



# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

# 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	Patrícia Nero
José António Pereira da Silva	Raquel Lucas
José Carlos Romeu	

---

## CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

---

Alfonse Masi (E.U.A.)	Ivânio 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, Direção Comercial e Serviços de Publicidade

Publisáude - 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.publisauade.pai.pt

### Redação

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

---

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

---

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

---

<b>Presidente</b>	Dr. Augusto Faustino
<b>Secretário</b>	Dr. Walter Castelão
<b>Secretário</b>	Dr. José Saraiva Ribeiro

---

CONSELHO FISCAL

---

<b>Presidente</b>	Dr. José Vaz Patto
<b>Relator</b>	Dr. José Miguel Bernardes
<b>Vogal</b>	Dr. <sup>a</sup> Maria Manuela Parente

---

PRESIDENTE ELEITO

---

Dr. Luís Maurício Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

**Acta Reumatológica Portuguesa: atribuição de Factor de Impacto em Junho de 2010** 129

**Acta Reumatologica Portuguesa: Impact Factor attributed in June 2010**

João Eurico Fonseca, Maria José Santos, José Antônio Pereira da Silva, Paulo Coelho, Viviana Tavares,  
Aurora Marques, Jaime Branco, José Alberto Pereira da Silva, João Ribeiro da Silva,  
Mário Viana Queiroz, João Figueirinhas, Robert Martins, Helena Canhão

**Translational medicine: is this a matter for the clinician?** 132

Catarina Limbert

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

**Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus: what should we advise to our patients?** 133

Cátia Duarte, Luís Inês

**Envolvimento muscular na esclerose sistémica – avaliação diagnóstica** 142

**Muscle involvement in Systemic Sclerosis – diagnosis evaluation**

Laura Pinto, Walter Castelão, Jaime Cunha Branco

**Síndromes auto-inflamatórias** 146

**Autoinflammatory syndromes**

J.A. Melo Gomes, Sónia Melo Gomes, Marta Conde

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

**Autoanticorpos como preditores da necessidade de terapia biológica na artrite reumatóide inicial** 156

**Autoantibodies as predictors of biological therapy for early rheumatoid arthritis**

Licia Maria Henrique da Mota, Leopoldo Luiz dos Santos Neto, Ivânio Alves Pereira, Rufus Burlingame,  
Henri A Ménard, Ieda Maria Magalhães Laurindo

**Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: a comparison of the reliability of available methods** 170

Hasan Ulusoy, Arzu Kaya, Ayhan Kamanli, Gurkan Akgol, Salih Ozgocmen

**BioRePortAP, an electronic clinical record coupled with a database: an example of its use in a single centre** 176

Campanilho-Marques R, Polido-Pereira J, Rodrigues A, Ramos F, Saavedra MJ, Costa M, Martins F,  
Pereira da Silva JA, Canhão H, Fonseca JE

**Manifestações cutâneas na esclerose sistémica** 184

**Skin Manifestation in Systemic Sclerosis**

Glauce Rejane Leonardi Bertazzi, Roberto Acayaba de Toledo, Moacir Fernandes de Godoy,  
Geise Cristina Geraldino, Gisele Cristine Dyonisio Fernandes, Daniela Vichiato Polizelli, Camila Lobo Pedrosa

**Patients' and physicians' priorities for improvement. The case of rheumatic diseases** 192

J.A. P. da Silva, S. Ramiro, S. Pedro, A. Rodrigues, J.C. Vasconcelos, E. Benito-Garcia

SUMÁRIO / CONTENTS

---

**Mensuração de preferências em saúde: uma comparação do SF-6D brasil com derivações do SF-36, em pacientes com artrite reumatóide** 200

**Health preferences measures: comparing Brazil SF-6D version with SF-36 derived versions, in patients with rheumatoid arthritis**

*Alessandro Gonçalves Campolina, Adriana Bruscato Bortoluzzo, Marcos Bosi Ferraz, Rozana Mesquita Ciconelli*

---

**Development and use of touch – screen computer-assisted self interviewing in portuguese patients with chronic immune diseases: evaluation of an electronic version of SF-36v2** 208

*Claudia Ribeiro, Luis Moreira, Augusta Silveira, Isabel Silva, Juan Gestal, Carlos Vasconcelos*

---

**Prevalence of rheumatic occupational diseases – PROUD study** 215

*Luís Cunha-Miranda, Filomena Carnide, M. Fátima Lopes*

---

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

---

**From a neutrophilic synovial tissue infiltrate to a challenging case of rheumatoid arthritis** 228

*Ana Filipa Mourão, Helena Canhão, Elsa Sousa, Rita Cascão, João Borges da Costa, Luís Soares de Almeida, Maria Emilia Oliveira, Manuel Marques Gomes, Mário Viana Queiroz, João Eurico Fonseca*

---

**Central diabetes insipidus induced by tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient** 232

*Diogo Souza Domiciano, Jozélio Freire de Carvalho, André Régis Macedo, Ieda Maria Magalhães Laurindo*

---

**Pancreatite aguda e rutura espontânea de pseudocisto pancreático em paciente com lúpus eritematoso sistêmico** 236

**Acute pancreatitis and spontaneous rupture of pancreatic pseudocyst in systemic lupus erythematosus**

*Carolina Fernandes Silva Campos, Juliana Alves Scignoli, Lorena Penha de Almeida, Brena Luize Ferreira, Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro, Domingos Sávio Nunes de Lima, Luiz Fernando de Souza Passos*

---

**Lúpus eritematoso sistêmico manifestando-se como parotidite e pancreatite auto-imune – Relato de caso** 241

**Systemic lupus erythematosus presenting as autoimmune parotitis and pancreatitis – Case Report**

*Geise Cristina Geraldino, Daniela Vichiato Polizelli, Camila Lobo Pedroso, Ricardo Acayaba de Toledo, Glauce Rejane Leonardi Bertazzi, Roberto Acayaba de Toledo, Rita de Cássia Menin, Elisete Funes*

---

**Necrose cutânea extensa como primeira manifestação da síndrome antifosfolípídica (SAF) secundária** 244

**Extensive cutaneous necrosis as an initial manifestation of secondary antiphospholipid syndrome (APS)**

*Alessandra de Sousa Braz, Maria Luíza D. Capriglione, Juliana Fernandes Sarmento*

---

**Vasculite livedóide em doente com síndrome antifosfolípídica** 249

**Livedoid Vasculitis in a patient with Antiphospholipid syndrome**

*S Serra, M João Saavedra, M João Salvador, J Pedro Reis, A Malcata*

SUMÁRIO / CONTENTS

**Miopatia inflamatória com evolução menos comum** 254

***Inflammatory myopathy with an unusual evolution***

*Andreia Veloza, Tiago Judas, Vera Martins, Ricardo Vizinho, Ana Cordeiro, Maria José Santos, João Namora*

**Adult-onset Still's disease and cytomegalovirus infection** 259

*Bento DP, Tavares R, Baptista Leite R, Miranda A, Ramos S, Ventura F, Araújo C, Cunha AR, Matos AA, Mansinho K*

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

**Calcinose distrófica de vulva em paciente com síndrome CREST** 264

***Dystrophic calcinosis of the vulva in a patient with CREST syndrome***

*Maria do Socorro Teixeira Moreira Almeida, Luciano Lima Carvalho, Josué Costa Arcoverde, Ludmilla de Figueirêdo do Vale Capucho, Camilla Tapety e Silva do Rego Monteiro, Gustavo Eduardo Pires Fontenelle*

**Calcinose em doente com esclerodermia: tratar ou aguardar?** 267

***Calcinosis in scleroderma patient: to treat or not to treat?***

*Olga Gomes, Anabela Barcelos*

**A importância da ecografia abdominal em reumatologia!** 269

***The importance of the abdominal ultrasound in rheumatology!***

*Anabela Barcelos, Filomena Freitas*

**Tofo gotoso de localização atípica em doente com múltiplos tofos gotosos infectados** 271

***Gout tophi with an atypical location in a patient with multiple septic gout tophi***

*M. Coutinho, A. Barcelos*

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR

**Serum IgA deficiency in systemic lupus erythematosus** 273

*Thelma L Skare, Ana Paula França Mantovani, Mariel Perini Monclaro*

**Dermatomiosite amiopática juvenil: descrição de uma entidade incomum** 275

***Juvenile amyopathic dermatomyositis – report of an unusual entity***

*Camila Cristina Bonin, Rosa Maria Rodrigues Pereira, Jozélio Freire de Carvalho*

**Devemos abandonar a vertebroplastia no tratamento das fracturas vertebrais compressivas osteoporóticas?** 277

***Should we abandon vertebroplasty in the treatment of osteoporotic compression vertebral fractures?***

*Nuno Neves, Manuel Ribeiro-Silva, Pedro Cacho-Rodrigues, Rui Matos, Rui Pinto*

AGENDA 279

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 281

## ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA: ATRIBUIÇÃO DE FACTOR DE IMPACTO EM JUNHO DE 2010

João Eurico Fonseca, Maria José Santos, José António Pereira da Silva, Paulo Coelho, Viviana Tavares, Aurora Marques, Jaime Branco, José Alberto Pereira da Silva, João Ribeiro da Silva, Mário Viana Queiroz, João Figueirinhas<sup>‡</sup>, Robert Martins, Helena Canhão\*

Em Junho de 2010 a Acta Reumatológica Portuguesa (ARP), como reflexo da sua indexação, primeiro ao Pubmed/Medline e depois ao *Science Citation Index* (SCI), recebeu um factor de impacto (FI) oficial. É uma distinção absolutamente histórica e excepcional, sendo a única revista médica Portuguesa com FI. Atingir este patamar reflecte um trabalho de muitos anos. Primeiro, a criação da revista, estabelecê-la como uma referência da Reumatologia Nacional, garantir a regularidade e a qualidade gráfica da publicação, instituir um processo de revisão qualificado e eficaz. Depois, garantir a indexação ao Medline/Pubmed, um processo altamente exigente em que apenas 25% das candidaturas anuais são aceites (4 números consecutivos da revista avaliados), apenas atingido por 4 revistas médicas Portuguesas e por nenhuma revista de Reumatologia Ibero-americana<sup>1</sup>. Com base neste patamar foi possível lutar pela indexação no SCI, condição mínima para obter um FI. A ARP foi a primeira revista médica Portuguesa a atingir este patamar de qualidade. Todos os anos são avaliadas cerca de 2000 candidaturas de revistas (3 números consecutivos de cada revista) que pretendem ser incluídas na base de dados do SCI e apenas cerca de 10% são seleccionadas<sup>2</sup>. O passo final foi a obtenção do FI que resultou de 2 anos de avaliação das publicações da ARP na SCI.

Mas o que é o FI de uma revista? O FI é uma forma de avaliar a repercussão que os artigos publicados em determinada revista têm sobre a comunidade científica. Mede o impacto dos conteúdos de uma revista no contexto das publicações científicas. O FI das revistas que atingiram este patamar de qualidade é actualizado todos os anos no *Journal Citation Reports* (SCI)<sup>3</sup>. O cálculo do FI é realizado a partir de pelo menos 2 anos de indexação numa base de dados da *Thomson Scientific* (ou ISI,

como por vezes continua a ser referida). Este período é necessário para permitir quantificar o número de citações, em determinado ano, noutras publicações presentes nessa base de dados, de artigos publicados nos dois anos precedentes na revista em avaliação. Este número de citações é depois dividido pelo número de artigos publicados na revista em avaliação durante o mesmo período de tempo. Por exemplo, o FI de uma revista em 2009 é igual ao número de citações em 2009 de artigos publicados em 2007 e 2008, a dividir pelo número de artigos publicados em 2007 e 2008<sup>4</sup>.

A importância do FI de uma revista cresceu muito na última década ao ponto de constituir um critério *major* na decisão de escolha de uma revista quando se pretende publicar um artigo, na avaliação dos *curricula vitae* académicos, na avaliação internacional das Instituições de investigação e na selecção de centros de excelência (como é o caso dos *Centres of Excellence in Rheumatology* da *European League Against Rheumatism*).

Claro que o primeiro FI que uma revista recebe é habitualmente baixo, reflectindo a entrada recente da revista «no mercado das citações». A ARP tem um FI de 0,726. Para entendermos este FI é importante salientar que não é o último entre as revistas de Reumatologia. De facto a ARP no primeiro ano já deixou para trás 5 outras revistas internacionais de Reumatologia, sendo a revista que se encontra imediatamente atrás da ARP o *Z Rheumatol*, a revista Alemã de Reumatologia (FI 0,401), e a que se encontra imediatamente à frente o *J Clin Rheumatol* (FI 1,185). A tabela é liderada pelo *Ann Rheum Dis* com um FI de 8,111.

O facto de a ARP ter um FI lança um novo objectivo evidente. Todos os anos (em Junho) teremos um FI oficial actualizado e poderemos medir o impacto da ARP. Passará a existir um objectivo anual de avaliar e melhorar o FI da ARP. Todos nós poderemos contribuir para o incremento do FI da ARP. O primeiro contributo fundamental será a publica-

\*Ex-Editores chefe e Editora-chefe actual da Acta Reumatológica Portuguesa

---

ção em língua inglesa de artigos com marcada originalidade e explorando nichos de interesse pouco debatidos nas revistas que lideram a Reumatologia Internacional. O segundo contributo é simplesmente não nos esquecermos da ARP quando escrevemos um artigo e o publicamos em qualquer revista. Deveremos perder um minuto para termos a certeza que sobre o tema que estamos a escrever não tenha saído nos últimos anos um artigo relacionável e relevante na ARP que possa e deva ser referenciado.

A ARP deverá manter um esforço de atracção de autores internacionais e deverá manter uma política de convites de artigos de revisão dirigidos a líderes internacionais na área da Reumatologia. Por fim, um passo muito importante. Não há NENHUMA revista com FI superior à da ARP com uma referência nacional no nome. O próximo passo lógico na internacionalização desta revista deverá ser um pequeno ajuste ao nome para simplesmente Acta Reumatologica.

