lister's tubercle, tenosynovitis from repetitive activities or sports, or a combination of impaired nutrition and attrition of the tendon^{3,14}. In this patient this last mechanism probably played a major role. Interestingly, as far as the authors know, this is the first time a case of spontaneous rupture of the EPL associated with PIN syndrome is reported in the literature.

Usually, in a classical PIN syndrome, a course of conservative therapy, including rest, activity modification, splinting, stretching, nonsteroidal medications, and sometimes steroid injections, would be standard therapy until about three months after the development of complaints^{1,2}. After that period, if functional recovery is absent or symptoms are worsening, most authors would recommend surgery, as motor endplates must be reinnervated within 1 year, if motor function is to be restored¹⁵. However, in this case the indication for surgery was clear, since the patient was already having symptoms for 3 months, and because she had EPL rupture.

For the surgical treatment of EPL rupture there were three options: primary repair, tendon grafting, and tendon transfer³. Primary repair is only possible in early cases^{3,14}. In our patient, as this was not the case, and as the proximal stump of the EPL tendon had retracted proximally, the only possibilities would be tendon grafting or tendon transfer^{3,14}. Given that the patient refused the use of unaffected tendons, a EIP tendon was transferred to the EPL tendon to rehabilitate the function of the last.

Notwithstanding the atypical presentation of this patient and her advanced age, six months after surgery, the therapeutic outcome was satisfactory, and the patient was able to return to her daily activities, with no significant functional impairment. In fact, operative release of the PIN and surgical treatment of EPL rupture are generally successful, being unsuccessful cases usually related to long-lasting clinical syndromes with severe motor deficit^{10,16}. Hence, it is important that every doctor is familiarized with these conditions, so that these diagnoses can be made early and therapy started accordingly.

Correspondence to

Diogo Casal
Rua Luís Pastor de Macedo, N 32, 5 D
1750-159
Lisbon, Portugal
E-mail: diogo_bogalhao@yahoo.co.uk

References

1. Arle JE, Zager EL. Surgical treatment of common entrapment neuropathies in the upper limbs. *Muscle Nerve* 2000;23:1160-1174.
2. Dang AC, Rodner CM. Unusual compression neuropathies of the forearm, part I: radial nerve. *J Hand Surg Am* 2009;34:1906-1914.
3. Kurklu M, Bilgic S, Yurttas Y, Safaz I, Komurcu M. Spontaneous rupture of the extensor pollicis longus tendon due to a small osteophyte. *Acta Reumatol Port* 2009;34:555-556.
4. Rosenbaum R. Disputed radial tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1999;22:960-967.
5. Erdem S, Demirci M, Tan E. Focal myopathy mimicking posterior interosseous nerve syndrome. *Muscle Nerve* 2001;24:969-972.
6. Kaneko K, Taguchi T, Toyoda K, et al. Unilateral drop finger due to cervical spondylosis at the C6/7 intervertebral level. *J Orthop Sci* 2003;8:616-620.
7. Andreisek G, Crook DW, Burg D, Marincek B, Weishaupt D. Peripheral neuropathies of the median, radial, and ulnar nerves: MR imaging features. *Radiographics* 2006;26:1267-1287.
8. Horton TC. Isolated paralysis of the extensor pollicis

- longus muscle: a further variation of posterior interosseous nerve palsy. *J Hand Surg Br* 2000;25:225-226.
9. Suematsu N, Hirayama T. Posterior interosseous nerve palsy. *J Hand Surg Br* 1998;23:104-106.
 10. Fernandez E, Pallini R, Lauretti L, Scogna A, Di Rienzo A. Neurosurgery of the peripheral nervous system: the posterior interosseous nerve syndrome. *Surg Neurol* 1998;49:637-639.
 11. Lubahn JD, Cermak MB. Uncommon nerve compression syndromes of the upper extremity. *J Am Acad Orthop Surg* 1998;6:378-386.
 12. Martinoli C, Bianchi S, Pugliese F, et al. Sonography of entrapment neuropathies in the upper limb (wrist excluded). *J Clin Ultrasound* 2004;32:438-450.
 13. Hashizume H, Nishida K, Nanba Y, Shigeyama Y, Inoue H, Morito Y. Non-traumatic paralysis of the posterior interosseous nerve. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:771-776.
 14. Fujita N, Doita M, Yoshikawa M, Fujioka H, Sha N, Yoshiya S. Spontaneous rupture of the extensor pollicis longus tendon in a professional skier. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005;13:489-491.
 15. Lowe JB, 3rd, Sen SK, Mackinnon SE. Current approach to radial nerve paralysis. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:1099-1113.
 16. Lloyd TW, Tyler MP, Roberts AH. Spontaneous rupture of extensor pollicis longus tendon in a kick boxer. *Br J Sports Med* 1998;32:178-179.

3e Initiative 2010

Cascais, Portugal
8 a 9 de Outubro 2010

VI Jornadas de Reumatologia e Medicina Familiar do Algarve

Vilamoura, Portugal
22 a 23 de Outubro 2010

SÍNDROME CORONÁRIO AGUDO, UMA COMPLICAÇÃO RARA DA TERAPÊUTICA COM IMUNOGLOBULINA HUMANA

Rui Providência*, Jorge Fortuna**, Alexandra Alves Pereira***,
Paula Mota*, A.M. Leitão-Marques*

Resumo

A imunoglobulina humana é cada vez mais utilizada no tratamento de doenças auto-imunes. Embora raras, as complicações tromboembólicas como o síndrome coronário agudo (SCA) são uma realidade, não referida na literatura do nosso país. Os autores apresentam o caso de um doente de 39 anos que desenvolveu um SCA no contexto de tratamento com imunoglobulina humana para uma púrpura trombocitopénica imune. É feita uma breve revisão dos factores de risco e mecanismos causais para esta complicação.

Palavras-Chave: Imunoglobulina Humana; Complicações Tromboembólicas; Enfarte Agudo do Miocárdio; Síndrome Coronário Agudo.

Abstract

Human immunoglobulin is being increasingly used in the treatment of autoimmune diseases. Despite being rare, thromboembolic complications like acute coronary syndrome (ACS) are possible and not reported in our country's literature. The authors present a case report of a 39 years old patient who developed an ACS after treatment of immune thrombocytopenic purpura with human immunoglobulin. A brief review of risk factors and mechanisms of this complication is performed.

Keywords: Human Immunoglobulin; Thromboembolic Complications; Acute Myocardial Infarction; Acute Coronary Syndrome.

Introdução

A imunoglobulina humana é cada vez mais utilizada no tratamento de doenças auto-imunes. Embora raras, as complicações tromboembólicas como o síndrome coronário agudo (SCA) são uma realidade, não estando reportadas na literatura do nosso país.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 39 anos, raça negra, seguido em consulta no nosso hospital desde há 1 ano por hipertensão arterial primária. O estudo realizado durante o tempo de seguimento havia excluído causas de hipertensão arterial secundária. Estava medicado com nifedipina 60mg/dia. No decurso do estudo analítico efectuado foi-lhe detectada trombocitopenia (42.600 plaquetas/ μ L). Salvo por esporádicas gengivorragias ao realizar higiene dentária, não apresentava outras hemorragias visíveis, nem achados relevantes ao exame físico.

Foi realizado medulograma, que revelou a presença de megacariócitos na medula, compatível com destruição periférica de plaquetas. A ecografia abdominal mostrou baço e fígado morfologicamente normais na ausência de outras alterações significativas. Analiticamente apresentava hiper-gamaglobulinémia policlonal, VS de 54mm na 1ª hora, PCR 1,2mg/dL e ausência de alterações nos tempos de coagulação ou níveis séricos de fibrinogénio. Os valores laboratoriais de anticoagulante lúpico, anticorpos anti-cardiolipina e anti-beta₂glicoproteína foram negativos. Apresentava ANA positivos, com título de 1/160, padrão mosqueado e padrão nucleolar. Não apresentava positividade para outros auto-anticorpos pesquisados, nomeadamente anti-Sm e anti-dsDNA. Os marcadores serológicos virais foram negativos para infecção por vírus da hepatite C (VHC) e imunodeficiência hu-

* Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Coimbra

** Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra

*** Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar de Coimbra

mana (VIH), mostrando uma infecção antiga por vírus da hepatite B (VHB). O estudo para a infecção por *Plasmodium* foi negativo.

Perante o diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Imune (PTI), foi iniciada terapêutica com prednisolona 40mg i.d. A reavaliação da contagem plaquetar uma semana após o início desta mostrou diminuição para 16.900 plaquetas/ μ L, motivando internamento no Serviço de Medicina. Cerca de 5 dias mais tarde, os valores haviam descido para 5.600 plaquetas pelo que iniciou nessa data tratamento com imunoglobulina humana 30g/dia (400mg/Kg/dia) durante 5 dias e foi aumentada a dose de prednisolona para 80mg/dia (1mg/Kg/dia).

Teve alta 5 dias após terminar o tratamento com imunoglobulina humana, apresentando contagens plaquetares de 115.000 plaquetas/dL, continuando medicado com nifedipina 60mg i.d., prednisolona 60mg i.d. e ranitidina 300mg.

Um dia mais tarde iniciou episódios de desconforto retroesternal, tipo aperto, em repouso, com duração de 5 a 10 minutos, sem irradiação, sem características pleuríticas, nem factores de alívio. Perante a manutenção das queixas, recorre ao Serviço de Urgência do nosso Hospital apenas após três dias de queixas.

Ao exame objectivo, nomeadamente auscultação cardiopulmonar, não apresentava alterações relevantes, e tinha como valores de frequência cardíaca e tensão arterial 70bpm e 120/80mmHg, respectivamente. Sem edemas periféricos.

Foi realizado electrocardiograma (Figura 1), em ritmo sinusal, mostrando alteração da repolarização da parede inferior (ondas T negativas em dIII e aVF), compatíveis com isquémia inferior e não



Figura 1. ECG realizado no Serviço de Urgência (derivações bipolares), mostrando alterações da repolarização nas derivações inferiores compatíveis com isquémia (ondas T negativas em dIII e aVF).

presentes em exame idêntico realizado 15 dias antes, durante o seu internamento no Serviço de Medicina. Apresentava enzimologia cardíaca positiva (troponina I 1,6ng/ml), não havendo outras alterações a destacar na sua avaliação analítica, salvo pela normalização dos níveis de plaquetas para 332.000/ μ L. O esfregaço de sangue periférico mostrou a presença de *rouleaux* e plaquetas gigantes.

Foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos e iniciada terapêutica padrão para síndrome coronário agudo sem supradesnívelamento de ST: dupla anti-agregação com ácido acetilsalicílico e clopidogrel, enoxaparina, nitratos endovenosos, carvediol, perindopril e pravastatina.

Realizou ecocardiograma transtorácico nas primeiras 24 horas de internamento, que mostrou cavidades cardíacas de dimensões normais, ausência de derrame pericárdico ou disfunção valvular e boa função sistólica do ventrículo esquerdo, sem alterações da cinética segmentar.