A história da ARP é um exemplo de persistência, de trabalho de equipa, de primazia da qualidade e de afirmação internacional. Para que a ARP continue a ser uma história de sucesso vai precisar agora de mais recursos financeiros e de apoio profissionalizado e deverá ser assumida como um investimento da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Os ingredientes existem para continuarmos a ver na ARP uma fonte de inspiração para todos nós, basta sabermos gerir o futuro.

#### **Referências**

1. Fonseca JE. O próximo passo lógico: contornar o Catch 22. Acta Reumatol Port 2005; 30:9-12.
2. Fonseca JE, Santos MJ. Acta Reumatologica Portuguesa: novos horizontes. Acta Reumatol Port 2006; 31:289-290.
3. SCI® Journal Citation Reports®: a bibliometric analysis of science journals in the ISI® database. Philadelphia: Institute for Scientific Information, Inc.®, 1993.
4. <http://scientific.thomson.com/free/essays/journal-citationreports/impactfactor/>.

---

**Acta Reumatológica Portuguesa,  
a única revista científica portuguesa  
com Factor de Impacto.  
FI de 0,726**



## TRANSLATIONAL MEDICINE: IS THIS A MATTER FOR THE CLINICIAN?

Catarina Limbert\*

Medicine has always been a field plenty of interrogations. Patients ask about their complaints and duration of the disease; about treatment and cure. Clinicians, on the other side, query about diagnosis and most adequate treatment options for their patients. While a lot of answers can be found in recent scientific knowledge, in collected experience and clinical sense, there are many questions for which we have no solutions. This fact leads to a constant state of curiosity, stimulating the interest for scientific advances with significance to clinical practice.

A most current issue, nowadays, is the role of medical doctors in research, particularly if basic research should be reserved to biologists and other basic sciences professionals. Or is this also a matter for the clinician?

The clinician's highly trained clinical thinking relies on associative and relational ideas which are constantly being up-to-dated at conferences, medical discussions, by recent literature or pharmaceutical information. This feature constitutes a most important tool to set up urgent and key scientific questions. In other words, it allows medical doctors to put the right *question* at the right *moment*.

Translational medicine is the link between "bench and bedside" that has been missing. It is a scientific approach that bridges laboratory experiments, through clinical trials, to actual health-care applications. Stem cell research is a hallmark of translational medicine. Also, discoveries in genomics and proteomics, as well as recent investigation on immunomodulation approaches, have shown to provide direct beneficial effects to patients by giving new insight to pathophysiology, diagnosis and treatment of specific diseases.

In many countries, medicine is already strongly related to scientific investigation. However, such an emerging vision implicates profound structural

changes, which should begin at medical educational level. Engaging students into research projects will allow them to become familiar with molecular biology methods, laboratory devices and animal model experiments. It contributes for developing a scientific way of thinking that is crucial for new ideas and scientific hypothesis to arouse.

It is also important to re-define the role of medical doctors as health care givers at major university hospitals, where translational projects can be carried on. A major step is to include research/investigation work in medical doctor's routine daily work, providing a balance between clinical practice and science. Moreover, it is essential to promote a motivating scientific environment with interdisciplinary networking (e.g. physicians, biologists, bioinformatics) in order to find new lines of investigation, to perform quality projects and to generate data for publishing in relevant scientific journals.

In the last twenty years, international research foundations and pharmaceutical companies have spent vast amounts of funds on basic research with significantly less return on investment than expected. Moreover, in a period of economical crisis, most efforts should be directed towards solving urgent questions related to diseases of great economical and social impact such as rheumatic diseases, obesity, diabetes and cancer.

It is my belief that translational medical science may become a key path for clinicians to get involved in basic research, allowing medical science to move more rapidly towards major targets. Translational medicine is, therefore, a key process to efficiently and rapidly translate basic research findings into medical practice and meaningful health-care outcome.

### Correspondence to

Catarina Limbert  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa  
E-mail: [climbert@googlemail.com](mailto:climbert@googlemail.com)

\*Pediatria. Estudante de Doutoramento da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

## ORAL CONTRACEPTIVES AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: WHAT SHOULD WE ADVISE TO OUR PATIENTS?

Cátia Duarte\*, Luís Inês\*

### Abstract

Oral contraceptives (OC) are the contraceptive method of choice for the majority of Western world women. Decision on giving OC to patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) puts special issues and concerns. In fact, OC have been evocated as etiologic risk factors for SLE and also associated with an increased risk of flares. During periods of active disease an effective contraception is mandatory, but OC puts safety problems in this setting. On the other hand, many SLE patients will be on a low activity or remission state with much less aggressive medication for most of the time. Cumulative damage due to SLE and comorbidities such as cardiovascular disease, antiphospholipid syndrome/ antibodies also has to be considered for pregnancy and contraception decisions.

Advice on the benefits and risks of OC is an important and difficult aspect of the care of women with SLE. This advice should be done based on the best evidence and always considering our particular subject and its changing risk profile. This review will focus on OC in SLE women and particularly on current evidence on safety.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus; Contraception; Oral Contraceptives.

### Introduction

During recent decades, generalized use of oral contraceptives (OC) by women gave them direct control of pregnancy issues and accounted to a social revolution. Since the early days, OC had the characteristic of being both the most convenient and effective non-surgical method of birth control (when taken adequately) with an acceptable safety profi-

le. For these reasons, OC are the contraceptive method of choice for the majority of Western world women between the ages of 15 and 44 years<sup>1</sup>.

Decision on giving OC to patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) puts special issues and concerns. SLE is a chronic systemic autoimmune disease which etiology probably involves a complex interaction between environmental, infectious and hormonal factors in a genetically susceptible subject<sup>2</sup>. Despite it can affect any gender at any age, SLE is much more common among women and its incidence is significantly increased during reproductive years. Among the risk factors for SLE OC have been evocated as etiologic factors. During its course, SLE presents a wide range of manifestations alternating periods of exacerbation and remission. OC was also associated with an increased risk of flares with variable severity. Other clinical problems with higher occurrence among SLE patients as thrombotic events can be potentiated when OC are used.

Being SLE a disease with major expression among women, OC have been questioned for these patients over time. During periods of active disease pregnancy is contraindicated, due to risks for the patient and the baby, associated both to SLE and its treatment. For these cases, an effective contraception is mandatory but also puts special issues. On the other hand, many SLE patients will be on a low activity or remission state with much less aggressive medication for most of the time. Cumulative damage due to SLE and comorbidities such as cardiovascular disease, antiphospholipid syndrome antibodies also has to be considered for pregnancy and contraception decisions. Physicians who care of SLE women are commonly submitted to questions about these issues, not only for their patients but also from other health professionals. Advice on the benefits and risks of exogenous hormones for OC is an important and difficult aspect of the care of women with SLE. This advice should be done based on the best evidence from

\*Rheumatology Department, Coimbra University Hospital

available studies and always considering our particular subject and its changing risk profile.

This review will focus on contraception in SLE women, regarding to their indications and potential risks for these particular patients.

## Hormonal Contraceptives

Hormonal contraceptives prevent conception through a number of mechanisms. Ovulation is prevented by inhibition of gonadotrophin secretion via an effect on both pituitary and hypothalamic centers. Peripherally, estrogen provides endometrial stability to prevent breakthrough bleeding. Progesterone increases cervical mucus viscosity, decreases tubal peristalsis and ciliary action, and diminishes the endometrial ability to support the growth of an embryo<sup>3,4</sup>. Progestin affect and may inhibit ovulation depending the dosage<sup>5</sup>.

From the pharmacological point of view, hormonal methods use either a combination of estrogen and progestin or progestin only. Hormonal contraceptives can be administered through different routes: oral, transdermal, intrauterine or intravaginal<sup>6</sup>.

The ethynilestradiol is the estrogenic component of OC. During the last years there was a progressive and significant reduction in its dose from almost 80 µg to as low as 15 µg. 17β-estradiol has been used in transdermal patches. With the development of injections with the duration of action of 1 month, two esters of the natural hormone 17β-estradiol (estradiol cypionate and estradiol valerate) have been used<sup>6</sup>.

Currently, progestin employed in oral contraceptives belongs to two main chemical families: the first includes derivatives from progesterone and the second derivatives of 19-nortestosterone or gonane<sup>6</sup>. Several formula combining estrogen and progestin are available and new and old progestin can be used (drospirenone, dienogest, chlormalidon containing oral contraceptives). To avoid the side effects due to the estrogen compound, progestative only contraceptives have been developed. At present the four most often used preparations are desogestrel 75 µg, levonorgestrel 30 µg, norgestrel 30 µg and the norethisterone 350 µg/day. The newest desogestrel 75 µg presents the higher efficacy to contraception with the longer safety margin (12h) and less side effects<sup>5,7,8</sup>. Other progestins are used for injectable formula (depomedroxyprogesterone) and implants (levonorgestrel, etonogestrel, nestorone and nomegestrol)<sup>5,9,10</sup>.

## Why did physicians believe in a potential negative role of female hormones in SLE?

The inference that female hormones have an important role in SLE comes firstly from the highest incidence and prevalence rates of this disease among women reported over time. All studies in SLE show a female predominance. In large cohorts in Europe, USA and Latin America the majority of subjects included are women (90.8%, 88% and 90% respectively)<sup>11-13</sup>. When compared female to male ratios, it varies between 4.3 and 11.7. The incidence is higher among women in all ages but the difference is greater in the 15-40 years old group, with less differences in children and after 70 years of age<sup>14-19</sup>. The peak incidence rate for women is during puberty and during the child bearing years, suggesting an important role from sex hormones.

Experimental data with SLE models support this association. Studies conducted in mouse model SLE (NZB/NZW, MRL/lpr and BALB/c) show the role of sex hormones and its receptors in SLE onset and development, showing an increased renal disease associated with estrogen levels and that androgens are protective<sup>20-25</sup>.

Further evidence comes from human studies reporting abnormalities in sex hormones levels. An increased level of estrogen and a low level of androgens in women with SLE were reported<sup>26-28</sup>. The results in male are scarcer and usually the samples are very small. Overall, significantly lower levels of testosterone and dihydrotestosterone are found in male SLE patients when compared with controls<sup>26,29</sup>.

Furthermore, pregnancy is considered a potential trigger for SLE flare. High incidence of flares during pregnancy is reported in two prospective studies, mostly in the second trimester and post-partum<sup>30,31</sup>. A retrospective case control-study also shows a higher flare rate in the pregnant group (0.093 of per patient per year) than among controls (0.049 per-patient per-year). In this study, the majority of flares occurred during the second and third trimester and 8 weeks post deliver<sup>32</sup>. The increased level of estrogen during pregnancy could explain the risk of flare during this period and gave physicians more reasons to believe in the risk association between female hormones and SLE.

Taking in consideration all these data, hormone therapy in women with SLE remains an important concern to physicians. Observational and interventional studies were conducted over time to ascertain the role of estrogens in SLE and impro-

ved evidence necessary for giving each patient the better advice.

### Oral Contraceptives and the risk of SLE

The role of exogenous estrogens as a trigger of SLE was the aim of different studies and controversial results have been published over time (Table 1).

A case control study from Sweden<sup>33</sup>, with 85 SLE patients and 205 sex-age matched controls found no association between OC containing estrogens

and SLE onset. No data related with other kind of oral contraceptives or estrogens level was analyzed. These results were similar to a previous case control study conducted by Strom et al<sup>34</sup> in Philadelphia. In the Carolina Lupus Study, a population based, case control study that assembled its subjects by identifying 240 SLE patients from community-based rheumatologists in South Carolina and comparing them to control subjects through driver's license records frequency-matched to cases within 5 years of age, sex and state found no correlation between OC and SLE<sup>35</sup>. The authors also

**Table 1. Evidence of risk of developing SLE associated with OC use**

Author, year	Contraceptive method	Study design	Results
Strom, 1994 <sup>34</sup>	OC unspecified	Case control study SLE: 195 Controls: 143	No association between OC's and SLE
Sanchez Guerrero, 1997 <sup>36</sup>	OC unspecified	Prospective cohort study NHS I (n=121 645)	Past users vs never users: RR:1.9 (95% IC: 1.1-3.3) No relation with duration of OC
Bengtsson, 2002 <sup>33</sup>	OC containing estrogen	Case control study SLE: 85 Controls: 205	No association between OC and SLE
Cooper, 2002 <sup>35</sup>	OC unspecified	Population-based case control study N=240 female SLE N= 320 female controls	No association between OC and SLE
Costenbader, 2007 <sup>37</sup>	OC unspecified	Cohort study NHS I and NHSII (n=238,308) 262 SLE female	Ever use of OC: RR: 1.5 (95% IC: 1.1-2.1) Highest risk with short duration (<2y) of OC (RR: 1.9, 95%IC: 1.3-2.8) No association with kind of OC
Bernier, 2009 <sup>38</sup>	OC	Population based nested case control-study (UK GPRD) SLE: 786 Controls: 7817	Any use of OC RR: 1.19 (95% IC: 0.98-1.45) Current use of OC RR: 1.54 (95% IC: 1.14-5.57) Risk was higher: - in current users who recently started (RR:2.52, 95% IC: 1.14-5.57) - first or second generation OC increase with dose of ethinylestradiol

NHS: Nurse Health Study; UK-GPRD: United Kingdom General Practice Registered Database  
RR: Relative Risk, OR: Odds Ratio

make reference that there was no association with other hormonal contraceptives, however data related with this issue is not well clarified.

However, all previous studies were case control, based in patients self report which is associated with some limitations as bias, particularly selection and recall bias or temporal relationship difficult to establish. More recently, prospective studies using large database were conducted. Cohort studies provides some of the strongest evidence that a factor is important in a specific disease etiology with establishment of temporal relationship, minimize the bias risk and are considered the most adequate epidemiologic studies.