Apresentou evolução estável, sem repetição do quadro clínico e mostrando decréscimo gradual dos valores de troponina, pelo que foi utilizada uma estratificação de baixo-risco, com avaliação não invasiva de isquémia indutível. Foi então realizada prova de esforço em tapete ao 4º dia de internamento, sob protocolo de Bruce modificado, que foi interrompida aos 12 minutos por fadiga e angor, com atingimento de 93,3% da frequência cardíaca teórica máxima, boa capacidade funcional (9 METs – unidade de equivalentes metabólicos) e agravamento das alterações da repolarização inferiores e laterais, com infradesnívelamento de ST de 2mm. As queixas e alterações electrocardiográficas cederam prontamente após interrupção da prova e não houve alteração na progressão descendente da curva enzimática.

Realizou cateterismo cardíaco (Figura 2) passados 3 dias, cerca de uma semana após a admissão (e 10 dias após ter concluído a terapêutica com imunoglobulina humana). Este mostrou ventrículo esquerdo de normais dimensões, com boa função e coronárias sem lesões significativas.

Apresentou boa evolução durante o resto do internamento, não tendo repetido queixas de angor. Teve alta medicado com nifedipina 60mg i.d., ranitidina 150mg i.d., fluvastatina 80mg i.d., ácido acetilsalicílico 100mg i.d., clopidogrel 75mg i.d., perindopril 4mg i.d. e carvedilol 3,125mg 2 i.d.

Presentemente, passados 5 anos o doente não voltou a apresentar queixas do foro cardiológico, nomeadamente recorrência de angor e realizou

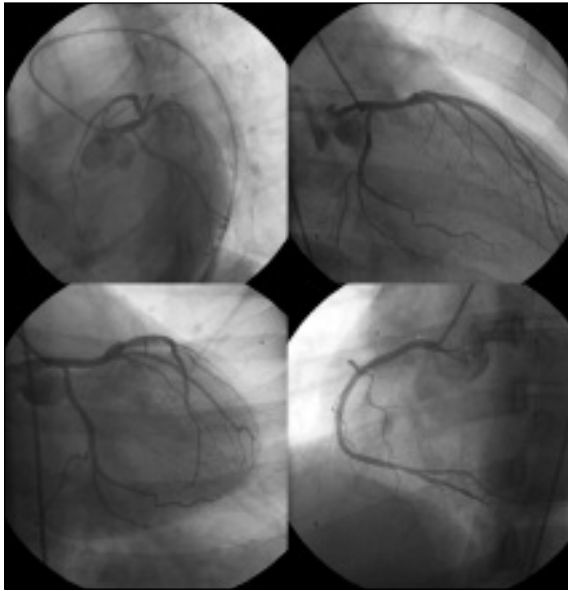


Figura 2. Coronariografia realizada 10 dias após o término da administração de imunoglobulina humana, mostrando coronárias normais.

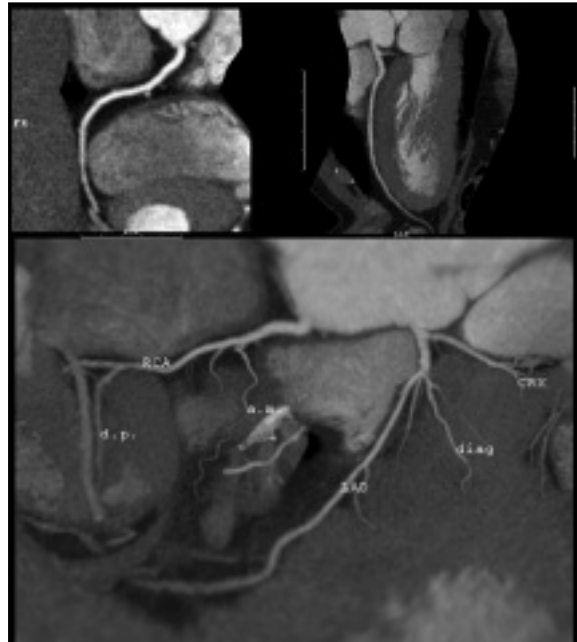


Figura 3. Imagens de AngioTC cardíaca realizadas 5 anos após o síndrome coronário agudo mostrando ausência de doença coronária significativa.

AngioTC Cardíaca (Figura 3), com *score* de cálcio de 8,7, correspondente a evidência de doença coronária mínima, mostrando, como anos antes, ausência de lesões coronárias significativas.

Ao longo deste período, tem sido seguido na consulta de doenças auto-imunes. Realizou determinações analíticas seriadas de anticoagulante lúpico, anticorpos anti-cardiolipina e anti-beta₂-glicoproteína, que foram sempre negativas, assim como hemogramas seriados não voltaram a demonstrar a presença de trombocitopenia. Até ao momento, não preenche critérios para lúpus eritematoso sistémico ou qualquer outra doença do tecido conjuntivo. Foi realizado o estudo de trombofilia, não tendo sido detectadas alterações nos factores de risco pesquisados (mutações do factor V de Leyden, protrombina G20210A, metiltetrahidrofolato redutase C667T, ou níveis séricos de proteína C e S, ou anti-trombina e homocisteinémia).

Revisão da Literatura

Embora a imunoglobulina humana (IGH) seja cada vez mais usada no tratamento de doenças auto-imunes como a púrpura trombocitopénica imune, anemias hemolíticas, doença de Kawasaki e outras doenças neuroimunológicas, a descrição de

complicações graves mantém-se rara, correspondendo a menos de 3 a 5% das utilizações. Outras complicações possíveis, embora raras e graves são: reacções anafiláticas (nomeadamente em doentes com défice selectivo de IgA), necrose tubular renal e meningite asséptica. Os efeitos secundários mais frequentes e que ocorrem em cerca de 10% dos doentes são febre, mialgias e cefaleias¹.

As complicações tromboembólicas associadas ao tratamento com IGH foram inicialmente descritas no longínquo ano de 1986 em casos de púrpura trombocitopénica idiopática², sendo que nessa série de 4 doentes com idades entre os 62 e 87 anos dois desenvolveram EAM, com a morte como evento final em 3 casos. Havia em 2005 cerca de 20 casos publicados de EAM devido a iatrogenia por imunoglobulina endovenosa – IGEV³. Outro tipo de eventos trombóticos frequentemente descritos são os acidentes vasculares cerebrais, tromboembolias pulmonares e tromboes venosas profundas.

Paran *et al.* em 2006 fizeram uma revisão de 65 casos referidos na literatura, tendo constatado que existia uma predilecção pelos leitos arteriais (51 doentes com trombose arterial e 2 doentes com arterial simultaneamente a venosa)⁴. Nesta série é estimada uma incidência de 0,15 a 1,2% de even-

tos trombóticos por cada curso de tratamento. Apesar disso, é colocada a hipótese de estes subestimarem a verdadeira incidência do problema, uma vez que muitos casos não serão reportados.

Numa série de 9 doentes com EAM associado a tratamento com IGH foi efectuada uma caracterização dos factores predisponentes para esta complicação: estes doentes apresentavam por norma factores de risco cardiovascular prévios e, salvo raras excepções, estavam na 7ª ou 8ª década de vida. Nesta série foram utilizadas altas doses de IGEV (acima dos 40g/dia por períodos de 3 a 5 dias). De destacar a próxima relação temporal entre o tratamento com IGH e o desenvolvimento da complicação trombótica, verificando-se que na maioria o EAM ocorre nos primeiros 10 dias após o tratamento e doentes que realizam múltiplos ciclos de tratamento, este tipo de complicação ocorre tendencialmente nos primeiros ciclos. A mortalidade nesta série foi elevada, com 4 doentes no total de 9 a falecerem¹.

São raros os casos em jovens, sendo porém o desfecho frequentemente fatal, como num caso recentemente publicado que descreve trombose jugular bilateral numa adolescente tratada com IGEV por PTI⁵.

Existem na literatura vários mecanismos causais propostos para esta associação patológica entre a terapêutica com IGH e fenómenos trombóticos:

- Aumento da viscosidade sanguínea (passando de valores normais de 1,2 a 1,7 centipoise, para valores até 2,9 centipoise) com formação de *rouleaux* e aumento da interacção molecular de IgG com proteínas plasmáticas⁶ e dos níveis de fibrinogénio⁷. Estes efeitos parecem ser dose-dependentes, ocorrendo maioritariamente em indivíduos com predisposição, como os idosos e doentes com doença aterosclerótica cardio ou cerebrovascular prévia.
- Indução da activação plaquetar e do complemento.
- Indução de produção de citocinas vasoconstritoras, levando a vasospasmo arterial^{8,9}.

Discussão

Os autores apresentam um caso de síndrome coronário agudo, secundário a terapêutica com IGH num doente com PTI, uma situação extremamente rara, que pelo que foi constatado na literatura,

não se encontra previamente descrita no nosso país.

Este caso apresenta particularidades interessantes: trata-se de um doente jovem e sem doença coronária concomitante. Relativamente à idade do doente e ausência de doença coronária, há que salientar que embora este tipo de complicações seja mais frequente em idades avançadas e em doentes com doença coronária aterosclerótica, existem relatos esporádicos de doentes com este tipo de complicação em contexto semelhante ao que descrevemos^{1,10}. Reforçamos ainda que a ausência de doença coronária significativa foi demonstrada por cateterismo e cerca de 5 anos mais tarde por angio TC cardíaca. Comparativamente aos outros casos de complicação tromboembólica descritos na literatura, é interessante ainda destacar, que a dose que utilizámos neste paciente (30g/dia) foi inferior aos 40 a 50g/dia reportados¹. Relativamente ao facto de se tratar de um doente de raça negra, não existem até ao momento dados que apontem o factor étnico como predisponente para este tipo de complicações.

Face a isto, parece-nos assim ter sido um fenómeno puramente trombótico num doente jovem, sem substrato aterosclerótico, mas com algum tipo de predisposição (eventualmente genética) que não conseguimos detectar, mas também não se encontra descrita, para este tipo de reacção adversa.

Importa pois reter, que devemos estar atentos para este tipo de complicações ao utilizar IGH em doentes propensos a desenvolver este tipo de complicação, ou seja, com factores de risco vascular previamente conhecidos (como no caso deste jovem hipertenso), história de eventos isquémicos ou tromboembólicos prévios, idade avançada ou estados de hiperviscosidade ou protrombóticos.

Face ao risco de complicações tromboembólicas ao realizar terapêutica com IGH, devemos seleccionar os doentes respeitando as suas indicações, iniciar a administração em doses baixas com aumento progressivo da dose e taxa de infusão e realizar uma boa hidratação (previamente e durante a infusão). Não existem para já indicações para realização de terapêutica anti-agregante ou anticoagulante profilática em doentes de risco e que não apresentem contra-indicação para a mesma. O doseamento prévio de imunoglobulinas (nomeadamente IgA), marcadores de VHB e VHC, crioglobulinas e factor reumatóide, assim como a monitorização de função estão preconizados na literatura de forma a minimizar outros riscos¹¹.