Prospective studies using the Nurses Health Study cohort (NHS) report an association between OC and SLE onset. Analyzing data from this cohort, past users of OC had an age and post-menopausal hormones adjusted RR of developing SLE of 1.4 (95% IC 0.9-2.1) compared with never users. On the other hand, there was no significant increased risk with duration of OC use or time since first or last use<sup>36</sup>. Furthermore, risk associated with type of hormonal contraceptive or estrogen level was not evaluated. In a study conducted by Costenbader et al, using data from the same cohort, OC were associated with an increased risk of developing SLE (RR 1.5; CI 95%: 1.1-2.1) but paradoxically the risk was highest among women with shorter duration of OC use, and no association was found with type of hormones or the OC hormone potency<sup>37</sup>.

More recently, a population-based nested case control study using the UK's General Practice Research Database, including 786 incident cases of SLE and 7817 age matched controls, report an increased risk of SLE onset associated with OC use (RR: 1.19). The risk is greater with current use (RR: 1.54; 95% CI: 1.15-2.07), particularly among patients who had only recently started OC (RR: 2.52; 95%CI: 1.14-5.57). The risk appears to be particularly increased with current exposure to first or second generation OC (RR: 1.65; 95% CI: 1.20-2.96) and increasing with the dose of ethinylestradiol, with a RR of 2.92 for OC with 50 µg of ethinylestradiol compared to a RR of 1.42 when a dose of 30 µg is used<sup>38</sup>.

### Oral contraceptives and disease activity in SLE patients

Prescription of OC might be considered in SLE patients for several reasons. First, pregnancies and

conception planned during remission have better outcomes. Secondly, most female SLE patients would appreciate to be allowed such a convenient contraceptive as OC, just like any other women. Other rationale is that patients with very active disease or those receiving potentially teratogenic medications should use an extremely reliable form of birth control. A side effect of cyclophosphamide, a common immune-suppressive therapy used in SLE patients with active disease, is infertility. Despite of actually only gonadotrophin-releasing hormone analog show some evidence in reducing the risk of ovarian failure associated with cyclophosphamide<sup>39</sup> and no available data related with OC protective role, it is believed that oral contraceptives inhibiting ovulation can potentially mitigate infertility among cyclophosphamide users<sup>40</sup>.

However, in SLE patients OC use was associated over time with increased risk of SLE flare. Several studies have addressed this issue (Table II).

A retrospective study conducted by Jungers et al, with 60 SLE women with renal disease, show that 43% of patients experienced an exacerbation of lupus nephritis when medicated with OC (estrogen dosage from 30µg to 50 µg of ethinylestradiol) compared to none exacerbations in control group (reogestin-only OC or non-users)<sup>41</sup>. Another retrospective study based on self-report of flare showed that 13% of patients referred occurrence of flare after starting OC<sup>41</sup>. These results were contradicted by other studies. Julkunnen et al, in a retrospective study, including 85 SLE patients found no statistically significant difference in the flare rate comparing Combination OC users and non-users<sup>43</sup>. Studies with higher quality were later conducted to clarify this issue. The Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA) is a double blind randomized placebo-controlled equivalence trial of OC therapy in pre-menopausal women. The SELENA study included 183 premenopausal women with inactive (76%) or stable active (24%) SLE, who were randomly assigned to receive either OC (triphasic ethinylestradiol 35 µg plus norethindrone at a dose of 0.5 to 1 mg for 12 cycles of 28 days) or placebo. Demographic and clinical characteristics were similar between groups. No flare increase was observed in treated patients compared to the placebo group. Discontinuation rate due to any reasons (side effects, pregnancy, voluntary or lost to follow up) was similar between groups, as well as the 12-month non adherence rate<sup>44</sup>. Sanchez-Guerrero et al conduc-

Table II. Evidence of OC effect on SLE activity

Author, year	Contraceptive method	Study design	Results
Jungers, 1982 <sup>40</sup>	COC 50 µg ethynilestradiol 30 µg ethynil estradiol POC	Nonrandomized trial, non-placebo controlled SLE female with nephropathy COC 50 µg: 14 COC 30 µg: 7 POC: 11	Incidence of flare: 43% in COC groups, within 3 months of beginning OC No flare in POC group
Julkunen, 1991 <sup>42</sup>	OC unspecified	Retrospective study	31/85 had used OC after or during SLE onset 4 (13%) noted a flare during the first six months after starting OC Incidence of flare was similar as in patients not using OC
Buyon, 1995 <sup>41</sup>	OC unspecified	Population survey	14% (n=55) were taking OC after SLE diagnosis Only 13% (n=7) self report flare occurrence, mostly musculoskeletal
Petri et al, 2005 <sup>43</sup>	Triphasic OC (triphasic ethinylestradiol 35 µg plus norethindrone at a dose of 0.5 to 1 mg for 12 cycles of 28 days)	RCT-double blind placebo-controlled, follow-up 12 mo 183 women with stable or inactive disease	No differences between groups in occurrence of flares of any type
Sanchez et al, 2005 <sup>44</sup>	COC (35µg of ethinyl estradiol plus 150µg of levonorgestrel) POC(30µ Levonorgestrel) IUD (TCu 380A copper device)	RCT-single blind, non-placebo. Follow-up 12 months 162 SLE woman, ≤40 yo, with mild or stable disease	No difference among groups in mean activity, incidence of flares or time to first flare

NHS: Nurse Health Study; COC: Combined Oral Contraceptive; POC: Progestative Oral Contraceptive; IUD: Intra-Uterine Diaphragm

ted a single-blind clinical trial involving 162 women with systemic lupus erythematosus without active disease at baseline who were randomly assigned to combined OC (30 µg of ethinyl estradiol plus 150 µg of levonorgestrel), a progestin-only pill (30 µg of levonorgestrel), or a copper intrauterine device (IUD) (TCu 380A copper device). In this study, disease activity remained mild and stable in all groups throughout the trial. There were no significant differences among the groups during the trial in global or maximum disease activity, incidence or probability of flares, or medication use. The median time to the first flare was three months in all groups<sup>45</sup>. In conclusion, available evidence from randomized controlled trials support the safety of low-dose combined OC in SLE patients with

inactive or stable disease in regard to the risk of a SLE flare.

The first studies conducted in this area were small, not randomized, confounders not considered which limits their quality and makes it difficult to interpret the results. Discrepancies between studies could be justified by different estrogens levels with higher dosage in the early studies. Despite of better design in the recent studies, with larger samples, generalization of their results is a limitation (due to exclusion criteria) and its application in individual cases should be made carefully. As patients with active disease at baseline were excluded in both trials, no data are available about security of OC (even progestatin-only or combined pill) in patients with active disease.

## Other Risks of OC in SLE patients

The estrogen component of combined OC increases hepatic production of serum globulins involved in coagulation, increases blood coagulability and the risk of thrombotic events<sup>46</sup>. Case control studies in the general population have shown an increased risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism associated to OC, ranging from 2.1 to 4.4<sup>47</sup>, which is directly related to the dose of estrogen and the type of progesterone.

There is a high incidence of thromboembolic events (TE) in SLE patients, particularly in those with antiphospholipid antibodies (aPL)<sup>48-52</sup>, which are common in SLE. Consequently, the decision of OC use in SLE patients should consider the presence of aPL. Other risk factors for thrombotic events recognized for general population as tobacco, venous insufficiency or other thrombophilic defects should also be considered in SLE patients.

It is actually well recognized that SLE is associated with increased cardiovascular risk not explained by traditional risk factors. SLE patients present more frequently high blood pressure. These are particular issues to be considered when a OC is prescribed to SLE patients.

Other important point is the risk of infections. SLE patients are commonly medicated with immunosuppressive medications and at an increased risk of infections. The use of IUD's is associated with an increased risk of infection in general population. No studies with SLE female patients were conducted to assess this issue, although studies including patients with IUD's found no increased risk of infections in this group compared with OC's<sup>45,53</sup>. This potential infection risk should be addressed in SLE patients.

## Practical advice: Which are the best options for OC in SLE patients?

SLE presents a high incidence and prevalence among women in childbearing age, which makes the contraception an important issue to consider in these patients. Estrogens have been considered as having a deleterious effect in SLE patients, based on animal and population studies as well as in case reports. Despite case control studies have shown no increased risk of SLE onset in patients receiving OC, more recent prospective studies demonstrate an increased risk, which is related with

**Table III. Recommendations for Contraception use in SLE patients**

### Contraception can be considered if:

1. Absolute and relative contraindications considered for general population are not present<sup>53,54</sup>
2. Inactive or stable/moderate disease
3. No history of venous or arterial thrombosis
4. No high titer of any antiphospholipid antibody isotope
5. No lupus anticoagulant
6. No-Smoker
7. Normotensive

For combined pill, use the lowest dose of ethinilestradiol (30-35 µg)

Consideration of pill containing progestin only

Considering risk of infection if intra-uterine ring use

type and dose of estrogens in OC.

Prescription of OC in SLE patients should follow the same recommendations given to the general population<sup>54,55</sup>, with particular points related with specific characteristics of this group of patients.

Although several studies have shown controversial results related to an increased risk of flare among OC users, two clinical trials show no increased rate of flare in patients with inactive or stable disease receiving OC, without difference between combined OC, progestin-only OC or IUD. No conclusions for patients with active disease are possible from these studies, and consequently OC in this group of patients should be avoided until new data appear.

Considering data for the general population, OC are associated with an increased risk of thrombotic events and its risk increases when thrombophilia exists. Despite of theoretically combination OC have higher risk of thrombotic events than Progestin-only OC, both clinical trials found no difference of thrombotic events between them. Considering conditions in the general population where OC are contraindicated in patients with higher thrombophilic risk, this is a particular issue in SLE patients, who commonly are aPL positive. So, in SLE patients aPL should be evaluated before receiving OC and if positive, combination OC should be avoided.

Despite all risks, use of OC has recognized benefits in SLE patients as birth control, and potentially may preserve ovarian function in SLE patients

receiving cyclophosphamide. For all these reasons, the possibility of OC use should be considered in SLE patients and the decision should be taken balancing benefits and risks in each individual patient.

### Correspondence to

Cátia Duarte  
Rheumatology Department  
Coimbra University Hospital  
Tel: 00351 239400400  
E-mail: catiacmduarte@gmail.com

### References

1. Trussel J, Kost K. Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. *Studies in Family Planning* 1987; 18:237-283.
2. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1714-1724.
3. Askanase AD, Buyon JP. Reproductive health in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:265-280.
4. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993; 259: 633-638.
5. Erkkola R. Recent advances in hormonal contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19: 547-553.
6. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Hormonal Contraception: Present and Future. *Drugs of Today* 2008;44:905-923.
7. Benagiano G, Primiero PM. Seventy five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen free contraception. *Acad Sci* 2003; 997:163-173.
8. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006;73: 4704-4787.
9. Meirik O, Fraser IS, d'Arcancues C. Implantable contraceptive for women. *Human Reprod Update* 2003;9:49-59.
10. Meckstroth KR, Darney PD. Implantable contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:781-815.
11. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.
12. 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 (Baltimore)* 2004; 83: 1-17.
13. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 601-611.
14. Naleway AL, Davis ME, Greenlee RT, Wilson DA, McCarty DJ. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in rural Wisconsin. *Lupus* 2005; 14: 862-866.
15. Nightingale AL, Farmer RD, de Vries CS. Incidence of clinically diagnosed systemic lupus erythematosus 1992-1998 using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 656-661.
16. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. *J Rheumatol* 2001; 28: 539-546.
17. Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol* 2003; 30: 731-735.
18. Nossent JC. Systemic lupus erythematosus on the Caribbean island of Curacao: an epidemiological investigation. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1197-1201.
19. Siegel M, Reilly EB, Lee SL, Fuerst HT, Seelenfreund M. Epidemiology Of Systemic Lupus Erythematosus: Time Trend And Racial Differences. *Am J Public Health Nations Health* 1964; 54: 33-43.
20. Dhaher YY, Chan K, Greenstein BD, de Fougerolles Nunn E, Khamashta MA, Hughes GR. Impaired estrogen priming of progesterone receptors in uterus of MRL/MP-lpr/lpr mice, a model of systemic lupus erythematosus (SLE). *Int J Immunopharmacol* 2000; 22:537-545.
21. Dhaher YY, Greenstein B, de Fougerolles Nunn E, Khamashta M, Hughes GR. Strain differences in binding properties of estrogen receptors in immature and adult BALB/c and MRL/MP-lpr/lpr mice, a model of systemic lupus erythematosus. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:247-554.
22. Greenstein B, Roa R, Dhaher Y et al. Estrogen and progesterone receptors in murine models of systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol* 2001; 1:1025-1035.
23. Sthoeger ZM, Bentwich Z, Zinger H, Mozes E. The beneficial effect of the estrogen antagonist, tamoxifen, on experimental systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21:2231-2238.
24. Blank M, Mendlovic S, Fricke H, Mozes E, Talal N, Shoenfeld Y. Sex hormone involvement in the induction of experimental systemic lupus erythematosus by a pathogenic anti-DNA idotype in naive mice. *J Rheumatol* 1990; 17:311-317.
25. Roubinian JR, Papoian R, Talal N. Androgenic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus. *J Clin Invest* 1977; 59:1066-1070.
26. Folomeev M, Dougados M, Beaune J et al. Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1992; 1:191-195.
27. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30:241-248.
28. Jungers P, Nahoul K, Pélissier C et al. Plasma androgens in women with disseminated lupus erythematosus. *Presse Med* 1983; 12:685.



29. Lavalle C, Loyo E, Paniagua R et al. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14:268-272.
30. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 643-650.
31. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1538-1545.
32. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 133-138.
33. Bengtsson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 563-571.
34. Strom BL, Reidenberg MM, West S, Snyder ES, Freundlich B, Stolley PD. Shingles, allergies, family medical history, oral contraceptives, and other potential risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 1994; 140:632-642.
35. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1830-1839.
36. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:804-808.
37. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1251-1262.
38. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009 15; 61:476-481.
39. Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2761-2767.
40. Bermas BL. Oral Contraceptives in Systemic Lupus Erythematosus - a thought pill to swallow? *N Engl J Med* 2005; 353:2602-2604.
41. Jungers P, Dougados M, Pélissier C et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:618-623.
42. Buyon JP, Kalunian KC, Skovron ML et al. Can Women with Systemic Lupus Erythematosus Safely Use Exogenous Estrogens? *J Clin Rheumatol* 1995; 1:205-212.
43. Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol* 1991; 20:427-433.
44. Petri M, Kim MY, Kalunian KC et al (OC-SELENA Trial). Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005 15; 353:2550-2558.
45. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353:2539-2549.
46. ACOG practice bulletin. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Int J Gynec Obstet* 2001; 75:93-106.
47. Martinez F, Avecilla A. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12:97-106.
48. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112:682-689.
49. Harris EN, Gharavi AE, Loizou S et al. Crossreactivity of anti-phospholipid antibodies. *J Clin Lab Immunol* 1985; 16: 1-6.
50. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 117: 997-1002.
51. Vaarala O, Manttan M, Manninen V et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 91: 23-273.
52. Finazzi G, Brancaccio VI, Moia M et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the Italian registry. *Am J Med* 100: 530-536.
53. Julkunen HA, Kaaja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32:227-230.
54. WHO. Selected practice recommendations for contraceptive use: 2008 update. 2008 ([www.who.int/reproductive\\_health/publications/sps/spr\\_2008\\_update.pdf](http://www.who.int/reproductive_health/publications/sps/spr_2008_update.pdf)).
55. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. 2004. ([www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9879290215080/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9879290215080/en/index.html)).

## ENVOLVIMENTO MUSCULAR NA ESCLEROSE SISTÉMICA – AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Laura Pinto\*, Walter Castelão\*, Jaime Cunha Branco\*\*

### Resumo

Na Esclerose Sistémica pode ocorrer envolvimento do músculo estriado. Diversas séries publicadas na literatura descrevem diferentes percentagens de envolvimento muscular, de acordo com os critérios de diagnóstico utilizados. Actualmente, não existe uniformidade de critérios diagnósticos e é necessária a introdução de novos métodos, nomeadamente imuno-histoquímicos, que permitam elucidar os diferentes tipos de envolvimento muscular que ocorrem nesta doença.

O presente artigo pretende fazer uma revisão de conhecimentos sobre o diagnóstico de miopatia associada a Esclerose Sistémica.

**Palavras-chave:** Esclerose Sistémica; Miopatia; Critérios de Diagnóstico.

### Abstract

In Systemic Sclerosis skeletal muscle may be involved. Several published series describe different involvement percentages, depending on the diagnostic criteria used. To date, there are no uniform criteria for the diagnosis of this entity and, the use of new methods, namely immunohistochemical techniques, will be necessary to highlight the different types of muscle involvement occurring in this disease.

The present article intends to make a review about the diagnosis of the myopathy occurring in Systemic Sclerosis.

**Keywords:** Systemic Sclerosis; Myopathy; Diagnostic Criteria.

\*Serviço de Reumatologia do Centro Hospital de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa

\*\*CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

### Introdução

A Esclerose Sistémica (SSc) é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada pela deposição excessiva de colagénio na pele e outros órgãos (coração, pulmão, rim, intestino), hiperreactividade vascular e fenómenos obliterativos microvasculares<sup>1</sup>.

O envolvimento muscular foi descrito pela primeira vez em 1876 como um componente *minor* desta patologia. Em séries publicadas posteriormente, foi observada uma prevalência muito dispar, entre 16-81%, dependendo dos critérios utilizados para o diagnóstico: clínicos (incluindo fadiga, mialgias e/ou diminuição da força muscular); laboratoriais (elevação das enzimas musculares); electromiográficos (padrão miopático) e, ou 4) histológicos (infiltrados inflamatórios, fibrose, microangiopatia)<sup>2</sup>.

Segundo alguns autores, parecem ocorrer 2 tipos principais de envolvimento muscular associados a esta patologia. No primeiro observa-se uma miopatia ligeira, devida a fibrose muscular e no segundo; a clínica, os achados laboratoriais e as alterações electromiográficas são semelhantes às encontradas na polimiosite (PM)/dermatomiosite (DM), tendo, na maioria dos casos, um envolvimento clínico moderado<sup>2,3,4</sup>. Se a associação de miosite com SSc constitui um verdadeiro síndrome de sobreposição ou deveria ser considerada apenas como uma manifestação da doença, permanece controverso. O termo escleromiosite, tem sido proposto para caracterizar o síndrome de sobreposição DM-PM/SSc<sup>5</sup>.

Desta forma, é provável que a miopatia associada a esclerose sistémica, inclua entidades distintas com mecanismos patogénicos e prognósticos diferentes<sup>2</sup>.

A síndrome de sobreposição SSc/DM-PM, foi a mais frequentemente encontrada, num estudo recente por Troyanov e colaboradores, em 100 doentes canadianos franceses com miopatia inflamatória idiopática<sup>6</sup>.

Neste trabalho pretendemos fazer uma revisão sobre o diagnóstico de envolvimento muscular nos doentes com esclerose sistémica.

## Diagnóstico

Neste momento, como já foi referido, não existem critérios para o diagnóstico de miopatia associada a SSc, desta forma o diagnóstico é baseado: 1) na clínica; 2) exames laboratoriais (bioquímicos e imunológicos); 3) electromiograma (EMG) e 4) exame histopatológico do músculo e 5) RM (Ressonância Magnética).

## Clínica

Os sintomas de envolvimento muscular são geralmente ligeiros a moderados e incluem fadiga, mialgia generalizada e fraqueza muscular geralmente simétrica e proximal<sup>7</sup>. O quadro clínico pode no entanto, em algumas casos, apresentar um curso grave<sup>8</sup>. A fraqueza muscular foi avaliada sistematicamente em doentes com SSc em 2 séries, constatando-se um déficite motor grave numa grande proporção de doentes, sobretudo nos que apresentavam a forma difusa da doença. Na primeira série, observou-se uma incidência de 30% (quando o déficite motor grave foi definido como uma força de grau 3 ou 4 numa escala de 4 graus), e na segunda série, uma incidência de 43% (quando a força muscular se encontrava 75% abaixo do normal)<sup>2</sup>.

Foi ainda relatado na SSc, que o envolvimento muscular é mais frequentemente encontrado na doença difusa relativamente à forma limitada<sup>5,10</sup> e que o envolvimento cardíaco (arritmias, bloqueios de condução e disfunção ventricular esquerda) é mais frequente em doentes com envolvimento muscular<sup>5,10,11</sup>. Desta forma, o envolvimento do músculo estriado parece ser um indicador de aumento de risco cardiovascular, sendo preconizado o rastreio para doença cardíaca oculta nestes doentes<sup>5</sup>.

Em doentes com miopatia associada a SSc, foi observada por Ranque e colaboradores uma incidência elevada de doença pulmonar intersticial (66%) e de úlceras digitais (48%)<sup>12</sup>.

## Exames laboratoriais

A elevação das enzimas musculares (creatina quinase-CK, lactato desidrogenase-LDH, aldolase, aspartato aminotransferase-AST e alanino amino-

transferase-ALT) é inconstante e frequentemente ligeira (menor que 10 vezes o limite superior da normalidade). A CK em conjunto com a aldolase têm uma sensibilidade mais elevada de que a CK isolada<sup>2</sup>.

Ranque et al. observaram uma elevação de CK e aldolase em 82% de pacientes com miopatia e SSc, num estudo publicado recentemente<sup>12</sup>.

Quando ocorre envolvimento simultâneo do miocárdio, as enzimas musculares estão muito elevadas em 90-100% dos casos<sup>10,11</sup>. Neste caso, a troponina I é uma enzima que pode ajudar no diagnóstico, dada a sua especificidade para lesão do miocárdio<sup>13</sup>.

O envolvimento muscular na SSc foi associado a três tipos diferentes de anticorpos: anti-PM/Scl, anti-Ku e anti-RNP.

Os anticorpos anti-PM/Scl estão presentes no soro dos doentes com PM, DM e SSc e foram associados com a presença de miosite, nestes últimos<sup>14,15</sup>. Estes são dirigidos a um complexo nucleolar, cujas principais proteínas antigénicas são as proteínas PM/Scl 100 e a isoforma PM/Scl 75. Nos doentes com SSc e miosite está descrita uma frequência destes anticorpos que varia entre 10 e 83%<sup>2</sup>, dependendo das séries, Hanke e colaboradores publicaram recentemente dados que apontam para uma prevalência de cerca de 18%<sup>16</sup>.

Cerca de 80-100% dos doentes com os anticorpos anti-PM/Scl apresentam a forma limitada cutânea com incidência elevada de: calcinose; fraqueza muscular; elevação da CPK e alterações inflamatórias na biópsia muscular<sup>2</sup>.

Os anticorpos anti-PM/Scl têm sido ligados em diversos estudos ao antigénio HLA DR3<sup>17,18</sup>. Numa população Japonesa estes anticorpos não se encontraram, provavelmente devido ao facto do antigénio HLA DR3 ser pouco frequente, estando a miosite nestes doentes associada ao anticorpo anti-Ku. Num estudo multicêntrico de 2008, Rozman e colaboradores<sup>19</sup> descreveram a ausência de anticorpos anti-PM/Scl nos doentes positivos para anti-Ku e a associação destes últimos anticorpos a manifestações musculo-esqueléticas.

Nos doentes com SSc e anticorpos anti-RNP uma miopatia inflamatória ocorre mais frequentemente do que em doentes sem estes anticorpos, sendo a prevalência de miosite de 27%<sup>20</sup>.

## Electromiograma (EMG)

O EMG está alterado na maioria dos casos e as alterações são semelhantes às das miopatias infla-

matórias<sup>2</sup> com: diminuição do tamanho e duração dos potenciais de acção; potenciais polifásicos; fibrilhação e ondas positivas hiperagudas.

### Histologia

Os achados histológicos das biópsias musculares destes doentes são heterogéneos incluindo alterações típicas de uma miopatia inflamatória e alterações específicas de SSc, que ocorrem em proporções variáveis, e sem associação entre si, incluindo: microangiopatia endomisial, fibrose intersticial e/ou inflamação<sup>12</sup>.

Engel e Hohfeld<sup>2</sup> descreveram 2 padrões principais de envolvimento muscular:

- O primeiro padrão inclui: fibrose perimisial com ou sem inflamação, microangiopatia, atrofia das fibras musculares tipo 2 (sem destruição);
- O segundo padrão inclui: envolvimento muscular mais severo, lesão das fibras musculares com necrose e infiltrado perivascular e perimisial de células mononucleadas. Diversos estudos demonstraram um padrão semelhante ao da dermatomiosite com infiltrados de linfócitos TCD4<sup>+</sup>, células B e depósitos de complemento na parede vascular, reflectindo uma resposta humoral.

### Ressonância Magnética Nuclear (RM)

A RM tem ganho crescente importância na avaliação do envolvimento muscular nestes doentes, por ser um exame não invasivo e porque por vezes, o espessamento cutâneo que os doentes apresentam, torna complicado realizar o EMG ou a biópsia muscular<sup>8</sup>. A RM é extremamente sensível a alterações no conteúdo de água dos tecidos, tendo, desta forma, um papel na avaliação da inflamação muscular, onde o edema é característico. O edema é observado com hiposinal nas sequências T1 e hi-

persinal nas sequências T2, T2 com supressão de gordura (FS-T2) e nas imagens de recuperação inversa (IR). A gordura é observada com hipersinal em T1 e T2 e hiposinal em IR e FS-T2. Desta forma, as sequências T2 não conseguem distinguir entre infiltração gorda e edema, uma vez que ambas aparecem com hipersinal. A comparação das imagens em T1 com as imagens em IR ou FS-T2, permite a distinção entre ambos, tornando-as sequências importantes na avaliação do músculo<sup>21</sup>.

A RM é um utensílio importante, quer no diagnóstico inicial, quer no seguimento a longo prazo desta patologia<sup>8</sup>. As imagens são úteis do ponto de vista diagnóstico ao demonstrarem a presença de inflamação, permitindo localizar zonas apropriadas à realização da biópsia muscular e, por outro lado, avaliar a resposta à terapêutica, que em caso de ineficácia se pode traduzir em actividade inflamatória continua, atrofia muscular ou infiltração gorda. A inflamação crónica pode resultar apenas numa elevação ligeira de CK devido à perda de massa muscular, nestes casos, a RM permite detectar a inflamação. De outra forma, a RM pode demonstrar que a diminuição persistente da força e da massa muscular, são devidas a atrofia e infiltração gorda. As imagens, podem, deste modo, ser importantes na tomada de decisões terapêuticas<sup>21</sup>.

Novas técnicas podem trazer informações adicionais sobre a função muscular (recrutamento muscular, estrutura miofibrilar e suprimento sanguíneo) e têm um elevado potencial para a detecção e monitorização de alterações inflamatórias. Desta técnicas destacam-se: a RM tensor de difusão, a RM espectroscópica e a RM funcional (*BOLD- Blood Oxygen Level-Dependent*)<sup>22,23</sup>.

Na Tabela I podemos observar um resumo das características que podem ser encontradas na miopatia associada a SSc.