Correspondência para

Rui André da Providência
Couraça de Lisboa nº22
3000-434 Coimbra
Portugal
E-mail: rui_providencia@yahoo.com

Referências

1. Elkayam O, Paran D, Milo R et. al. Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. *Ann Rheum Dis* 2000;59:77-80
2. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;2:217-218
3. Stenton SB, Dalen D, Wilbur K. Myocardial infarction associated with intravenous immune globulin. *Ann Pharmacother* 2005; 39:2114-2118
4. Paran D, Herishanu Y, Alkayam O, Shopin L, Bem-Ami R. Venous and Arterial Thrombosis Following Administration of Intravenous Immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:313-318
5. Tam PY, Richardson M, Grewal S. Fatal case of bilateral internal jugular vein thrombosis following IVIg infusion in an adolescent girl treated for ITP. *Am J Hematol* 2008;83:323-325
6. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994; 44:223-226
7. Lee Y, Shin JU, Lee J et. al. A Case of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism after Intravenous Immunoglobulin Therapy. *J Korean Med Sci* 2007;22:758-761
8. Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during high-dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of the relevant literature. *Ann Hematol* 2004; 83:661-665
9. Emerson GG, Herndon CN, Sreih AG. Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients. *Pharmacotherapy* 2002;22: 1638-1641
10. Rosenbaum JT. Myocardial Infarction as a Complication of Immunoglobulin Therapy. *Arthritis Rheum* 1997;40:1732-1733
11. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1238-1239.

XXXI Curso de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Coimbra, Portugal
22 a 23 de Outubro 2010

XVII Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia

Lisboa, Portugal
9 a 10 de Dezembro 2010

PORTUGUESE GUIDELINES FOR THE USE OF BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS – MARCH 2010 UPDATE

João Eurico Fonseca, Helena Canhão, Paulo Reis, Maria José Santos, Jaime Branco, Alberto Quintal, Armando Malcata, Domingos Araújo, Francisco Ventura, Guilherme Figueiredo, José Canas da Silva, José Vaz Pato, Mário Viana de Queiroz, Rui André Santos, Adriano José Moreira Neto, Alves de Matos, Ana Rodrigues, Ana Filipa Mourão, Ana Sofia Roxo Ribeiro, Ana Rita Cravo, Anabela Barcelos, Anabela Cardoso, António Vilar, Arecili Braña, Augusto Faustino, Candida Silva, Fátima Godinho, Inês Cunha, José António Costa, José António Melo Gomes, José António Araújo Pinto, JA Pereira da Silva, Luís Cunha Miranda, Luís Inês, Luís Maurício Santos, Margarida Cruz, Maria João Salvador, Maria Júlia Ferreira, Maria Rial, Miguel Bernardes, Mónica Bogas, Paula Araújo, Pedro Machado, Patrícia Pinto, Rui Gomes de Melo, Sara Cortes, Sérgio Alcino, Susana Capela

Resumo

Os autores apresentam a actualização dos Consensos sobre a utilização de terapêuticas biológicas 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 convencional modificador da doença ou associação terapêutica. Está previsto também o início de terapêutica biológica em doentes que, sob terapêuticas convencionais, apresentem um DAS28 entre 2,6 e 3,2 e tenham uma significativa degradação funcional ou radiológica. O objectivo terapêutico deverá ser atingir a remissão ou, pelo menos, uma baixa actividade da doença traduzida por um DAS28 inferior a 3,2, sem degradação funcional ou radiológica significativa.

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 apresentarem uma redução do DAS28 superior a 1,2. Nos doentes considerados não respondedores o Reumatologista assistente poderá optar por mudar para outro agente biológico (antagonista do factor de necrose tumoral, abatacept, rituximab ou tocilizumab).

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide; Terapêutica Biológica; Anti-TNF; Rituximab; Abatacept; Tocilizumab.

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 agents are discussed as well as the contraindications and procedures in the case of non-responders. Biological treatment should be considered 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, after 6 months of other conventional disease modifying drug or combination therapy. A DAS 28 score between 2.6 and 3.2 with a significant functional or radiological deterioration under treatment with conventional regimens could also constitute an indication for biological treatment.

The treatment goal should be remission or, if that is not achievable, at least a low disease activity, characterized by a DAS28 lower than 3.2, without significant functional or radiological worsening. The response criteria, at the end of the first 3 months of treatment, are a decrease of 0.6 in the DAS28 score. After 6 months of treatment response criteria is defined as a decrease of more than 1.2 in the DAS28 score. Non-responders, in accordance to the Rheumatologist's clinical opinion, should try a switch to another biological agent (tumour necrosis factor antagonist, abatacept, rituximab or tocilizumab).

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Biological Therapies; Anti-TNF; Rituximab; Abatacept; Tocilizumab.

Introduction

In 2003, the Rheumatoid Arthritis Study Group (GEAR – Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide) of the Portuguese Society of Rheumatology (SPR – Sociedade Portuguesa de Reumatologia) published the first version of the guidelines for the use of biological therapies in rheumatoid arthritis (RA) in Acta Reumatológica Portuguesa (ARP)¹. With the publication of new evidence on the use of these treatments and an increased experience on their use, it was mandatory to revise and update these guidelines.

The monitoring of RA patients in Portugal is performed according to a national protocol of follow-up. The adopted model is based on the systematic use of a RA patient follow-up form, which includes a core set of variables, approved by the GEAR as well as by all national Rheumatology Department Directors. This follow-up protocol includes the data proposed initially in 2001 and reviewed in 2007². This protocol has been included now in a national registry of RA patients (RegistAR) and in a national registry of RA patients treated with biologics (BioRePortAR), which constitute an electronic clinical chart integrated with a database.

The criteria used in these guidelines are based on the standardized use of validated assessment tools: the disease activity score 28 (DAS 28)^{3,4}, the health assessment questionnaire (HAQ)⁵ and the radiology assessment of Sharp score modified by van der Heijde (SvdH)⁶. Although these recommendations contain some original concepts, their general structure follows the pattern of other international recommendations⁷.

Guidelines for the use of biological therapies in RA patients

The guidelines intend to propose national recommendations, approved by SPR members, for the use of biological therapies in RA. The guidelines' aims are:

- To improve the quality of clinical practice in the field of Rheumatology;
- To guarantee a rational use of biological therapies approved for use in RA patients with inadequate response to conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (infliximab and anakinra in association with methotrexate (MTX), adalimumab, etanercept and tocilizumab in association with MTX or in monotherapy) or that are inadequate responders to TNF blockers (rituximab and abatacept, in association with MTX, tocilizumab in association with MTX or in monotherapy. (Table I)

Table I. Biological therapies approved for Rheumatoid Arthritis. DMARDs – Disease modifying anti-rheumatic drugs.

	Inadequate response to conventional DMARDs	Inadequate response to TNF blockers
In association with MTX	adalimumab anakinra etanercept infliximab tocilizumab	abatacept rituximab tocilizumab
In monotherapy	adalimumab etanercept tocilizumab	tocilizumab

Selection of patients for treatment with biological agents

Patients who fail or have an inadequate response to conventional disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are eligible for treatment with biological therapies. «Inadequate response or treatment failure» is defined when a patient, treated with conventional DMARDs over a period of time deemed adequate in these guidelines, present one of the following situations:

- DAS > 3.2 or
- 2.6 < DAS < 3.2 and worsening of HAQ>0.22 (6/6M)⁸ or worsening x-ray scores: Larsen>6/ /SvdH >5 (12/12M)⁹

All patients selected for treatment with biological therapies should be included in the BioRePortAR.

Criteria for introduction of biological agents

1. Biological agents are recommended for patients with an inadequate response to MTX used in a stable dose of at least 20 mg/week (orally or parenterally), for at least 3 months.
2. In case of intolerance, toxicity or refusal (signed statement) to take MTX, the patient may be considered eligible for treatment with a biological agent if there is an inadequate response (according to the above provided definition) after a period of at least 6 months of treatment with a stable dose of another conventional DMARD or an association of conventional DMARDs. In these circumstances, the patient will be eligible for treatment with biological therapies that do not require simultaneous use of MTX.

Treatment Objective

DAS28 < 2.6 or, if that is not achievable, 2.6 < DAS28 < 3.2 in two successive assessments without significative worsening of the HAQ score assessed each 6 months and/or x-ray progression evaluated every 12 months.

Criteria for maintenance of biological therapy

1. The first decision is taken 3 months after the introduction of biological therapy, supported by the opinion of the Rheumatologist:
 - Maintenance of biological treatment if responder, e. g., if there is an improvement of at least 0.6 in the DAS28 score.
2. Subsequent decision after 6 months of treatment with biological therapy, supported by the opinion of the Rheumatologist:
 - Maintenance of biological treatment if there is an improvement of at least 1.2 in the DAS28 score.

Procedure in case of inadequate response to a biological agent

If the patient fails or has an incomplete response to a first-line biological treatment the Rheumatologist, according to the current evidence, may proceed to switch to a second biological agent: TNF antagonist, abatacept, rituximab or tocilizumab.

Tuberculosis screening before introduction of biological therapies

The Portuguese Society of Rheumatology (SPR) and the Portuguese Society of Pneumology

(SPP – Sociedade Portuguesa de Pneumologia) have developed recommendations on the diagnosis and treatment of latent tuberculosis (LTB) and active tuberculosis (ATB) in patients with inflammatory joint diseases (IJD), namely rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, treated with TNF antagonists.¹⁰ With the current knowledge and state of evidence, these guidelines should be applied to the other biological therapies available.

The Portuguese Society of Rheumatology (SPR) and the Portuguese Society of Pulmonology (SPP – Sociedade Portuguesa de Pneumologia) have developed recommendations on the diagnosis and treatment of latent tuberculosis (LTB) and active tuberculosis (ATB) in patients with inflammatory joint diseases (IJD), namely rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, treated with TNF antagonists, which are periodically updated and available at the SPR, SPP and Direcção-Geral da Saúde websites.

With the current knowledge and state of evidence, these guidelines should be applied to the other biological therapies available.

«Absolute» contraindications

- Active infection;
- Concurrent administration of live vaccines;
- Recent history (<5 years) of malignancy (except in the case of basal cell cancer);
- Congestive heart failure (NYHA class III-IV);
- History of demyelinating disease.

Pregnancy

1. Biological therapy should not be started in pregnant or breastfeeding women.
2. If pregnancy occurs under treatment, biological therapy should be stopped.

Criteria for temporary suspension/postponement of introduction

1. Active infection
2. Recurrent infection or high risk for infections
3. Major surgery planned

Correspondence to

João Eurico Fonseca
Rheumatology Research Unit
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa
Tel: +351-969049532, Fax: +351-217999412,
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

References

1. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. *Acta Reumatol Port* 2003; 187-9.
2. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide (PMAR). Revisão de Dezembro de 2007. *Acta Reum Port* 2007; 31:367-374.
3. 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.
4. 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.
5. Fries J F, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-145.
6. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-263.
7. D E Furst, F C Breedveld, J R Kalden, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor a (TNFa) 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.
8. Bruce B, Fries J F The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:20-26.
9. 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.
10. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors – March 2008 update. *Acta Reumatol Port* 2008; 33:77-85.