Clínica	Fadiga, mialgia e fraqueza muscular
Ex. Bioquímicos	↓ de enzimas musculares (CPK, AST, ALT e aldolase)
Ex. Imunológicos	Anti-Pm/Scl, anti-RNP, anti-Ku
EMG	Diminuição do tamanho e duração dos potenciais de acção, potenciais polifásicos, fibrilhação e ondas positivas hiperagudas
Alterações histológicas musculares	Microangiopatia endomisial, fibrose intersticial e/ou inflamação
RM	Edema-Hiposinal em T1 e Hipersinal em T2, FS-T2 e IR Gordura-Hiposinal em FS-T2 e IR e Hipersinal em T1 e T2

## Conclusão

Atualmente, não existem critérios estabelecidos para o diagnóstico de miopatia associada a SSc, sendo utilizados dados clínicos, laboratoriais, eletromiográficos, histológicos e imagiológicos para o estabelecer. A heterogeneidade de padrões de envolvimento muscular, observada nos doentes com SSc, faz-nos pensar que poderemos estar perante entidades clínico-patológicas diferentes, com terapêuticas e prognósticos distintos.

No futuro, o uso de técnicas imuno-histoquímicas e a descoberta de novos anticorpos associados e esta entidade, poderão conduzir à descoberta de diferentes mecanismos patogénicos e ajudar a identificar diferentes subgrupos clínicos. A utilização de novas técnicas associadas à RM, poderá representar uma mais valia na avaliação diagnóstica e terapêutica desta patologia.

## Correspondência para

Serviço de Reumatologia  
Centro Hospital de Lisboa Ocidental, EPE  
Hospital Egas Moniz  
Rua da Junqueira nº 126, 1300 Lisboa  
E-mail: azeret@hotmail.com

## Referências

1. Miller ML (2008). Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis. Uptodate. www.uptodateonline.com.
2. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillen L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1108:268-282.
3. Medsger TA, Rodnan GP, Moossy J, Vester JW. Skeletal involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 2005; 11: 554-568.
4. MacNeil M. Clinical features of systemic sclerosis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. *Rheumatology*. Amsterdam: Mosby Elsevier: 2008.
5. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. *Clin Rheumatol* 2005 24: 99-102.
6. Troyanov Y, Targoff I, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine* 2005; 84: 231-249.
8. Olsen NJ, King LE, Park JH. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum. Dis. North Am* 1996; 22:783-796.
9. Tuffaneli L, Winkelmann RK. Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84: 359-371.
10. West SG, Killian PJ, Lawless OJ. Association of myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 24: 662-667.
11. Follansbee W, Zerbe T, Medsger T. Cardiac and skeletal muscle disease in Systemic Sclerosis: a high risk association. *Am Heart J* 1996; 125: 194-203.
12. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V et al. A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1474-1477.
13. Lundberg I. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2006; 45: 18-21.
14. Raijmakers R, Renz M, Wiemann C et al. PM-Scl75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis /Scleroderma overlap. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 565-569.
15. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1211-1217.
16. Hanke K, Dahnrich C, Bruckner C et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 :R22.
17. Jablonska S, Blaszczyk M. Scleromyositis: a scleroderma/polymyositis overlap syndrome. *Clin Rheumatol* 1998;17: 465-467.
18. Marguerie C, Bunn CC, Copier J et al. The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. *Medicine Baltimore* 1992; 71: 327-336.
19. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semri S et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic sclerosis: a European Eustar-initiated multicenter case control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1282-1286.
20. Steen V. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005; 35: 35-42.
21. Kiely P, Heron CW, Bruckner FE. Presentation and management of idiopathic inflammatory muscle disease: four case reports and commentary from a series of 78 patients. *Rheumatology* 2003; 42: 575-582 .
22. Walker, UA. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 656-61.
23. Kuo, GP, Carrino JA. Skeletal muscle imaging and inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 530-535.

## SÍNDROMES AUTO-INFLAMATÓRIAS

J.A. Melo Gomes\*, Sónia Melo Gomes\*\*, Marta Conde\*\*\*

**Resumo**

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

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

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

**Palavras-chave:** Síndromes Auto-inflamatórias; Imunidade Inata; Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS).

**Abstract**

Autoinflammatory syndromes (AIS) are a heterogeneous group of congenital diseases characterized by the presence of recurrent episodes of fever and

local or generalized inflammation, in the absence of infectious agents, detectable auto-antibodies or antigen-specific autoreactive T-cells.

These diseases have been much better understood during the past 15 years, mainly due to the marked advances of the Human Genoma Project and its implications in the identification and characterization of genetic mutations.

In this paper we make a revision of the classification of AIS and focus our attention specially on the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), in particular the CINCA syndrome that shares many clinical characteristics with juvenile idiopathic arthritis.

**Keywords:** Autoinflammatory Syndromes; Innate Immunity; Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS).

As síndromes auto-inflamatórias são um conjunto de patologias caracterizados por episódios recorrentes de febre e inflamação localizada ou sistémica, sem envolvimento de agentes infecciosos, mecanismos autoimunes ou linfócitos T autoreactivos<sup>1,2</sup>. Após a classificação inicial que incluía apenas as síndromes autoinflamatórias com transmissão familiar, várias outras patologias foram entretanto incluídas sob a mesma denominação *autoinflamatória* incluindo outras doenças de transmissão Mendeliana<sup>1</sup>.

Uma classificação possível das síndromes auto-inflamatórias é apresentada na Tabela I.

**Síndromes Auto-Inflamatórias Hereditárias**

As síndromes auto-inflamatórias hereditárias<sup>2-12</sup> compreendem um grupo de doenças caracterizadas por episódios recorrentes de febre e inflamação sistémica, na ausência de causas infecciosas, neoplásicas ou auto-ímunes<sup>5</sup>, que estão relacionadas com mutações de genes implicados na resposta inflamatória e na apoptose.

\*Reumatologista. Assistente Graduado de Reumatologia do Instituto Português de Reumatologia

Responsável pela consulta de Reumatologia Infantil, do Adolescente e do Adulto jovem do IPR, Lisboa

\*\*Interna do Internato Complementar de Pediatria do Centro Hospitalar das Caldas da Rainha

\*\*\*Assistente Hospitalar de Pediatria do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

**Tabela I. Síndromes Auto-Inflamatórias. Adaptado de Kastner DL<sup>1</sup>**

Síndromes	Transmissão	Genes e Factores de Risco
Síndromes de febre periódica hereditários		
Febre Mediterrânica Familiar (FMF)	AR	MEFV
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	AD	TNFRSF1A
Síndrome Hiper IgD com febre periódica (HIDS)	AR	MVK
Síndrome autoinflamatório ao frio familiar (FCAS)	AD	CIAS1/NALP3/PAFI
Síndrome Muckle-Wells (MWS)	AD	CIAS1/NALP3/PAFI
Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA)	Esporádico e AD	CIAS1/NALP3/PAFI
DIRA Deficiência do Antagonista do Receptor da IL-1	AR	
Síndromes Febris Idiopáticos		
Síndrome de febre periódica, aftas, faringite e adenopatias (PFAPA)	Não familiar	–
Artrite Idiopática Juvenil-Sistémica (AIJ-S)	Complexa	Polimorfismos IL-6, MIF
Doença de Still do adulto	Não familiar	–
Doenças Granulomatosas		
Doença de Chron	Complexa	NOD2/CARD15, ABCB1 (Ala893)
Síndrome de Blau	AD	NOD2/CARD15
Sarcoidose de início precoce	Esporádica e AD	NOD2/CARD15
Doenças Piodérmicas		
Síndrome de artrite piogénica, pioderma gangrenoso e acne (PAPA)	AD	PSTPIPI
Osteomielite crónica recorrente multifocal	Esporádica, AR	LPIN (associado Síndrome de Majeed); PSTPIP2(?)
Síndrome de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte (SAPHO)	Não familiar	–
Doenças com Hemofagocitose		
Linfocitose hemofagocítica primária	AR	PFR1, RAB27A
Síndrome de activação macrofágica (MAS)	Não familiar	Doenças reumatológicas pediátricas
Doenças do Complemento		
Angioedema hereditário	AD	C1NH
Síndromes Vasculíticas		
Doença de Behçet	Complexa	HLAB51

AR: autossómico recessivo; AD: autossómico dominante.

Mutações em cinco genes diferentes dão origem aos síndromes auto-inflamatórios hereditários actualmente descritos: Febre Mediterrânica Familiar (FMF), Síndrome Hiper-IgD (HIDS), Síndrome periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS), Síndrome de Urticária familiar ao frio, Síndrome de Muckle-Wells (MWS), Síndrome de CINCA (Síndrome Crónica Infantil Neurológica Cutânea e Articular) e Síndrome de PAPA (Artrite Piodérmica, Pioderma gangrenoso, Acne).

Apesar de apresentarem um curso semelhante

com episódios recorrentes de inflamação sistémica, distinguem-se entre si por variações na clínica, por mutações genéticas específicas e pelo modo de transmissão hereditária<sup>11</sup> indicadas na Tabela I. As opções terapêuticas para cada um destes síndromes também são diferentes.

O diagnóstico diferencial é feito através de um exame clínico exaustivo seguido da análise genética específica para a síndrome (ou síndromes) mais provável<sup>8</sup>. No que diz respeito a outros grupos nosológicos, é importante excluir a patologia

inflamatória crónica, neoplasia e infecção. As características clínicas, genéticas e a súmula breve da terapêutica destas síndromes encontram-se indicadas na Tabela II.

### Febre Mediterrânica Familiar (FMF)

A FMF é uma doença de transmissão autossómica recessiva, frequente em populações da bacia mediterrânica, nomeadamente judeus sefarditas, turcos e descendentes de árabes. O gene envolvido, MEFV, codifica uma proteína denominada pirina ou marenostrina<sup>2</sup>.

Esta doença é caracterizada por episódios recorrentes de febre e serosite (peritonite, pleurite ou artrite) de início súbito e curta duração, entre 6 horas a 4 dias.

As manifestações mais frequentes são a dor abdominal, geralmente muito intensa e acompanhada de prostração, com ou sem sinais de peritonite franca (sendo frequente a dor à descompressão na palpação abdominal), as artralguas, as artrites e a dor torácica como manifestação de pleurite. As alterações cutâneas são características: rash erisipelóide nos pés e zona pré-tibial. O envolvimento de outras serosas, com pericardite ou inflamação do escroto é pouco comum.

Análiticamente há leucocitose, aumento da Proteína C-reativa, do fibrinogénio e da proteína amiloide A sérica.

O tratamento com colchicina é eficaz na prevenção das crises, diminuindo a sua frequência e também na redução da probabilidade de aparecimento de amiloidose, que é a complicação mais grave e temível desta doença<sup>6</sup>. O diagnóstico pre-

coce e a adesão à terapêutica com colchicina são os aspectos fundamentais para o correcto tratamento da FMF e a prevenção da amiloidose secundária, invariavelmente fatal.

### TRAPS – Síndrome periódica associada ao receptor do TNF («TNF Receptor Associated Periodic Syndrome»)

É causado por mutações no gene TNFRSF1A e apresenta uma transmissão autossómica dominante<sup>5</sup>. Os dados clínicos mais úteis para distinguir esta síndrome das outras febres periódicas são o carácter prolongado dos episódios febris, que podem chegar a ter várias semanas de duração, a conjuntivite e as mialgias localizadas<sup>4</sup>. Outros sinais e sintomas frequentes são a dor abdominal, o exantema macular eritematoso com placas de edema e as artralguas.

A avaliação laboratorial na crise revela neutrofilia, aumento da PCR e estimulação policlonal de imunoglobulinas, em especial IgA mas também IgD.

O tratamento passa por corticoides em altas doses, podendo ser útil terapêutica com etanercept<sup>11</sup>.

### Síndrome Hiper-IgD (HIDS – «Hyper IgD Syndrome»)

O gene implicado é o da mevalonocinase, enzima que nestes doentes apresenta uma actividade de 5 a 15% do normal. O modo de transmissão é autossómico recessivo. Esta doença caracteriza-se por episódios de febre recorrentes, que geralmente se iniciam no primeiro ano de vida, com cerca de 4-6 dias de duração, aos quais se segue uma diminuição gradual da febre. Os episódios febris tendem a recorrer a cada 4-6 semanas e podem ser de-

Tabela II. Bases para o Diagnóstico Diferencial entre síndrome de CINCA e AIJ Sistémica – a itálico encontram-se as características que favorecem o diagnóstico respectivo.

Artrite Idiopática Juvenil Sistémica	Síndrome de CINCA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre alta intermitente</li> <li>• Exantema após início</li> <li>• Organomegalia</li> <li>• Poliartrite grave (&gt;50%)</li> <li>• Uveíte excepcional</li> <li>• Amiloidose secundária</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre alta intermitente</li> <li>• Exantema <i>neonatal</i></li> <li>• Organomegalia</li> <li>• Artrite menos importante</li> <li>• Deformação das rótulas</li> <li>• Uveíte crónica frequente</li> <li>• Surdez neuro-sensorial</li> <li>• Cefaleias recorrentes</li> <li>• Meningite asséptica</li> <li>• Atraso mental possível</li> <li>• Amiloidose secundária</li> </ul>



sencadeados por vacinações, traumatismos mínimos, cirurgias ou stress<sup>5</sup>.

A clínica engloba adenopatias cervicais, dor abdominal, vómitos e diarreia. As manifestações cutâneas e articulares (artralgias ou artrites de grandes articulações, exantema maculo-papular eritematoso ou purpura peteiquial) quando presentes, desaparecem lentamente após a resolução da crise.

A associação do quadro clínico característico a duas determinações de IgD superiores a 100U/ml com um mês de intervalo, permite fazer o diagnóstico presuntivo<sup>6</sup>.

Até à data não existe tratamento específico para o HIDS. Estão descritos casos pontuais de melhoria com a administração de corticoides, Imunoglobulina humana endo-venosa em doses altas, colchicina e ciclosporina A<sup>7</sup>.

### Síndromes periódicas associadas à criopirina

As outras 3 síndromes – *Urticária familiar ao frio (UFF)*, *síndrome de Muckle-Wells (MWS)* e *síndrome de CINCA* – compõem o grupo das síndromes periódicas associadas à criopirina. Estas síndromes resultam de várias mutações diferentes no gene CIAS1 (*Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*) que dão origem a anomalias na criopirina com transmissão autossómica dominante.

Clinicamente representam um espectro contínuo, sendo a *UFF* a forma mais ligeira e a síndrome de *CINCA* a mais grave<sup>3</sup>.

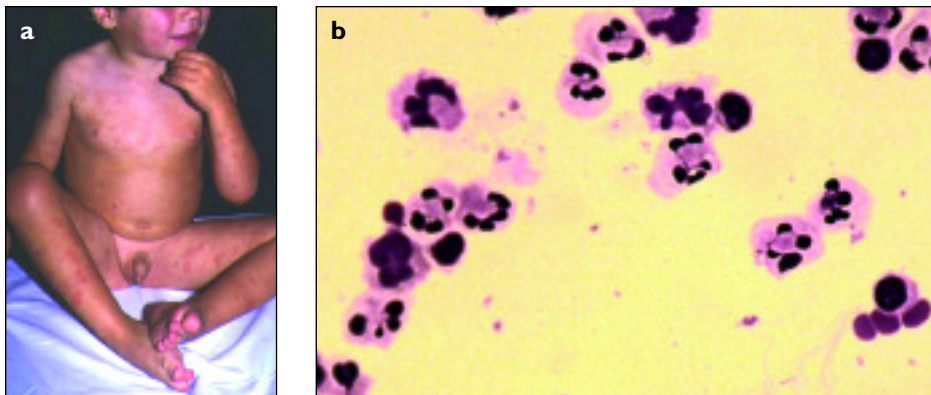
As manifestações clínicas da *UFF* iniciam-se no primeiro ano de vida, com episódios recorrentes de febre, exantema urticariforme não pruriginoso e artralgia, precipitados pela exposição ao frio. As mialgias, cefaleias, sudação, sede intensa e náuseas são outros sintomas frequentes.

Na *SMW* a clínica é semelhante à da *UFF*, no entanto há algumas diferenças: a existência de factores precipitantes é menos comum; as manifestações articulares são mais marcadas, podendo haver sinovite recorrente das grandes articulações. É frequente haver compromisso oftalmológico (conjuntivite, episclerite, iridociclite), surdez neurosensorial e amiloidose.

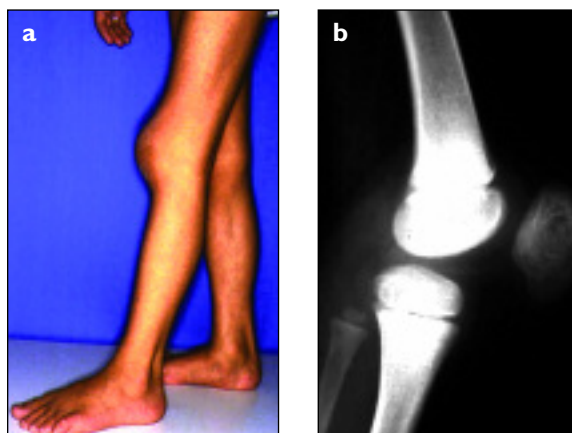
A *síndrome de CINCA* caracteriza-se pelo aparecimento dos sintomas pouco após o nascimento, com envolvimento cutâneo, articular e neurológico permanentes<sup>3</sup>.

Geralmente a primeira manifestação da doença é o exantema máculo-papular ou urticariforme, não pruriginoso, cuja intensidade varia com o tempo e o grau de actividade da doença (Figura 1).

Segue-se o envolvimento ósseo e articular, que pode surgir em 2 tempos diferentes, com implica-



**Figura 1.** Doente de 6 anos de idade (A) com história de exantema urticariforme e máculo-papular eritematoso, não pruriginoso, iniciado durante a 1ª semana de vida, ao nível da face, tronco e membros, que se manteve de forma praticamente contínua até aos 22 anos. O doente sofria também de períodos frequentes de febre alta (39-40°C) intermitente, oligoartrites recorrentes, predominantes ao nível dos joelhos, cefaleias crónicas, uveíte crónica recorrente com algum grau (intermitente) de edema da papila, e surdez neurosensorial moderada. Laboratorialmente existiu, ao longo do tempo, anemia (8-10g/dl), leucocitose (20 - 30000/mm<sup>3</sup>), trombocitose (500 a 800000/mm<sup>3</sup>) e VS elevada (80-100mm/1ª hora). Um estudo do líquido cefalorraquidiano, a que foi submetido cerca dos 9 anos de idade, revelou pleocitose (B) e ligeiro aumento das proteínas. A doença foi resistente a todas as terapêuticas instituídas – AINEs, corticosteroides, MTX, tomando o doente apenas analgésicos em SOS (devido às cefaleias) e tratamento local dos sinais inflamatórios oculares. Aos 22 anos de idade iniciou terapêutica com Anakinra (100mg s-c/dia) e houve completo desaparecimento de todos os sintomas, sinais e alterações laboratoriais.



**Figura 2.** Alterações típicas das rótulas, com deformação esferooidal, em menina com síndrome de CINCA. Note-se a acentuada procidência na face anterior do joelho (A), que na radiografia (B) se verifica ser devida a uma deformação da rótula, em que os seus diâmetros vertical e ântero-posterior são quase iguais.

ções prognósticas importantes:

- durante o primeiro ano de vida – poliartrite simétrica afectando preferencialmente as grandes articulações, com deterioração rápida, perda de função e deformidade articular resultante de um hipercrecimento ósseo nas epifises e cartilagens de crescimento com ossificação irregular, sendo típica a deformação esferooidal das rótulas (Figura 2);
- após os 2 anos de vida (50%) – artrite não destrutiva ligeira.

A maioria dos doentes sofre uma deterioração neurológica progressiva em resultado de meningite asséptica crónica (90%) (Figura 1B). Podem ainda desenvolver diplegia espástica e epilepsia.

Estes doentes apresentam um aspecto fenotípico típico, com macrocrânia, bossa frontal, nariz em sela, mãos e pés curtos e grossos, palmas e plantas enrugadas.

A RNM-CE pode ser normal ou mostrar sinais de atrofia cerebral e ventriculomegalia, achados muitas vezes relacionados com a presença de atraso mental (75%)<sup>4</sup>.

É também frequente haver inflamação ocular (panuveíte, papiledema, papilite ou atrofia óptica) que pode levar à cegueira; a surdez neurosensorial é também uma complicação frequente.

Enquanto que a utilização de corticoides e AINEs proporciona alguma melhoria clínica temporária, a terapêutica com o antagonista do receptor da IL1 (anakinra) tem-se revelado uma opção mui-

to eficaz no tratamento deste grupo de síndromes<sup>4</sup>.

As bases para o diagnóstico diferencial entre síndrome de CINCA e artrite idiopática juvenil sistémica encontram-se indicadas na Tabela II. Os aspectos mais relevantes para este diagnóstico diferencial favorecendo o diagnóstico de CINCA são: o início nas primeiras semanas de vida, a presença de uveíte recorrente, cefaleias, surdez neurosensorial e atraso mental. A meningite crónica também favorece este diagnóstico, mais exigirá já um índice de suspeição bastante elevado para que seja efectuada a análise do líquido cefalo-raquidiano, confirmativa deste diagnóstico.

### Síndrome de PAPA (Artrite Piogénica, Pioderma gangrenoso, Acne)

A Síndrome de PAPA é uma doença de transmissão autossómica dominante causada por mutações no gene *PTSTPI1* (*Proline-Serine-Threonine Phosphatase Interacting Protein1*)<sup>10</sup>.

Esta síndrome é caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que afectam preferencialmente as articulações e a pele:

- artrite piogénica estéril, de início na infância
- pioderma gangrenoso
- acne quístico grave, de início na adolescência e que persiste na idade adulta.

Apesar de os episódios de inflamação serem auto-limitados, a sua recorrência leva à acumulação de material piogénico estéril (rico em neutrófilos) nas articulações afectadas, o que em última análise resulta numa destruição significativa dessas mesmas articulações. Os episódios recorrentes de artrite estéril ocorrem geralmente após traumas mínimos, mas também podem surgir espontaneamente<sup>10</sup>.

Outras manifestações menos frequentes são a diabetes mellitus insulino-dependente de início na idade adulta, proteinúria e formação de abscessos no local de injeções parentéricas.

Alguns casos respondem à administração de corticoides. Nos casos refractários, estão descritas duas alternativas terapêuticas:

- anti-TNF $\alpha$ , que também parece ser eficaz no tratamento do pioderma gangrenoso; - antagonistas do receptor da IL-1, administrados de forma intermitente, apenas no tratamento das crises de artrite<sup>11</sup>.

### DIRA – Deficiência do antagonista do receptor da Interleucina-1 (IL-1)

Trata-se de uma doença recentemente identifica-

da, muito rara (algumas dezenas de casos descritos), de transmissão autosómica recessiva, em que há uma alteração do gene IL1RN que codifica o antagonista do receptor da IL-1.

Os sintomas começam geralmente nas primeiras semanas de vida, com dores ósseas, acompanhadas de tumefacção e deformação óssea progressiva. Pode haver periostite dos ossos longos e alargamento das extremidades anteriores dos arcos costais.

Associam-se com frequência alterações cutâneas extensas, tais como pustulose, ictiose e lesões ungueais semelhantes as da psoríase.

Esta doença é potencialmente fatal e, embora seja resistente à corticoterapia, pode ser eficazmente tratada com o Anakinra (um antagonista do receptor da IL-1).

### **Síndromes Auto-Inflamatórias Não Hereditárias**

Outros tipos de síndromes auto-inflamatórias não têm transmissão Mendeliana conhecida, são estes que passamos a descrever agora.

#### **Síndrome de Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Adenopatias – PFAPA («Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy» Syndrome)**

##### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Os ataques de PFAPA<sup>13-16</sup> têm o seu início entre os 2-4 anos e recorrem em intervalos de 3-6 semanas. Uma importante característica é a precisão do intervalo inter-crise em cada doente (a vida é programada de acordo com o dia em que se prevê que a criança vai ter febre). Após um prodromo de mal-estar geral e anorexia a febre inicia-se com picos 38-41º, muitas vezes com calafrio, persistindo por 3-6 dias. A febre é acompanhada por mal-estar geral, amigdalite, e adenomegalias cervicais dolorosas e, muitas vezes, úlceras orais dolorosas. De notar, que nem todas as manifestações precisam estar presentes em todas as crises para se colocar o diagnóstico. Outras manifestações associadas podem ser cefaleias, náuseas e vômitos, dor abdominal moderada e, mais raramente, atalgias. Nos períodos inter-crise as crianças estão de perfeita saúde e gozam de um normal desenvolvimento estatura-ponderal e cognitivo.

##### **ETIOLOGIA**

A sua etiologia é desconhecida. Não é conhecida

qualquer forma de transmissão hereditária ou predilecção étnica. Durante as crises a IL-6, TNF-alfa e INF-gama estão elevados<sup>2</sup>.

##### **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico é clínico. Os critérios de diagnóstico avançados por Thomas<sup>15</sup> em 1999 permitem a inclusão de alguns doentes com HIDS e TRAPS. Assim, nos doentes com suspeita de PFAPA devem ser excluídas, preferencialmente por estudo genético, estas patologias, bem como, a FMF em populações com alta prevalência desta patologia (Tabela III).

##### **TRATAMENTO**

O tratamento recomendado é prednisona ou prednisolona 1 mg/Kg no início da crise e na manhã seguinte, e se necessário, 0,5 mg/Kg nas duas manhãs seguintes<sup>15</sup>. Os efeitos secundários dos corticoides devem ser ponderados sobre o benefício já que as crises são auto-limitadas e não deixam sequelas. Alguns doentes têm beneficiado de terapêutica profilática com cimetidina ou com a realização de amigdalectomia e adenoidectomia<sup>2</sup>.

#### **Osteomielite Crónica Multifocal Recorrente – «Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis» (CRMO)**

A CRMO foi descrita pela primeira vez em 1972 por Giedion et al<sup>17</sup>. Desde então foram descritos mais de 260 casos na literatura com uma predominância do sexo feminino sobre o masculino (4:1)<sup>19</sup>.

##### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Clinicamente<sup>17,20-23</sup> a CRMO imita a osteomielite in-

**Tabela III. Critérios de Diagnóstico Adaptados de PFAPA**

- Febre recorrente de forma regular com início antes dos 5 anos
- Sintomas constitucionais na ausência de uma infecção respiratória alta com pelo menos um dos seguintes:
  - Estomatite aftosa
  - Linfadenite cervical
  - Faringite
- Exclusão de neutropenia cíclica, HIDS, TRAPS
- Completamente assintomático inter-crise
- Desenvolvimento estatura-ponderal e cognitivo normal

fecciosa. Os sinais e sintomas são insidiosos. Os doentes apresentam dor óssea multifocal acompanhada ou não de febre baixa. A sintomatologia local é de um processo inflamatório com dor, tumefacção, rubor e impotência funcional. A zona metafisária dos ossos longos, como a tíbia, é mais frequentemente envolvida, no entanto, costelas, clavícula e corpos vertebrais também o podem ser. Ao contrário da osteomielite bacteriana não existe repercussão sobre o estado geral do doente. A evolução da doença é habitualmente caracterizada pela apresentação periódica das crises dolorosas com posterior remissão. A maioria dos doentes embora apresente várias lesões simultâneas apenas uma é sintomática em cada crise. Foi descrita a associação de CRMO a outras patologias como doença inflamatória do intestino, psoríase, pustulose palmoplantar e síndrome de Sweet.