PORTUGUESE GUIDELINES FOR THE USE OF BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS – MARCH 2010 UPDATE

João Eurico Fonseca, Helena Canhão, Paulo Reis, Maria José Santos, Jaime Branco, Alberto Quintal, Armando Malcata, Domingos Araújo, Francisco Ventura, Guilherme Figueiredo, José Canas da Silva, José Vaz Pato, Mário Viana de Queiroz, Rui André Santos, Adriano José Moreira Neto, Alves de Matos, Ana Rodrigues, Ana Filipa Mourão, Ana Sofia Roxo Ribeiro, Ana Rita Cravo, Anabela Barcelos, Anabela Cardoso, António Vilar, Arecili Braña, Augusto Faustino, Candida Silva, Fátima Godinho, Inês Cunha, José António Costa, José António Melo Gomes, José António Araújo Pinto, JA Pereira da Silva, Luís Cunha Miranda, Luís Inês, Luís Maurício Santos, Margarida Cruz, Maria João Salvador, Maria Júlia Ferreira, Maria Rial, Miguel Bernardes, Mónica Bogas, Paula Araújo, Pedro Machado, Patrícia Pinto, Rui Gomes de Melo, Sara Cortes, Sérgio Alcino, Susana Capela

Resumo

Os autores apresentam a actualização dos Consensos sobre a utilização de terapêuticas biológicas 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 convencional modificador da doença ou associação terapêutica. Está previsto também o início de terapêutica biológica em doentes que, sob terapêuticas convencionais, apresentem um DAS28 entre 2,6 e 3,2 e tenham uma significativa degradação funcional ou radiológica. O objectivo terapêutico deverá ser atingir a remissão ou, pelo menos, uma baixa actividade da doença traduzida por um DAS28 inferior a 3,2, sem degradação funcional ou radiológica significativa.

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 apresentarem uma redução do DAS28 superior a 1,2. Nos doentes considerados não respondedores o Reumatologista assistente poderá optar por mudar para outro agente biológico (antagonista do factor de necrose tumoral, abatacept, rituximab ou tocilizumab).

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide; Terapêutica Biológica; Anti-TNF; Rituximab; Abatacept; Tocilizumab.

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 agents are discussed as well as the contraindications and procedures in the case of non-responders. Biological treatment should be considered 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, after 6 months of other conventional disease modifying drug or combination therapy. A DAS 28 score between 2.6 and 3.2 with a significant functional or radiological deterioration under treatment with conventional regimens could also constitute an indication for biological treatment.

The treatment goal should be remission or, if that is not achievable, at least a low disease activity, characterized by a DAS28 lower than 3.2, without significant functional or radiological worsening. The response criteria, at the end of the first 3 months of treatment, are a decrease of 0.6 in the DAS28 score. After 6 months of treatment response criteria is defined as a decrease of more than 1.2 in the DAS28 score. Non-responders, in accordance to the Rheumatologist's clinical opinion, should try a switch to another biological agent (tumour necrosis factor antagonist, abatacept, rituximab or tocilizumab).

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Biological Therapies; Anti-TNF; Rituximab; Abatacept; Tocilizumab.

Introduction

In 2003, the Rheumatoid Arthritis Study Group (GEAR – Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide) of the Portuguese Society of Rheumatology (SPR – Sociedade Portuguesa de Reumatologia) published the first version of the guidelines for the use of biological therapies in rheumatoid arthritis (RA) in Acta Reumatológica Portuguesa (ARP)¹. With the publication of new evidence on the use of these treatments and an increased experience on their use, it was mandatory to revise and update these guidelines.

The monitoring of RA patients in Portugal is performed according to a national protocol of follow-up. The adopted model is based on the systematic use of a RA patient follow-up form, which includes a core set of variables, approved by the GEAR as well as by all national Rheumatology Department Directors. This follow-up protocol includes the data proposed initially in 2001 and reviewed in 2007². This protocol has been included now in a national registry of RA patients (RegistAR) and in a national registry of RA patients treated with biologics (BioRePortAR), which constitute an electronic clinical chart integrated with a database.

The criteria used in these guidelines are based on the standardized use of validated assessment tools: the disease activity score 28 (DAS 28)^{3,4}, the health assessment questionnaire (HAQ)⁵ and the radiology assessment of Sharp score modified by van der Heijde (SvdH)⁶. Although these recommendations contain some original concepts, their general structure follows the pattern of other international recommendations⁷.

Guidelines for the use of biological therapies in RA patients

The guidelines intend to propose national recommendations, approved by SPR members, for the use of biological therapies in RA. The guidelines' aims are:

- To improve the quality of clinical practice in the field of Rheumatology;
- To guarantee a rational use of biological therapies approved for use in RA patients with inadequate response to conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (infliximab and anakinra in association with methotrexate (MTX), adalimumab, etanercept and tocilizumab in association with MTX or in monotherapy) or that are inadequate responders to TNF blockers (rituximab and abatacept, in association with MTX, tocilizumab in association with MTX or in monotherapy. (Table I)

Table I. Biological therapies approved for Rheumatoid Arthritis. DMARDs – Disease modifying anti-rheumatic drugs.

	Inadequate response to conventional DMARDs	Inadequate response to TNF blockers
In association with MTX	adalimumab anakinra etanercept infliximab tocilizumab	abatacept rituximab tocilizumab
In monotherapy	adalimumab etanercept tocilizumab	tocilizumab

Selection of patients for treatment with biological agents

Patients who fail or have an inadequate response to conventional disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are eligible for treatment with biological therapies. «Inadequate response or treatment failure» is defined when a patient, treated with conventional DMARDs over a period of time deemed adequate in these guidelines, present one of the following situations:

- DAS > 3.2 or
- 2.6 < DAS < 3.2 and worsening of HAQ>0.22 (6/6M)⁸ or worsening x-ray scores: Larsen>6/ /SvdH >5 (12/12M)⁹

All patients selected for treatment with biological therapies should be included in the BioRePortAR.

Criteria for introduction of biological agents

1. Biological agents are recommended for patients with an inadequate response to MTX used in a stable dose of at least 20 mg/week (orally or parenterally), for at least 3 months.
2. In case of intolerance, toxicity or refusal (signed statement) to take MTX, the patient may be considered eligible for treatment with a biological agent if there is an inadequate response (according to the above provided definition) after a period of at least 6 months of treatment with a stable dose of another conventional DMARD or an association of conventional DMARDs. In these circumstances, the patient will be eligible for treatment with biological therapies that do not require simultaneous use of MTX.

Treatment Objective

DAS28 < 2.6 or, if that is not achievable, 2.6 < DAS28 < 3.2 in two successive assessments without significative worsening of the HAQ score assessed each 6 months and/or x-ray progression evaluated every 12 months.

Criteria for maintenance of biological therapy

1. The first decision is taken 3 months after the introduction of biological therapy, supported by the opinion of the Rheumatologist:
 - Maintenance of biological treatment if responder, e. g., if there is an improvement of at least 0.6 in the DAS28 score.
2. Subsequent decision after 6 months of treatment with biological therapy, supported by the opinion of the Rheumatologist:
 - Maintenance of biological treatment if there is an improvement of at least 1.2 in the DAS28 score.

Procedure in case of inadequate response to a biological agent

If the patient fails or has an incomplete response to a first-line biological treatment the Rheumatologist, according to the current evidence, may proceed to switch to a second biological agent: TNF antagonist, abatacept, rituximab or tocilizumab.

Tuberculosis screening before introduction of biological therapies

The Portuguese Society of Rheumatology (SPR) and the Portuguese Society of Pneumology

(SPP – Sociedade Portuguesa de Pneumologia) have developed recommendations on the diagnosis and treatment of latent tuberculosis (LTB) and active tuberculosis (ATB) in patients with inflammatory joint diseases (IJD), namely rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, treated with TNF antagonists.¹⁰ With the current knowledge and state of evidence, these guidelines should be applied to the other biological therapies available.

The Portuguese Society of Rheumatology (SPR) and the Portuguese Society of Pulmonology (SPP – Sociedade Portuguesa de Pneumologia) have developed recommendations on the diagnosis and treatment of latent tuberculosis (LTB) and active tuberculosis (ATB) in patients with inflammatory joint diseases (IJD), namely rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, treated with TNF antagonists, which are periodically updated and available at the SPR, SPP and Direcção-Geral da Saúde websites.

With the current knowledge and state of evidence, these guidelines should be applied to the other biological therapies available.

«Absolute» contraindications

- Active infection;
- Concurrent administration of live vaccines;
- Recent history (<5 years) of malignancy (except in the case of basal cell cancer);
- Congestive heart failure (NYHA class III-IV);
- History of demyelinating disease.

Pregnancy

1. Biological therapy should not be started in pregnant or breastfeeding women.
2. If pregnancy occurs under treatment, biological therapy should be stopped.

Criteria for temporary suspension/postponement of introduction

1. Active infection
2. Recurrent infection or high risk for infections
3. Major surgery planned

Correspondence to

João Eurico Fonseca
Rheumatology Research Unit
Instituto de Medicina Molecular
Edifício Egas Moniz,
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa
Tel: +351-969049532, Fax: +351-217999412,
E-mail: jefonseca@netcabo.pt

References

1. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. *Acta Reumatol Port* 2003; 187-9.
2. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide (PMAR). Revisão de Dezembro de 2007. *Acta Reum Port* 2007; 31:367-374.
3. 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.
4. 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.
5. Fries J F, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-145.
6. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-263.
7. D E Furst, F C Breedveld, J R Kalden, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor a (TNFa) 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.
8. Bruce B, Fries J F The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:20-26.
9. 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.
10. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors – March 2008 update. *Acta Reumatol Port* 2008; 33:77-85.

SICCA SYNDROME WITH PAROTID ENLARGEMENT AS THE FIRST MANIFESTATION OF HIV

Ana Luísa Garcia Calich, Jozélio Freire de Carvalho*

A 39-year-old man previously healthy came to our Department with progressive enlargement of his left parotid region (Figures 1 and 2) that began one year ago and 5 months ago on the right side (Figure 3). Concomitantly, he had dry eyes and mouth. He denied fever, weight loss or inflammatory signs. Physical examination revealed a cystic tumor on parotid regions bilaterally. Schirmer's test and Rose-Bengal were positive. Laboratory tests revealed increased erythrocyte sedimentation rate (31mm/1sthour); and negative antinuclear antibody, rheumatoid factor, anti-Ro and anti-La antibodies. Serologies for B and C hepatitis were negative. ELISA for HIV was positive, that was confirmed by immunoblotting. Biopsy of the tumor showed benign lymphoepithelial cyst. Antiretroviral drugs were started and patient had good response. The patient is currently being followed-up in Infectious Diseases Department.

This is a case description of a patient with HIV, parotid enlargement and sicca syndrome. Benign lymphoepithelial cyst of the parotid gland occurs in 5% of HIV positive subjects and does not have any impact on the natural history of this disease^{1,2}.



Figure 1. Patient showing enlargement of the left parotid region.

The present case reinforces the necessity to perform HIV serology in all adult patients with parotid enlargement and/or sicca syndrome and negative autoantibodies.

Acknowledgments

This work was supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (300665/2009-1 to JFC) and Federico Foundation (JFC).

Correspondence to

Jozélio Freire de Carvalho
Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3190,
Cerqueira César, São Paulo-SP, Brasil
01246-903
Tel./Fax.: 5511-30617490
E-mail: jotafo@gmail.com

References

1. Schiodt M, Greenspan D, Daniels TE, Nelson J, Leggett PJ, Wara DW, et al. Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV-infected patients. *J Autoimmun* 1989;2:415-425.
2. Ihrler S, Zietz C, Riederer A, Diebold J, Lohrs U. HIV-related parotid lymphoepithelial cysts. Immunohistochemistry and 3-D reconstruction of surgical and autopsy material with special reference to formal pathogenesis. *Virchows Arch* 1996;429:139-147.



Figure 2. Patient showing enlargement of the right parotid region.

*Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo-SP

USO CRÔNICO DE CORTICOSTERÓIDES E OSTEONECROSE

Valderílio F. Azevedo, Lúcio R. H. Felipe, Ranieri A. Moreira, Acir Rachid

Doente do sexo feminino, 33 anos, branca. Há 10 anos iniciou com fenômeno de Raynaud associado a artralgia, artrite de membros inferiores e rigidez matinal fugaz. Na evolução do quadro passou a apresentar outros sintomas compatíveis com um quadro de doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). Em exames complementares apresentava anti-RNP positivo. Em uso de prednisona, cloroquina, metotrexato, fluoxetina e omeprazol.

Há 5 anos teve um primeiro episódio de dor súbita no joelho esquerdo, controlada com lexoprofeno. Há 4 anos devido a uso contínuo de corticóide sistêmico já apresentava fâscies cushingóide, perda de massa muscular em membros inferiores,

proptose ocular bilateral e estrias violáceas em tronco. Evoluiu com piora da dor na perna direita e joelho direito, sem sinais flogísticos. A RM identificou múltiplos infartos ósseos em fêmur direito e tibia direita, com lesão osteocondral no côndilo femoral lateral e região posterior do mesmo e osteonecrose em fêmur distal e tibia proximal (Figuras 1 e 2). Observar que nos cortes em T2 com saturação de gordura, as lesões apresentam o sinal da dupla linha (hipersinal central e hipossinal periférico). Esse padrão de dupla linha é característico de osteonecrose⁵.

O tratamento preconizado da DMTC está na dependência do tipo de órgão envolvido¹. Podem ser utilizados corticosteróides e outras estratégias imunomodulatórias como cloroquina, hidroxyclo-roquina, metotrexato, azatioprina e ciclofosfamida².

Osteonecrose pode ser definida como a morte óssea que resulta no colapso da arquitetura óssea, levando à dor articular, destruição óssea e perda de função. As causas da osteonecrose incluem a interrupção do suprimento vascular resultante de trauma local ou condições sistêmicas não traumáticas. Dentre as várias condições não traumáticas encontram-se os fatores ambientais e iatrogênicos, que incluem a administração de corticosteróides e desordens auto-imunes⁴. A associação entre corticoterapia e osteonecrose é bem estabelecida⁵. As áreas mais comumente afetadas incluem a cabeça do fêmur, a cabeça do úmero e o joelho; neste último caso costuma atingir o fêmur distal e tibia proximal. Existem poucos relatos na literatura de osteonecrose secundária envolvendo lesões nos joelhos, em contraste com grande número de publicações focadas nas lesões de quadril⁶.



Figura 1. (a) Corte sagital T1 de RM de joelho direito apresenta múltiplos infartos ósseos e osteonecrose em fêmur distal e tibia proximal. (b) O corte T2 de RM.

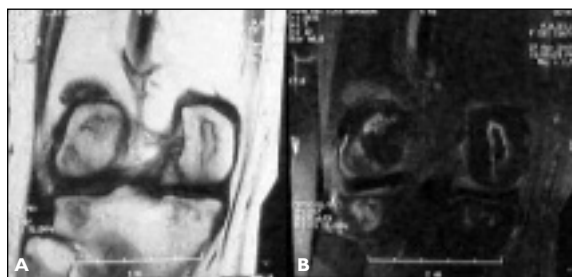


Figura 2. (a) Corte coronal T1 de RM de joelho direito apresenta lesão osteocondral no côndilo femoral lateral e osteonecrose em tibia proximal. (b) O corte T2 de RM.

Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Correspondência para

Valderílio Feijó Azevedo
Serviço de Reumatologia
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Rua Lamenha Lins 1110 ap 11^a
Rebouças- Curitiba-Paraná
CEP 80250-020
E-mail: valderilio@hotmail.com

Referências

1. Skare TL. Reumatologia: princípios e prática. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007
2. Aringer M, Smolen JS. Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:1037-1049
3. Polesello G, Sakai DS, Ono NK, Honda EK, Guimarães RP, Júnior WR. Importância do diagnóstico da fratura subcondral da cabeça do fêmur, suas diferenças com a necrose avascular e seu tratamento. *Rev Bras Ortop* 2009;44:102-105
4. Sella EMC, Carvalho MRP, Sato EI. Osteonecrose em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2005;45:1-8
5. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 94-124
6. Narváez J, Narváez JA, Rodriguez-Moreno J, Roig-Escofet D. Osteonecrosis of the knee: differences among idiopathic and secondary types. *Rheumatology* 2000;39:982-989

ARTROPATIA GOTOSA

Tânia Sofia Ferreira Gomes*, Graça Sequeira**, Paulo Simões***

A Gota úrica (GU) é uma síndrome clínica em doentes com hiperuricémia, que resulta da reacção inflamatória aos cristais de urato de sódio. O sexo masculino, história familiar positiva, obesidade ou o ganho súbito de peso, uma dieta rica em purinas, o abuso de álcool e alguns fármacos são os principais factores de risco.

Os episódios típicos de gota aguda são monoarticulares e envolvem principalmente as articulações metatarsofalângicas. Caracterizam-se por dor súbita, intensa, lancinante, com características inflamatórias. Em indivíduos não sujeitos a terapêutica, cerca de dez anos após o episódio inaugural de gota o envolvimento é em geral poliarticular e assimétrico podendo surgir depósitos de urato de sódio no tecido subcutâneo (tofós) e no rim podendo causar insuficiência renal crónica (gota crónica).

de dor articular localizada no joelho direito com características inflamatórias, que posteriormente afectou os cotovelos e punhos. Abandono desta consulta e má aderência à terapêutica. Seguido na consulta do Hospital de Faro desde 2008.

Antecedentes pessoais: Em 1991 hernioplastia inguinal direita. Em 2007 diagnóstico de litíase vesicular e cirurgia para extracção de tofos gotosos na mão esquerda. Hábitos tabágicos e étlicos marcados.

Antecedentes familiares sem relevância clínica.

Analiticamente: Hemoglobina 13,9; Ácido úrico 5,9; Creatinina 1,48; VS 48; PCR 17,7mg/dl.

Ao exame objectivo: Dor à mobilização passiva e activa das articulações dos ombros, mão esquerda, articulações metacarpo-falângicas e interfalân-

Caso clínico 1

F.M.M. 54 anos, sexo masculino, carpinteiro, reformado.

Seguido em consulta no Instituto Português de Reumatologia desde 1990, quando iniciou quadro



Figura 1. Tofos gotosos nas articulações interfalângicas distais com grande deformidade articular.



Figura 2. Tofo gotoso do cotovelo esquerdo.



Figura 3. Rx das mãos evidenciando erosão e destruição articular presente nas articulações da mão.

*Interna de Medicina Geral e Familiar, Centro de Saúde de Lagoa

**Assistente graduada de Reumatologia, Hospital de Faro, EPE

***Assistente graduado de Medicina Geral e Familiar, Centro de Saúde de Lagoa

gicas proximais, coluna dorsal e lombar e calcâneo esquerdo. Tofos gotosos nas mãos, cotovelos e pé esquerdo.

Caso clínico 2

J.J. 48 anos, sexo masculino, construtor civil, reformado.

Inicia queixas aos vinte e sete anos de idade quando tem episódio de podagra, posteriormente ocorre envolvimento progressivo poliarticular.

Tem sido seguido irregularmente, tendo feito apenas tratamento com anti-inflamatórios não esteróides. Desde há cerca de 6 anos que apresenta

deformidade das articulações das mãos.

Seguido em consulta de Reumatologia do Hospital de Faro desde 2007.

Analiticamente: Hemoglobina 12,2; Ácido úrico 9,6; VS 64; PCR 11mg/dl.

Ao exame objectivo : Marcada deformação articular a nível das mãos, cotovelos e pés com inúmeros tofos gotosos como podemos observar nas figuras que se seguem.

Antecedentes pessoais: Em 2003 diagnóstico de osteoporose após fractura do colo do fémur, em 2004 artroplastia do punho direito. Hábitos tabágicos e etílicos marcados.

Antecedentes familiares: Avô paterno e pai com história de gota.



Figura 4. Destruição articular exuberante envolvendo essencialmente as articulações interfalângicas proximais e distais.



Figura 6. Tofo gotoso na articulação do cotovelo esquerdo.



Figura 5. Tofo gotoso no dorso do pé direito, deformação da primeira articulação metatarsofalângica e interfalângicas proximais e distais do segundo e terceiro dedos.



Figura 7. Tofos gotosos nas articulações metacarpofalângicas e interfalângicas distais e proximais com evidente destruição das articulações do primeiro dedo.



Figura 8. Rx das mãos com grande deformação articular com colocação de prótese rádio-metacarpica do terceiro dedo da mão esquerda.



Figura 10. Rx do pé esquerdo com erosão marcada da região do tarso e múltiplas deformações articulares envolvendo principalmente o primeiro dedo.



Figura 9. Rx da articulação tibiotársica direita com erosão articular e fusão óssea.

Correspondência para

Tânia Sofia Ferreira Gomes
Rua Diogo Ortiz de Vilhegas
Cx postal 6N
8200 Albufeira
E-mail: niagomes@gmail.com

ARTRALGIAS E ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM DOENTE DO SEXO MASCULINO

C Matias*, F Freitas**, A Barcelos***

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença autossómica recessiva ligada ao gene HFE, no braço curto do cromossoma 6, sendo uma das doenças genéticas mais comuns na raça branca¹. A principal mutação no gene HFE é a substituição de tirosina por cisteína no aminoácido 282 (C282Y). Em Portugal, esta mutação é mais frequente no norte do país e menos frequente no sul, à semelhança do que ocorre na Europa².

A HH caracteriza-se pela acumulação excessiva de ferro nas células parenquimatosas do coração, pâncreas, fígado, hipófise, gónadas e outros órgãos com manifestações clínicas tão variadas como a disfunção do miocárdio, a diabetes mellitus, a cirrose hepática, a tonalidade cinzenta metalizada da pele e a artropatia. Esta, juntamente com as altera-

ções hepáticas, são as duas manifestações clínicas sintomáticas mais frequentes. Enquanto a cirrose é a manifestação que mais afecta a sobrevivência, a artropatia é a que mais afecta a qualidade de vida do doente³.

O mecanismo pelo qual a sobrecarga de ferro provoca artralguas não está esclarecido. Existem descrições na literatura de depósitos de ferro na membrana sinovial e nos condrócitos, especulando-se sobre o papel do ferro em activar enzimas que induzam a degradação³.