#### ETIOLOGIA

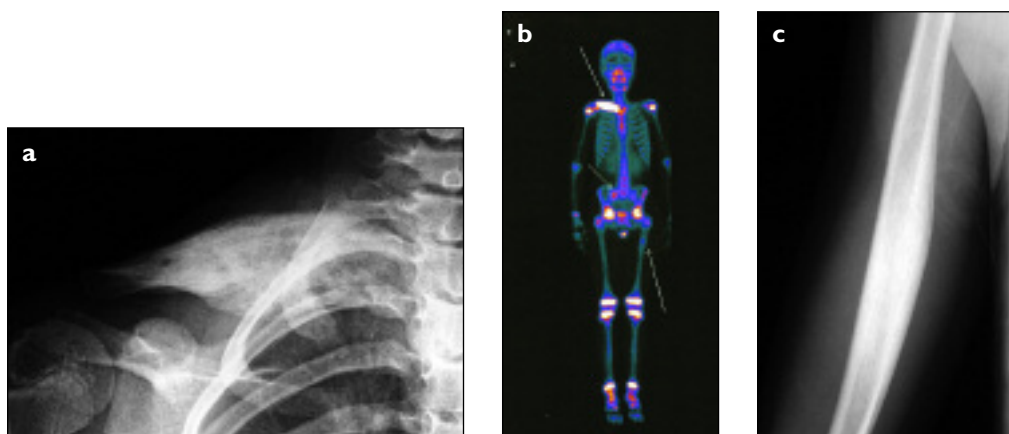
A etiologia é desconhecida, no entanto há evidência de uma possível susceptibilidade genética. Embora a maioria dos casos sejam esporádicos existe uma forma da doença de transmissão autossómica recessiva, denominada Síndrome de Majeed, que se deve a mutações homocigóticas do gene *LPIN2*. Estudos parecem apontar para a localização de mutações no gene *pstpip2* que partilha uma homologia sequencial significativa com o *PSTPIP1* responsável pelo PAPA<sup>(23)</sup>.

#### DIAGNÓSTICO

A suspeita do diagnóstico é clínica<sup>18,20-21</sup>. As alterações analíticas mostram uma velocidade de sedimentação ligeiramente elevada, mas menos que na osteomielite infecciosa e o hemograma é habitualmente normal. As alterações radiográficas dependem da fase da doença sendo sobreponíveis aos encontrados na osteomielite: lesões osteolíticas no início da doença que gradualmente são rodeadas por esclerose marginal com alargamento do osso afectado. As alterações radiológicas iniciais podem simular um sarcoma ósseo, o que tornará o DD muito mais importante e urgente. A RMN e a TAC podem proporcionar informação relativamente às articulações e tecidos moles envolventes, sendo os achados ósseos sobreponíveis aos da osteomielite infecciosa. A cintigrafia óssea é útil para a detecção de outros ossos/zonas afectadas assintomáticas. Os achados histopatológicos não são específicos, no entanto a biopsia óssea é necessária para excluir um processo infeccioso (efectuar culturas para bactérias aeróbias e anaeróbias, fungos e micobactérias típicas e atípicas), bem como outros diagnósticos, nomeadamente neoplásicos<sup>18,20-21</sup>.

#### TRATAMENTO

A terapêutica de eleição são os anti-inflamatórios, em doses anti-inflamatórias adequadas, com boa resposta na grande maioria dos doentes. Observações não controladas apontam também para um



**Figura 3.** Menina de 9 anos de idade, que surge com zona de tumefacção dolorosa da clavícula direita (A) aos 6 anos de idade. É efectuada biopsia óssea, por suspeita de sarcoma, suspeita esta não confirmada. A cintigrafia (B) revelava, além da marcada hipercaptação da clavícula afectada, mais duas zonas de discreta hipercaptação na bacia e no fémur esquerdo. Aos 8 anos de idade surgiu segunda lesão dolorosa, ao nível do úmero direito, com alterações radiográficas bem evidentes então (C).

papel favorável da antibioterapia crónica em dose baixa. Outros tratamentos utilizados são os corticosteroides e, mais recentemente descrito, o bloqueador do TNF $\alpha$ , infliximab, com boa resposta à semelhança de alguns doentes com síndrome SAPHO<sup>18,20,21</sup>.

### Artrite Idiopática Juvenil – Sistémica (AIJ-S)

Incluir a AIJ-S nos síndromes auto-inflamatórias não é tão estranho quanto possa parecer à primeira vista. Clinicamente a AIJ-S é passível de confusão com os síndromes CINCA, HIDS, TRAPS, e PAPA, especialmente na sua forma cíclica e quando os sintomas sistémicos precedem a artrite. Por outro lado, a AIJ-S pode ser considerada uma entidade clínica única, diferente mesmo na sua forma clínica típica das restantes AIJ o que sugere diferentes mecanismos etiopatogénicos, sugeridos mesmo no artigo original de George Frederic Still. Os ANA e FR são geralmente negativos, e não foi nunca demonstrada a presença de outros autoanticorpos ou células T auto-reactivas. A associação genética a polimorfismos dos genes das citocinas inflamatórias IL-6, TNF-alfa e MIF («macrophage migration inhibition factor») evidenciam de forma indirecta a possibilidade de inclusão da AIJ-S nos síndromes auto-inflamatórias. Alguns destes polimorfismos têm significado funcional já que estão associados a uma maior expressão das citocinas inflamatórias a eles associados. A boa resposta ao anakinra das formas de evolução sistémica, com escassas manifestações articulares, à semelhança de outros síndromes auto-inflamatórios (por exemplo a síndrome CINCA) poderá bem ser outra evidência da sua natureza auto-inflamatória<sup>20</sup>.

### Conclusão

Embora sejam constituídos por um grupo de doenças raras, com excepção da febre mediterrânea familiar cuja incidência é alta nalguns países, é importante que os reumatologistas e os pediatras conheçam minimamente estas doenças pois elas podem ter um prognóstico muito reservado, se deixadas evoluir de acordo com a sua história natural.

A existência de tratamentos “curativos” eficazes, com os antagonistas da IL-1, leva a que seja particularmente importante o diagnóstico precoce destes síndromes, de forma a que possa ser atempadamente instituída a terapêutica mais efi-

caz e, desta forma, prevenidas sequelas (muitas vezes graves e irreversíveis) ao nível do sistema músculo-esquelético, sistema nervoso central, órgãos dos sentidos (audição e visão) e pele.

São doenças muito raras mas, na maior parte dos casos, muito exuberantes para as quais é importante ter o índice de suspeição necessário e suficiente para as identificar e tratar, ou referir a quem esteja habilitado para o fazer.

### Endereço para correspondência

José Melo Gomes  
Av. da Liberdade, 129 - 6º A  
1250-140 LISBOA  
E-mail: jamelogomes52@gmail.com

### Referências

1. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2000%; 74-81.
2. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Practice & Clinical Rheumatology* 2002; 16(3): 443-69.
3. Neven B, Prieur AM, Petty R. Cryopyrin associated periodic syndromes, in *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5ª edição, Elsevier Saunders, 2005, cap.35, pág 671-5.
4. Hashkes PJ. Genetic syndromes in Pediatric Rheumatology. *Advances in pediatric rheumatoid arthritis, ACR 2005 Annual Scientific Meeting*.
5. Scolozzi R, Boccafogli A, Vicentino L. Hyper IgD syndrome and hereditary periodic fever syndromes. *Reumatismo*, 2004;56:147-155.
6. Mongil Ruiz I, Canduela Martinez V. Fiebre periodica. *Annales de Pediatria* 2002; 57:334-344.
7. McDermott M, Frenkel J. Hereditary periodic fever syndromes. *The Netherlands Journal of Medicine* 2001; 59: 118-125.
8. Simon A, Van der Meer JW, et al. Approach to genetic analysis in the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 269-73.
9. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Human Mol Gen* 2002;11: 961-9.
10. Hentgen V, Reinert P. TNF-associated periodic syndrome (TRAPS): clinical aspects and pathophysiology of a rare familial disease. *Arch Pediatr* 2003;10: 45-53.
11. Dierselhuis MP, Frenkel J. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology*, 2005; 44: 406-8.
12. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukine-1-receptor antagonist. *New Engl J Med* 2009; 360:2426-2437.
13. Padeh S, Breznjak N, Zemer D et al. Period fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syn-

- drome: clinical characteristics and outcome. *Journal of Pediatrics* 1999; 135:98-101.
14. Marshall Gs, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of period fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Journal of Pediatrics* 1987; 110:43-46.
  15. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *Journal of Pediatrics* 1999; 135:15-21.
  16. Long SS. Syndrome of period fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA)-what it isn't, what it is? *Journal of Pediatrics* 1999;135:1-5.
  17. Gideon A, Holthusen W, Masel LF et al. Subacute and Chronic "symmetrical" osteomyelitis. *Ann Radiol* 1972, 15:329-342.
  18. Guillén Martín S, et al. Osteomyelitis crónica multifocal recorrente. *An Pediatr* 2005;62:573-8.
  19. Huber AM, Lam PY, Duffy CM, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 2002;141:198-203.
  20. Cassidy JT, Petty RE. *Infectious Arthritis and Osteomyelitis in Textbook of Pediatric Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, 650-651.
  21. Handrick W, Hörmann D, Voppmann A, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis report of eight patients. *Pediatr Surg Int* 1998;14:195-8.
  22. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcomes after more than five years of follow-up. Adam M. Huber et al. *Journal of Pediatrics*. 2002; 141: 198-203.
  23. P.J. Ferguson et al. A missense mutation in *pstpip2* is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone* 2006;38: 41-47.

---

## 4th EULAR COURSE

Genova, Itália

9 a 11 de Setembro de 2010

---

## XII Fórum de Apoio ao Doente Reumático

Portugal

8 a 9 de Outubro 2010

## AUTOANTICORPOS COMO PREDITORES DA NECESSIDADE DE TERAPIA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

Licia Maria Henrique da Mota\*, Leopoldo Luiz dos Santos Neto\*, Ivânio Alves Pereira\*\*, Rufus Burlingame\*\*\*, Henri A Ménard\*\*\*\*, Ieda Maria Magalhães Laurindo\*\*\*\*\*

### Resumo

**Introdução:** A associação entre marcadores sorológicos e a necessidade de terapia biológica na artrite reumatóide (AR) inicial foi pouco estudada e não está estabelecida.

**Objetivos:** Avaliar prospectivamente uma coorte de pacientes com AR inicial (menos de 12 meses de sintomas) para determinar a possível associação entre marcadores sorológicos (fator reumatóide – FR, anti-peptídeos citrulinados cíclicos – anti-CCP e anti-vimentina citrulinada – anti-Sa) com parâmetros de desfecho terapêutico (sendo este definido por necessidade de terapêutica biológica).

**Pacientes e métodos:** Quarenta pacientes com o diagnóstico de AR inicial foram avaliados no momento do diagnóstico e acompanhados por 3 anos, em uso de esquema terapêutico padronizado. Dados demográficos e clínicos foram registrados, assim como testes sorológicos (ELISA) para FR (IgM, IgG e IgA), anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa na avaliação inicial e aos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 meses de acompanhamento. Como desfecho da evolução da AR, avaliou-se a necessidade de terapia modificadora da resposta biológica durante o seguimento. Comparações foram feitas pelo teste t de Student, análise de regressão de efeitos mistos e análise de variância (nível de significância de 5%).

**Resultados:** A idade média foi de 45 ( $\pm$  12) anos, predominando o sexo feminino (90%). No momento do diagnóstico, FR foi observado em 50% dos casos (FR IgA – 42%, FR IgG – 30% e FR IgM – 50%), anti-CCP em 50% (não houve diferença entre CCP2,

CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa em 10%. Após 3 anos, não houve mudanças na prevalência de FR e anti-CCP, mas a positividade para anti-Sa aumentou para 17.5% ( $p = 0.001$ ). Terapia biológica foi necessária em 22.5% dos pacientes. Os valores médios de FR IgA e anti-CCP 2 ao longo dos 3 anos foram mais elevados entre os pacientes que necessitaram de terapia biológica ( $p < 0.05$  para ambos).

**Conclusão:** Títulos mais elevados de FR e anti-CCP ao longo do tempo parecem estar associados à necessidade de terapia biológica.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatóide Inicial; Fator Reumatóide; Anticorpos Anti-peptídeos Citrulinados Cíclicos (anti-CCP); Anti-vimentina Citrulinada (anti-Sa); Terapia Modificadora da Resposta Biológica.

### Abstract

**Introduction:** The association between serological markers with the need of biological therapy for early rheumatoid arthritis (ERA) is not known, with few available data addressing this question.

**Objectives:** To prospectively evaluate a cohort of patients with ERA (less than 12 months of symptoms) in order to determine the possible association between serological markers (rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), and citrullinated anti-vimentin (anti-Sa) with parameters of therapeutic outcome (this later defined by the need of introducing biological therapy).

**Patients and methods:** Forty patients with early RA were evaluated at the time of diagnosis and have been followed for 3 years, in use of standardized therapeutic treatment. Demographic and clinical data were recorded, as well as serology tests (ELISA) for RF (IgM, IgG and IgA), anti-CCP (CCP2, CCP3 and CCP3.1) and anti-Sa in the initial evalua-

\*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília

\*\*Serviço de Reumatologia da Universidade Federal de Santa Catarina

\*\*\*INOVA Diagnostics, Inc., San Diego, Califórnia, EUA

\*\*\*\*Division of Rheumatology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

\*\*\*\*\*Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

tion and at 3, 6, 12, 18, 24 and 36 months of follow-up. As outcomes of the RA development, the need or not for biological therapy during the follow-up period were considered. Comparisons were made through the Student t test, mixed-effects regression analysis and analysis of variance (significance level of 5%).

**Results:** The mean age was 45 ( $\pm$  12) years; a female predominance was observed (90%). At the time of diagnosis, RF was observed in 50% of cases (RF IgA - 42%, RF IgG - 30% and RF IgM - 50%), anti-CCP in 50% (no difference between CCP2, CCP3 and CCP3. 1) and anti-Sa in 10%. After 3 years, no change in the RF prevalence neither in the anti-CCP was observed, but the anti-Sa increased to 17.5% ( $p = 0.001$ ). Biological therapy was necessary in 22.5% of patients. The mean RF IgA and anti-CCP 2 levels during the 3 years were higher among patients who needed biological therapy ( $p < 0.05$  for both).