As autoras apresentam o caso de um doente do sexo masculino, de 46 anos de idade, observado na consulta de Reumatologia por alterações das provas hepáticas e artralguas das mãos com dois anos de evolução. Ao exame objectivo apresentava coloração cinzenta metalizada da pele e tumefacção óssea da 2ª e 3ª metacarpofalângicas bilateralmente.

Analiticamente apresentava elevação das transaminases (1,5 vezes o limite superior da normalidade); elevação do ferro sérico, ferritina e saturação da transferrina. A radiografia das mãos (Figuras 1 e 2) revelava osteopenia periarticular, redução da entrelinha articular e osteófitos «em gancho» da 2ª, 3ª e 4ª metacarpofalângicas.

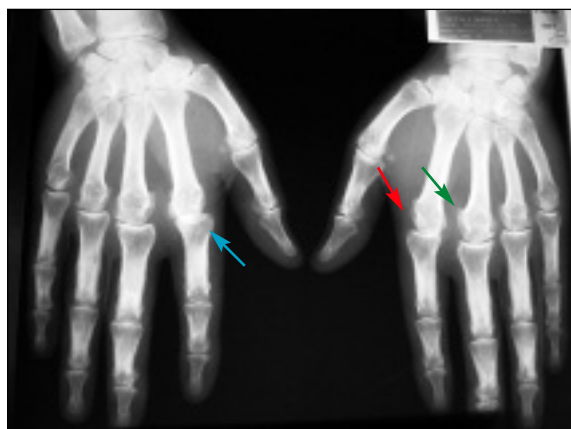


Figura 1. Rx das mãos: osteopenia peri-articular (seta azul), diminuição assimétrica da entrelinha articular (seta vermelha), osteófitos «em gancho» da 2ª, 3ª e 4ª MCF (seta verde).



Figura 2. Osteófitos «em gancho» (ampliado).

*Interna de Medicina Interna, Serviço de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro, E.P.E. Aveiro, Portugal

**Infeciologista, Serviço de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro, E.P.E. Aveiro, Portugal

*** Reumatologista, Serviço de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro, E.P.E. Aveiro, Portugal

Perante estas alterações foram solicitados testes genéticos para a detecção das mutações (C282Y, H63D e S65C) no gene HFE e o doente foi submetido a biopsia hepática percutânea. Os testes genéticos revelaram homozigotomia para a mutação C282Y e a biopsia hepática revelou parênquima hepático com acentuada septação fibrosa, em evolução cirrótica, e abundante pigmento hemossidérico em praticamente todos os hepatócitos, nos canais biliares e em macrófagos portais.

O doente foi orientado para a consulta de Imunohemoterapia onde iniciou flebotomias de 400 a 500 cc de sangue, uma vez por semana.

O diagnóstico da HH deve ser sempre considerado perante um indivíduo do sexo masculino ou feminino, na idade adulta, que se queixe de **astenia crónica** (sem motivo aparente) e/ou **artralgias** e/ou **aminotransferases** elevadas sem outra causa aparente, principalmente quando esta elevação for inferior a três vezes o limite superior da normalidade, caracterizando a «**regra dos 3 as**»⁴.

Apesar da artropatia ser uma manifestação clínica frequente do doente com hemocromatose, ela é, no conjunto das doenças reumáticas, uma doença articular relativamente rara. A detecção de alterações semelhantes à osteoartrose em localiza-

ções atípicas, como as metacarpofalângicas e punhos (localizações não afectada pela osteoartrose), deve levantar a suspeita de estarmos perante uma doença metabólica, nomeadamente a hemocromatose.

Correspondência para

Carla Matias
Hospital Infante D. Pedro, E.P.E.
Serviço de Reumatologia
Av. Artur Ravara
3814-501 Aveiro
E-mail: carlamatiassantos@gmail.com

Referências

1. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718.
2. Mandelli C, Cesarini L, et al. Saturability of hepatic iron deposits in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1992;16:956-959.
3. Pinho R, Fernandes S, Leite S, et al. Revisão das manifestações da hemocromatose. A propósito de um caso clínico com 25 anos de evolução. *J Port Gastrenterol* 2008;15:161-167.
4. Brissot P, Moirand R, Guyader D, et al. Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. *J Hepatol* 1998;28:14-18.

KNEE SYNOVIAL OSTEOCHONDROMATOSIS

Jozélio Freire de Carvalho*

A 58-year-old white man previously healthy noticed a painless mass on the anterior and lateral regions of his left knee and asked for medical assistance. Radiography showed radiopaque bodies with regular borders in suprapatellar left side about 4 cm, and another 0.5 cm in the pretibial region ipsilateral and lower right peripatellar. All of these radiopaque bodies had the same radiographic bone density of the bone, compatible with osteochondromatosis (Figures 1 and 2). He denied pain, as well as limitation of knee movements, and the physical examination demonstrated a hard tumoral lesion of about 4 cm on the left knee; this joint had full range of motion. The patient refused surgery, and currently he is under clinical and radiological surveillance.



Figure 1. Knee x-ray showing suprapatellar and pretibial radiopaque bodies with the same bone density compatible with synovial osteochondromatosis.

Rheumatology Division, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brazil

JF Carvalho received grants from *Federico Foundation* and *CNPq* (300665/2009-1)

Synovial osteochondromatosis is an uncommon progressive and indolent disease that mainly affects men in the 3rd and 4th decades of life. The joints most affected are knees, hips, elbows and shoulders, though the involvement usually affects only one joint. Patients usually complain of pain or swelling mass location, and also reduced range of motion or joint blockage. Very rarely, osteochondromatosis may progress to malignancy (synovial chondrosarcoma). The differential diagnoses include intra-articular chondroma, synovial sarcoma and free osteochondral bodies, usually secondary to osteoarthritis. Usually, the treatment of synovial osteochondromatosis is through surgical procedure, however with a recurrence rate of 25%.

Correspondence to

Jozélio Freire de Carvalho
Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3190,
Cerqueira César, São Paulo-SP, Brasil. 01246-903
E-mail: jotafo@gmail.com
Tel./Fax.: 5511-30617490

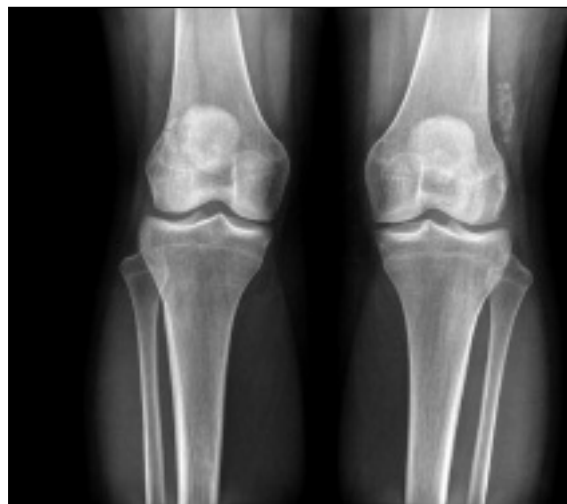


Figure 2. Knee x-ray of demonstrating left suprapatellar and right peripatellar radiopaque bodies with the same bone density compatible with synovial osteochondromatosis.

References

1. Borchers JR, Backs RA, Kaeding CC. An uncommon diagnosis in a young woman with knee pain. Synovial osteochondromatosis. JAAPA 2008;21:31-33.
2. Bozkurt M, Uurlu M, Doğan M, Tosun N. Synovial chondromatosis of four compartments of the knee: medial and lateral tibiofemoral spaces, patellofemoral joint and proximal tibiofibular joint. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15:753-755.
3. Iyengar J, Luke A, Ma CB. An unusual presentation of synovial chondromatosis of the knee: a case report. Clin J Sport Med 2007;17:157-159.
4. El Andaloussi Y, Fnini S, Hachimi K, Ouarab M, Trafah M. Osteochondromatosis of the popliteal bursa. Joint Bone Spine 2006;73:219-220.

EULAR On-line Course on Connective Tissue Diseases

www.eular-ctd-onlinecourse.org

The EULAR on-line course on **connective tissue diseases** consists of 16 modules which deal with immunology and systemic auto-immune diseases, such as SLE, scleroderma and vasculitis.

The course is not only aimed at rheumatologists, but also internists, nephrologists, dermatologists, neurologists, pulmonologists and immunologists.

The registration fee is **EUR 250**. In view of further supporting young specialists from countries with a GDP per capita below USD 10'000, EULAR offers participants from these countries a reduced registration fee of **EUR 100** for the entire course.

Starting date is **20 September 2010**. The course duration is one academic year.
Register on-line: www.eular.org

A VARIANT OF THE DISTAL ULNA IN A PATIENT WITH ULNAR IMPACTION SYNDROME

Diogo Casal^{*,**}, Alexandra Borges^{***}, Diogo Pais^{**}, Maria Angélica-Almeida^{*}, João Goyri-O'Neill^{**}

A 42-year-old man, working as a carpenter, was seen in the Clinic for the insidious onset in the previous three months of pain in the ulnar side of his right wrist (dominant hand). The pain was exacerbated by his working activities, namely using the hammer and grasping heavy objects. Rest and avoidance of these activities caused the pain to subside. He denied any previous significant trauma to that region. The medical history was otherwise noncontributory. Physical examination revealed pain on palpation of the distal portion of the ulna, as well as limitation of ulnar deviation of the wrist against resistance, due to complaints of pain. Pain was also elicited by asking the patient to firmly clasp his hand, and when pressure was exerted from proximal to distal against his clenched fist.

Radiographs of the right wrist didn't show any significant pathological changes. However, an anatomical variant of the distal portion of the ulna was observed with a prominent ulnar styloid in an ulnar negative wrist being apparent (Figures 1A and B). This gave the distal ulna a bifid appearance. Ultrasonography revealed only moderate and unspecific swelling in the medial structures of the wrist. A presumptive diagnosis of ulnar impaction syndrome was made, and the patient was treated conservatively with a wrist splint and analgesics for 4 weeks. The symptoms gradually subsided and 6 weeks after the first consultation the patient resumed his work by his own initiative. He refused to have an MRI of his wrist done, as well as any other diagnostic tests, claiming that he felt better.

The ulnar impaction syndrome is thought to be caused by the impaction of the ulnar head against the triangular fibrocartilage complex and ulnar carpus, provoking excessive load bearing across these structures and resulting in their progressive dege-

neration¹. It is most commonly associated with people whose daily activities cause excessive intermittent loading of the ulnar carpus, as in this patient, who worked as a carpenter². The clinical hallmark of this syndrome consists of chronic or subacute ulnar wrist pain, often exacerbated by activity and relieved by rest. Swelling and limitation of forearm rotation and wrist motion are frequent concurrent complaints². The differential diagnosis must include senescent changes, intraosseous ganglia, true cysts, vascular grooves, Kienböck disease, and the lunula accessory ossicle that, sometimes, can be partially or completely fused with the styloid process¹⁻³.

Several anatomical variants of the ulna have been associated with an increased incidence of ulnar wrist pain syndromes, namely: significant ulnar positive variance and ulnar impaction syndrome; an excessively long or prominent ulnar styloid and ulnar styloid impaction syndrome; ulnar negative variance and Kienböck disease, and, in extreme cases, ulnar impingement syndrome. The va-



Figure 1. Antero-posterior and lateral right wrist radiographs (Figures A and B, respectively) depicting a variant of the distal ulna in a patient with a clinically ulnar impaction syndrome. A prominent ulnar styloid in an ulnar negative wrist is observed, giving a bifid appearance to the distal ulna.

*Plastic and Reconstructive Surgery Department, São José Hospital

**Anatomy Department, Medical Sciences Faculty, New University of Lisbon

***Radiology Department, Portuguese Institute of Oncology of Lisbon, Lisbon, Portugal

riant described in this patient, by increasing load bearing across the ulnar portion of the wrist, could also be a predisposing factor for the development of ulnar impaction syndrome^{1-2, 4}.

Although the authors couldn't determine the frequency of this variant in the general population, they believe it is rare, as it is not mentioned in the literature review the authors conducted, including the works of Schuind et al. and Hyams et al., who reviewed wrist radiographs of 120 and 51 normal adults, respectively⁵⁻⁶, and the work of Timins, who reviewed 208 MRI wrist studies with normal variants³.

Correspondence to

Diogo Casal
Rua Luís Pastor de Macedo, N 32, 5D,
1750-159,
Lisbon, Portugal
E-mail: diogo_bogalhao@yahoo.co.uk

References

1. Friedman SL, Palmer AK. The ulnar impaction syndrome. *Hand Clin* 1991;7: 295-310.
2. Cerezal L, del Pinal F, Abascal F, Garcia-Valtuille R, Pedraza T, Canga A. Imaging findings in ulnar-sided wrist impaction syndromes. *Radiographics* 2002;22: 105-121.
3. Timins ME. Osseous anatomic variants of the wrist: findings on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173: 339-344.
4. Mellado JM, Calmet J, Domenech S, Sauri A. Clinically significant skeletal variations of the shoulder and the wrist: role of MR imaging. *Eur Radiol* 2003;13:1735-1743.
5. Hyams E, Yazaki N, Nakamura R, Nakao E, Watanabe K. Radiographic morphology of the ulnar head. *Hand Surg* 2004;9:175-180.
6. Schuind FA, Linscheid RL, An KN, Chao EY. A normal data base of posteroanterior roentgenographic measurements of the wrist. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:1418-1429.

REGURGITAÇÃO AÓRTICA E NÓDULOS REUMATÓIDES – UMA SITUAÇÃO RARA

Pedro Abreu*, Cátia Duarte*, Lina Carvalho**, Armando Malcata*

Ao Exmo. Editor

Os doentes com artrite reumatóide (AR) têm, frequentemente, envolvimento cardíaco. A maioria destas situações é um achado accidental no *post-mortem* já que menos de 3% dos doentes com AR têm sinais ou sintomas clínicos¹. E, neste grupo de doentes, as queixas ocorrem predominantemente por pericardite. O envolvimento do endocárdio e miocárdio não é habitual e só, muito raramente, há atingimento valvular². A maioria dos doentes não necessita de substituição valvular excepto se surgirem complicações como seja a regurgitação valvular significativa.

Os autores descrevem uma situação rara de uma mulher, de 39 anos de idade, com regurgitação aórtica devido à presença de nódulos reumatóides na válvula aórtica e miocárdio. Era seguida em consulta de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra com o diagnóstico de AR seronegativa e erosiva (1996), hipotireoidismo, cirurgia a síndrome túnel cárpico direito (2001) e artrodese do pé esquerdo por osteonecrose do astrágalo (2008). Estava medicada com etanercept 50 mg/semana, metotrexato 25mg/semana e ácido fólico 10 mg/semana. Em Março de 2008, numa consulta de rotina, e havendo apenas referência a discreta dispneia para grandes esforços, foi detectado sopro sistólico grau III/VI no foco aórtico. Tinha artrite do punho direito (DAS28.3v=3.01). Em 2001, tinha realizado um ecocardiograma que era normal. Foi orientada para consulta de Cardiologia, tendo sido feito o diagnóstico de insuficiência cardíaca encontrando-se, na altura, em classe II-III da NYHA. Realizou radiografia torácica que mostrou um índice cardio-torácico aumentado e reforço hilar bilateral. O electrocardiograma e prova de esforço não identificaram qualquer anomalia. O ecocardiograma revelou um ventrículo esquerdo (VE) com boa função, uma fracção de enchimento de 36% e uma válvula aór-

tica (VAo) espessada com fibrocalcificação e insuficiência severa (regurgitação IV/IV). Fez cateterismo cardíaco que evidenciou uma fracção de ejeção de 58%. A angiografia demonstrou um VE de dimensões normais e VAo tricúspide com regurgitação severa. Apesar de se tratar de uma doente apenas com cansaço para grandes esforços, ficou evidente que beneficiaria de substituição valvular aórtica. Em Janeiro de 2009, foi intervencionada e colocada prótese mecânica. Apresentava aorta ascendente de calibre normal com parede ligeiramente espessada por processo inflamatório difuso; a VAo, tricúspide, tinha espessamento severo e difuso das cúspides, por fibrose, condicionando retracção destas, impossibilitando qualquer reparação daquela. Foram enviados, para estudo anatomico-patológico, amostras de VAo e miocárdio, tendo sido observado intenso infiltrado linfoplasmocitário, com formação de nódulos reumatóides, com necrose central e células inflamatórias com disposição em paliçada ao redor (Figuras 1 e 2).

Em 30 a 50% dos doentes com AR há algum tipo de envolvimento cardíaco; contudo, este é habitualmente assintomático e apenas descoberto no período *postmortem*². Por outro lado, a mortalida-

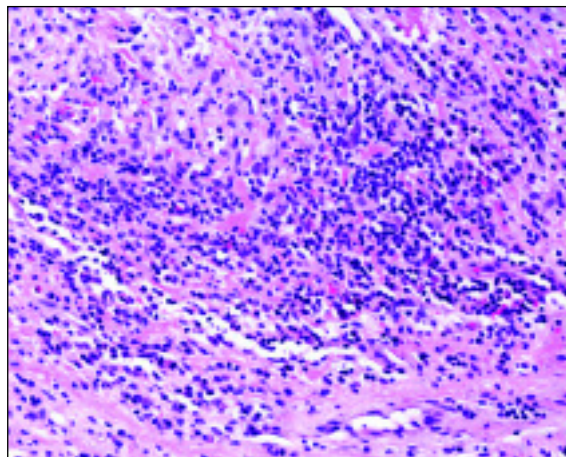


Figura 1.

*Serviço de Reumatologia – Hospitais da Universidade de Coimbra

**Serviço de Anatomia Patológica – Hospitais da Universidade de Coimbra

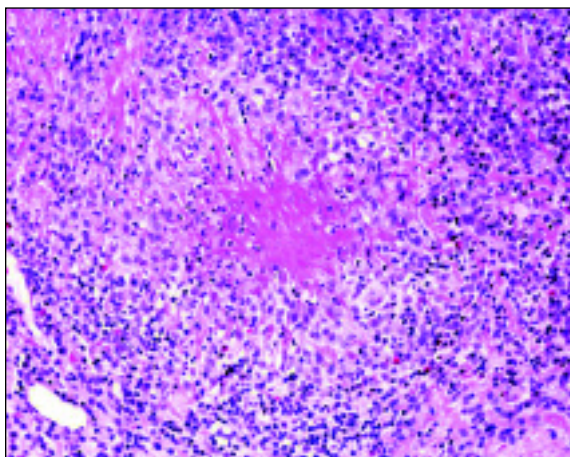


Figura 2.

de cardiovascular representa cerca de 40 a 50% das mortes em doentes com AR³, nomeadamente devido a um risco aumentado de doença coronária isquémica⁴ e de insuficiência cardíaca⁵. Histopatologicamente, o envolvimento cardíaco pode caracterizar-se por alterações crónicas inflamatórias não específicas (p.e., pericardite, miocardite, arterite, endocardite crónica ou fibrose valvular) ou por lesões específicas granulomatosas reumatóides^{3,6}. A presença de granulomas reumatóides nos folhetos das válvulas é a lesão mais distintiva³. Foi descrita, em estudos ecocardiográficos, a existência de doença da válvula mitral entre 5%-35%⁷ e da VAo entre 5%⁷-64%⁸, em doentes com AR. A insuficiência aórtica secundária a doenças do tecido conjuntivo, incluindo a AR, é um processo de curso relativamente rápido conduzindo a insuficiência ventricular esquerda grave.

Os doentes com disfunção hemodinamicamente significativa necessitam de cirurgia de substituição valvular. Esta poderá ser complicada de insucesso a curto-prazo e subsequente risco elevado de reintervenção cirúrgica, em doentes jovens, usando válvulas biológicas. As válvulas mecânicas têm apresentado bons resultados a curto e longo-prazo, sem dano estrutural das mesmas⁹ pelo que, a prótese mecânica, poderá ser preferível nos doentes adultos com AR e doença activa¹⁰.

Os autores apresentam este caso pois a presença de nódulos reumatóides no coração constitui uma complicação rara da AR e por se verificar, também, em doente jovem, com AR seronegativa. Perante situações de insuficiência aórtica, secundária a doença inflamatória articular (p.e. AR), e que

poderão evoluir rapidamente para insuficiência cardíaca grave, é necessário um rápido encaminhamento para consulta especializada.

Correspondência para

Pedro Abreu
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E-mail: pmabreu@aeiou.pt

Referências

1. Kirk J, Cosh J. The pericarditis of rheumatoid arthritis. *Quarterly J Med* 1969; 38: 397-423.
2. Roberts WC, Kehoe JA, Carpenter DF, Golden A. Cardiac valvular lesions in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1968; 122: 141-146.
3. Kitaz G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med* 2001; 1: 18-21.
4. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-1307.
5. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS et al. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2603-2611.
6. Lebowitz WB. The heart in rheumatoid arthritis (rheumatoid disease). A clinical and pathological study of sixty-two cases. *Ann Intern Med* 1963; 58: 102-123.
7. Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B et al. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 129-135.
8. Beckhauser AP, Vallin L, Burkievcz CJ, Perreto S, Silva MB, Skare TL. Valvular involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port.* 2009; 34: 52-56.
9. Minami K, Boethig D, Mirow N et al. Mitroflow pericardial valve prosthesis in the aortic position: an analysis of long-term outcome and prognosis factors. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 112-122.
10. Asopa S, Iyengar S, Velissaris T et al. Early prosthetic failure in a patient with rheumatoid arthritis. *J Card Surg* 2009; 24:85-87.

BRACHIAL NEURITIS MIMICKING SEVERE
ANTERIOR INTEROSSEOUS SYNDROME

Murat Kara*, Emel Emlakçioğlu**, Bayram Kaymak**, Levent Özçakar**

To the editor,

A 42-year-old man was seen for a likely diagnosis of left anterior interosseous nerve (AIN) entrapment in the forearm (anterior interosseous syndrome). On detailed questioning, he described pain and weakness in both shoulders and arms (especially on the left side). He added that he could not flex his left thumb during the last 3 months (starting one week after a febrile upper respiratory tract infection). His medical history was unremarkable other than smoking (5 packet/year).

Physical examination revealed left supraspinatus muscle atrophy and painful shoulder motions (especially during rotations) on the left side. Neurological examination showed weakness in shoulder abduction and rotations (4/5), second digit distal interphalangeal joint (IJ) flexion (4/5) and thumb IJ flexion (0/5) on the left side. Sensory testing was normal. Radiographs of the shoulder and neck were non-contributory. Magnetic resonance imaging (MRI) of the neck and the left shoulder revealed mild degeneration in the intervertebral discs, degenerated acromioclavicular joint and type 2 impingement. Electromyography (EMG) revealed mild chronic axonal lesion in the branches of AIN, innervating the flexor digitorum profundus (2nd digit), pronator quadratus and flexor pollicis longus muscles. Additionally, on the left side, infraspinatus branch of the suprascapular nerve had severe axonal involvement and the axillary nerve had mild axonal involvement. Accordingly, the patient was diagnosed to have left idiopathic brachial neuritis (BN), predominantly involving the nerve fibers belonging to AIN. Physical therapy including electrical stimulation and strengthening exercises for the aforementioned de-

nervated muscles was started. On control visits, he started to use his thumb effectively during daily activities i.e. with a motor strength of 3/5 in IJ flexion.

Despite diffuse proximal inflammation, patients with BN may masquerade as isolated peripheral nerve entrapments. The clinical scenario may encompass acute severe neuropathic pain, multifocal pareses and atrophy of the muscles, with spontaneous recovery up to 2-3 years following the onset of symptoms^{1,2}. Although conservative treatment is the mainstay, surgical decompression may be performed for specific nerve entrapments². Therefore, accurate diagnosis of the lesion with EMG is crucial. Likewise, we herein presented a 42-year-old man who was diagnosed clinically and electrophysiologically as BN with involvement of the fibers belonging to the AIN.

Brachial neuritis (BN) is considered as a rare disease with an incidence of 2-3/100000/year³. Half of the attacks are preceded by infections, surgery, pregnancy, puerperium, stress and immunizations^{1,3}. It has been reported that paresis of the upper part of the brachial plexus, affecting the shoulder girdle muscles, is the most common (71.1%) form of it and involvement of the lower part of the plexus is less likely. Although a few cases of BN presenting as AIN compression have been reported^{2,4}; predominant AIN paresis in males very rare (1.2%)³. BN-induced severe AIN palsy can also be confused with other problems like isolated anterior interosseous syndrome, FPL tendon rupture and cervical radiculopathy⁵. Therefore, keeping in mind the different therapeutic approaches for all these conditions, its prompt diagnosis is paramount in clinical practice.

Correspondence to

Murat Kara
Türkocağı sok. No: 3 Opera
Sıhhiye, Ankara, Turkey
Tel: 90 312 3103230
Fax: 90 312 3104242
E-mail: mkarafr@yahoo.com

*Ankara Physical Medicine and Rehabilitation Education and Research Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

** Hacettepe University Medical School, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

References

1. van Alfen N. The neuralgic amyotrophy consultation. *J Neurol* 2007; 254: 695-704.
2. Wong L, Dellon AL. Brachial neuritis presenting as anterior interosseous nerve compression-implications for diagnosis and treatment: a case report. *J Hand Surg [Am]* 1997; 22: 536-539.
3. van Alfen N, van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 2006; 129: 438-450.
4. Suzuki N, Jin K, Shiga Y, Kato H, Itoyama Y. A case of neuralgic amyotrophy manifesting bilateral anterior interosseous nerve syndrome. *No To Shinkei* 2002; 54: 605-608.
5. Kara M, Malas FU, Kaymak B, Ozçakar L. Anterior interosseous syndrome vs flexor pollicis longus tendon rupture: electrodiagnosis or sonography? *Surg Neurol* 2009; 72: 647-648

■ **IOF World Congress on osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis**

Local e Data: Florença, Itália, 5 a 8 de Maio 2010

■ **7th International Congress on Autoimmunity**

Local e Data: Ljubiana, Eslovénia, 5 a 9 de Maio 2010

■ **XII Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica**

Local e Data: Lisboa, Portugal, 13 a 14 de Maio 2010

■ **Rheumatoid Arthritis: from practical issues to cutting edge translational research**

Local e Data: Lisboa, Portugal, 14 a 15 de Maio 2010

■ **EULAR 2010**

Local e Data: Roma, Itália, 16 a 19 de Junho 2010

■ **XXXVI Congreso Nacional de la SER**

Local e Data: Tarragona, Espanha, 16 a 19 de Junho 2010

■ **XII Fórum de Apoio ao Doente Reumático**

Local e Data: Portugal, 8 a 9 de Outubro 2010

■ **3e Initiative 2010**

Local e Data: Cascais, Portugal, 8 a 9 de Outubro 2010

■ **VI Jornadas de Reumatologia e Medicina Familiar do Algarve**

Local e Data: Vilamoura, Portugal, 22 a 23 de Outubro 2010

■ **XXXI Curso de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra**

Local e Data: Coimbra, Portugal, 22 a 23 de Outubro 2010

■ **XVII Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia**

Local e Data: Lisboa, Portugal, 9 a 10 de Dezembro 2010

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, imagens, cartas ao editor e outros que se incluam na estrutura editorial da revista (recomendações, artigos sobre prática clínica reumatológica, 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 (*International Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em N Engl J Med 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2008 e disponível em www.ICMJE.org. A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

A Revista está indexada no PubMed/Medline e os artigos estão disponíveis *online* na íntegra, com acesso aberto e gratuito.

Os artigos devem preferencialmente ser redigidos em inglês. Os artigos em língua portuguesa também podem ser submetidos para apreciação.

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse.

Os artigos não podem ter sido anteriormente publicados noutra revista. Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os autores, com a transferência dos direitos de autor para a Acta Reumatológica Portuguesa.

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

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

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

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

Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo de 1 mês, uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas e 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: helenacanhao@netcabo.pt.

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

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

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

- Título em português e inglês
- Nome dos autores e respectiva afiliação
- Serviço(s) ou organismo(s) onde o trabalho foi executado
- Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- Morada e e-mail do autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- Título breve para rodapé

Página 2

- Título (sem autores)
- 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 350 palavras e o dos casos clínicos as 180 palavras.
- Palavras-chave em português e em inglês (Keywords)

Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta na lista do Index Medicus: «Medical Subject Headings» (MeSH), deve seguir-se ao resumo.

Página 3 e seguintes

Artigos originais: O texto deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências.

Os artigos originais não deverão exceder as 4.000 palavras, com um total de 6 figuras/tabelas e 60 referências.

Caso clínico: os subtítulos serão, Introdução, Caso clínico, Discussão, Referências.

O caso clínico não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 6.

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

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

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

Notas: Os números da página inicial e final devem ser totalmente apresentados (565-569 e não 565-9)

Não indicar o número da revista nem o mês da publicação.

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

– *Revista*

Apelido 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.

– *Artigo publicado online (inserir DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *Capítulo de livro*

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

Ex.: Stewart 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.

– *Documento electrónico*

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direcção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Acedido em 25 Janeiro de 2008

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.

Tabelas: As tabelas a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração romana e cumprir o limite descrito acima. Cada tabela deverá ser apresentada em folha separada, dactilografada 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 da tabela deve constar a explicação das abreviaturas utilizadas. Nas tabelas devem ser evitados os traços verticais e os traços horizontais, estes devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

Figuras: As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe e cumprir o limite definido acima. 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.

Editoriais: Os editoriais serão solicitados por convite do 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 preferencialmente solicitados pelo Editor. No entanto, os autores interessados em apresentar um artigo de revisão podem contactar o Editor para discussão dos tópicos a apresentar.

O artigo de revisão não deve exceder as 4.000 palavras, 6 tabelas/figuras e 100 referências.

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 um quadro, e um máximo de 10 referências bibliográficas.

Imagens em reumatologia: Podem ser submetidas imagens de particular interesse. As figuras, no máximo de 4, devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF de boa resolução. O texto acompanhante não deve ultrapassar as 500 palavras.

Modificações e revisões: No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de 1 mês.

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

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

Minuta da carta de submissão a enviar ao Editor, digitalizada, por e-mail:

Enviar este documento com o manuscrito para:
helenacanhao@netcabo.pt

Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado:

(ref. ARP _____) 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 Reumatologica Portuguesa publishes original articles, reviews, case reports, images and letters to the editor on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatologica 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 October 2008 and available in www.ICMJE.org. The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

The Journal is indexed on PubMed/Medline. The articles are available online with open and free access.

The articles should be written in English. Portuguese written manuscripts can also be submitted.

The accuracy of the manuscript contents as well as written opinions are of the exclusive responsibility of the author(s).

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.

For accepted articles a statement signed by all authors transferring the copyright to Acta Reumatologica is mandatory and should be sent by e-mail.

Authors have to disclose potential 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 raised questions. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour within 1 month.

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:
helenacanhao@netcabo.pt

Manuscripts must be accompanied by a cover 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 by e-mail, 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.

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

- a) Title in Portuguese and in English;
- b) Authors' names and affiliations;
- c) Institution(s) to which the work should be attributed;
- d) Source(s) of grants support;
- e) Name, address and e-mail of the corresponding author
- f) Short running title.

Page 2

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

Abstract in English structured as follows for the original articles: Objectives; Patients and Methods; Results; Conclusions. The abstract should not exceed 350 words for original articles and 180 words for case reports.

- c) Keywords

A maximum of 5 keywords – must be MeSH terms – should be presented after the abstract.

Page 3 and following pages

Original papers: The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References.

Original papers should not exceed 4,000 words, 6 Tables/Figures and 60 references.

Case report: Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

A case report should not exceed 2,000 words and 25 references. It should present illustrative figures. The number of Tables/Figures should not exceed 6.

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

References: References should be cited by the numerical system, superscript 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".

Do not abbreviate the page number (i.e. correct: 565-569 and not: 565-9).

The Journal number and the month of publication should not be presented.

References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis) and not as a "classical" or true reference.

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.

– *Article published Online (insert DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis Published Online First*: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *Chapter in Book*

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

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

– *Book*

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

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

– *Online document*

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Accessed em 25 Janeiro de 2008

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.

The number of tables should be limited as described above.

Figures: Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be listed at the end of the manuscript, after the references, double typed. Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF.

The number of figures should be limited as described above.

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.

Review articles should not exceed 4000 words, 6 tables/figures and 100 references.

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

Images in Rheumatology: Images of particularly interest can be submitted. They should contain a maximum of 4 figures, in JPEG or TIFF format. The accompanying text must have a maximum of 500 words.

Modifications and proofreading: Articles accepted subject to modifications, will be sent to the authors that will have 1 month to modify them according to suggestions. A letter should be written for each reviewer and the changes should be highlighted in the main manuscript with a different font color. Contributors will receive page proofs of the accepted papers for approval.

Cover Letter draft:

Send with manuscript to The Editor: helenacanhao@netcabo.pt

The authors certify that the manuscript entitled _____ (ref ARP_____) is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere. The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged. And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Acta Reumatológica Portuguesa.

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____