**Conclusion:** Higher titles of RF and anti-CCP over time were associated with the need for biological therapy.

**Keywords:** Early Rheumatoid Arthritis; Rheumatoid Factor; Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies (anti-CCP); Citrullinated Anti-vimentin (anti-Sa); Biological Therapy.

## Introdução

Um dos mais notáveis recentes avanços em termos de terapia para a artrite reumatóide (AR) foi o desenvolvimento dos agentes modificadores da resposta biológica (agentes biológicos). Embora essas drogas pareçam ser hoje as medicações mais efetivas no controle da AR, ainda são necessários estudos de segurança a longo prazo. O uso dos agentes biológicos como primeira opção terapêutica na AR inicial, embora já avaliado em alguns estudos, é bastante controverso<sup>1</sup>.

Não se conhece a possível associação, em pacientes com AR inicial, entre determinados marcadores sorológicos (como o fator reumatóide - FR, anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos - anti-CCP e anti-vimentina citrulinada - anti-Sa) com parâmetros de desfecho terapêutico, incluindo a necessidade de terapia biológica, a curto, médio ou longo prazo. Estabelecer a utilidade de marcadores sorológicos, individualmente e em conjunto, para avaliação de prognóstico da doença é

de grande importância, pois poderia validar ou não a necessidade da dosagem rotineira (e repetida durante o acompanhamento) desses marcadores.

O objetivo desse trabalho foi avaliar, de forma prospectiva, uma coorte de pacientes com ERA (menos de 12 meses de sintomas), a fim de determinar a possível associação entre marcadores sorológicos (FR, anti-CCP e anti-Sa), com parâmetros de desfecho terapêuticos, especificamente a necessidade de terapia biológica durante os primeiros 36 meses de acompanhamento.

## Pacientes e Métodos

Foi realizado estudo prospectivo de coorte incidente, em que foram avaliados pacientes consecutivos com o diagnóstico de AR inicial, acompanhados de forma regular por 36 meses a partir do diagnóstico. Os pacientes foram avaliados na Clínica de Artrite Reumatóide Inicial do Hospital Universitário de Brasília, Brasil.

AR inicial foi definida como a ocorrência de sintomas articulares compatíveis com a doença (dor e edema articulares de padrão inflamatório, acompanhados ou não de rigidez matinal ou de outras manifestações sugestivas de doença articular inflamatória, segundo avaliação por um observador único), com duração superior a 6 semanas e inferior a 12 meses.

Registrados dados demográficos, clínicos, calculado DAS 28 e realizada titulação dos marcadores sorológicos na avaliação inicial e seriadamente aos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 meses de acompanhamento.

A pesquisa de FR (IgG, IgM e IgA) foi feita utilizando os ensaios «Quanta Lite™ FR IgA ELISA», «Quanta Lite™ FR IgG ELISA» e «Quanta Lite™ FR IgM ELISA» (Inova *Diagnostics*, CA, EUA), de acordo com o protocolo do fabricante. Foram considerados como pontos de corte de positividade valores superiores a 15 UI/mL (FR IgM e IgA) e 20 UI/mL (FR IgG).

Anti-CCP foi pesquisado utilizando os ensaios «Quanta Lite™ CCP IgG ELISA», «Quanta Lite™ CCP3 IgG ELISA» e «Quanta Lite™ CCP3.1 IgG/IgA ELISA» (Inova *Diagnostics*, CA, EUA), de acordo com o protocolo do fabricante. O soro de cada paciente foi diluído inicialmente a 1:100 em amostra de diluente. Se o resultado de uma amostra era superior a 2,5 OD (densidade óptica), ela era re-testada com diluições de 1:500 e 1:2500, e a unidade



de valor resultante multiplicada pelo fator de diluição. Os resultados foram expressos em unidades (U), sendo negativo < 20 U, positivo fraco de 20-39 U, positivo moderado de 40-59 U e positivo forte ≥ 60 U, para todos os ensaios.

O ensaio para detecção de anti-Sa foi realizado nas placas originais desenvolvidas pelo McGill *University Autoimmune Research Laboratory* – ensaio MBP (Proteína mielina básica) bovina ELISA<sup>3</sup>. Os resultados foram calculados e liberados em unidades, sendo negativo < 20 U, duvidoso de 21-79 U e positivo ≥ 80 U.

Durante todo o acompanhamento, os pacientes receberam o esquema padrão de tratamento utilizado no serviço, incluindo drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs) tradicionais e/ou terapia modificadora da resposta biológica, de acordo com a necessidade. Foi utilizado o esquema terapêutico padronizado preconizado pela Rotina do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília para Tratamento de Pacientes com Diagnóstico de Artrite Reumatóide. O observador tinha liberdade para modificar o esquema terapêutico do paciente a qualquer momento, durante o seguimento. Considerou-se como desfecho terapêutico para esse estudo a necessidade de terapia modificadora da resposta biológica, em qualquer momento, segundo o protocolo terapêutico padronizado anteriormente mencionado.

Empregou-se o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov e a distribuição foi considerada normal se  $p > 0,05$ . Para a detecção de diferenças entre duas médias, utilizou-se o teste *t* de Student ou teste *t* pareado para as amostras de distribuição normal, e os testes não paramétricos de Mann-Whitney ou Wilcoxon para aquelas amostras para as quais a hipótese de normalidade foi rejeitada.

Para efeito de análise, aplicou-se ainda um modelo de regressão de efeitos mistos, considerando-se como desfecho a ocorrência remissão, de erosões radiográficas, ou necessidade de terapia biológica utilizando o seguinte modelo estatístico:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + b_{ij} + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik} + \varepsilon_{ijk}$$

onde:

- $y_{ijk}$  é a medida dos títulos de FR, anti-CCP ou anti-Sa no tempo  $k$ , sobre a  $j$ -ésimo paciente grupo  $i$
- $\mu + \alpha_i + b_{ij} + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik}$  é a média dos títulos de FR, anti-CCP ou anti-Sa do grupo  $i$  no tempo  $k$
- $b_{ij}$  é o efeito aleatório associado com o paciente

$j$  no no grupo  $i$ ,  $N(0, \sigma_b^2)$

- $\varepsilon_{ijk}$  é o erro aleatório associado com o paciente  $j$ , do grupo  $i$  no tempo  $k$ , com matriz de variância e covariância com intercepto aleatório (RI). A significância foi considerada em caso de  $p < 0,05$ .

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir de uma amostra piloto de 10 pacientes, partindo-se do princípio de que a metodologia estatística utilizada foi uma análise de variância multivariada para medidas repetidas com interação entre os grupos. Considerando-se um nível de significância de 5 %, um poder de teste de 80% e as informações obtidas da amostra piloto, chegou-se ao tamanho mínimo de amostra de 40 pacientes.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Todos os pacientes preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## Resultados

### Características da população estudada

Quarenta pacientes foram acompanhados com o diagnóstico de AR inicial desde o momento do diagnóstico e durante 36 meses. Nesse grupo, predominou o sexo feminino (36 pacientes, 90%), grupo étnico branco (14 pacientes, 35%) e a idade média foi de 45,3 ( $\pm 12,01$ ) anos (21 a 71). O período médio da duração dos sintomas articulares no momento do diagnóstico foi de 27 semanas ( $\pm 15,59$ ), sendo que 13 pacientes (32,5%) tinham menos de 12 semanas de sintomas ao diagnóstico. A maioria dos pacientes (34, 85%) não recebera tratamento prévio para AR até o momento da avaliação inicial. Todos os pacientes preencheram os critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia na avaliação inicial.

A Tabela I sumariza as características da população avaliada.

Não houve perda de seguimento de qualquer paciente durante os 3 anos de duração do estudo.

### Esquemas terapêuticos

Na avaliação inicial, os 40 pacientes vinham em uso de anti-inflamatórios não esteroidais e 2 deles (5%) utilizavam prednisona em dose inferior a 10 mg/dia (tempo médio de uso de 14,6  $\pm$  2,4 semanas).

Na avaliação prospectiva dos 40 pacientes com diagnóstico de AR acompanhados por 3 anos, as ta-

Tabela I. Características gerais na avaliação basal dos pacientes com AR inicial (n:40)

Característica	n (±) ou n (%)
Idade (anos)	45,37 (± 12,01)
Gênero	
Masculino	4 (10%)
Feminino	36 (90%)
Grupo étnico	
Branco	14 (35%)
Branco/negro	13 (32,5%)
Branco/indígena	11 (27,5%)
Negro	1 (2,5%)
Negro/indígena	1 (2,5%)
Escolaridade (anos)	7,65 (± 5,02)
Duração da doença (semanas)	27 (± 15,6)
Tabagismo atual ou prévio	5 (12,5%)
DAS 28	6,86 (±1,07)
HAQ	1,89 (±0,78)
Erosão radiográfica	21 (52,5%)

As variáveis estão representadas em média do valor absoluto (± desvio padrão) ou n (%). DAS 28: 28 joint disease activity score, HAQ: Health Assessment Questionnaire

xas de remissão, baixa atividade, atividade moderada e intensa, ao longo do acompanhamento, segundo os critérios EULAR (levando-se em consideração o DAS28), foram, respectivamente: avaliação inicial (0%, 0%, 7,5% e 92,5%), aos 3 meses (2,5%, 2,5%, 52,5%, 42,5%), aos 6 meses (12,5%, 5%, 47,5%, 35%), aos 12 meses (17,5%, 20%, 47,5%, 15%), aos 18 meses (20,5%, 30,7%, 33,3%, 15,4%), aos 24 meses (20%, 17,5%, 35%, 27,5%) e aos 36 meses (22,5%, 7,5%, 32,5%, 37,5%).

Após a avaliação inicial, quando o DAS28 médio era de  $6,86 \pm 1,07$ , 37 pacientes (92,5%) iniciaram o uso de metotrexato (dose inicial de 7,5 mg/semana), com suplementação de ácido fólico (5 mg/semana) e hidroxycloquina (400 mg/dia) e 1 indivíduo (2,5%) iniciou o uso isolado de metotrexato (dose inicial de 7,5 mg/semana), com suplementação de ácido fólico (5 mg/semana), por se recusar a receber hidroxycloquina. Dois pacientes (5%), com manifestações pulmonares, receberam prescrição de ciclofosfamida (0,8 e 1 g/m<sup>2</sup> de superfície corporal) e metilprednisolona (1 g) em pulsos mensais. Os 2 pacientes com vasculite cutânea utilizaram, além de DMARD, prednisona na dose inicial de 40 mg/dia.

Após 3 anos de acompanhamento, quando o

DAS28 médio era de  $4,06 \pm 1,74$ , 8 pacientes (20%) mantinham o uso da terapêutica inicialmente prescrita - hidroxycloquina (dose média de 400 mg/dia) e metotrexato (dose média de 20,5 mg/semana).

Vinte e três indivíduos (57,5%) utilizavam um esquema de DMARD não biológicos diferente do inicialmente prescrito. Um paciente fazia uso de metotrexato (15 mg/semana), hidroxycloquina (400 mg/dia) e leflunomida (20 mg/dia); 6 outros estavam usando metotrexato (dose média de 18,5 mg/semana) e leflunomida (20 mg/dia); 3 utilizando metotrexato (dose média de 12,5 mg/semana), hidroxycloquina (400 mg/dia) e sulfasalazina (dose média de 1 g/dia); 9 em monoterapia com leflunomida (20 mg/dia) e um paciente em uso de leflunomida (20 mg/dia) e ciclosporina (100 mg/dia).

Nove pacientes (22,5%) faziam uso de algum fármaco modificador da resposta biológica, em combinação com metotrexato. Quatro pacientes estavam em uso de infliximabe (dose média de 4,8 mg/kg/dose – intervalo médio de tempo entre as infusões na fase de manutenção de 7,8 semanas) e metotrexato (dose média de 12,5 mg/semana). O infliximabe foi prescrito em média  $46 (\pm 16)$  semanas após o diagnóstico e início da terapêutica com metotrexato, e após falha terapêutica ou ocorrência de efeitos adversos a três outros esquemas. Dois pacientes estavam em uso de etanercepte (50 mg/semana) e metotrexato (ambos em uso de 10 mg/semana) – em um dos pacientes, o etanercepte foi iniciado após 36 semanas do diagnóstico e falha a outros dois esquemas terapêuticos (etanercepte como primeira medicação biológica prescrita), e no outro caso, o etanercepte foi prescrito após 54 semanas do diagnóstico e falha a outros três esquemas, incluindo infliximabe (etanercepte como segunda medicação biológica). Um paciente fazia uso de adalimumabe (40 mg a cada 15 dias) e metotrexato (15 mg/semana), prescrito como primeira medicação biológica após 36 semanas do diagnóstico e falha a outros três esquemas terapêuticos. Um paciente estava em uso de rituximabe (1 g, duas infusões quinzenais) e metotrexato 10 mg/semana – o primeiro ciclo de rituximabe foi prescrito 61 semanas após o diagnóstico, em decorrência de falha terapêutica a outros quatro esquemas, incluindo infliximabe.

Todos os pacientes em uso de metotrexato utilizavam suplementação com ácido fólico 5 mg/semana.

Ao final dos 3 anos de acompanhamento, 12 (30%) pacientes não haviam feito uso de anti-inflamatórios nos últimos 60 dias antes da consulta, 18 indivíduos (45%) fizeram uso esporádico (menos de uma vez por semana) e 10 (25%) faziam uso regular (mais de uma vez por semana). Quatro pacientes (10%) ao final dos 3 anos faziam uso de prednisona em dose inferior a 10 mg/dia.

**Autoanticorpos**

A Tabela II resume as características sorológicas basais e ao longo de 3 anos de acompanhamento da coorte.

**Marcadores sorológicos e sua associação com desfecho terapêutico na AR inicial**

**POSITIVIDADE PARA FR, ANTI-CCP E ANTI-SA NA AVALIAÇÃO INICIAL *VERSUS* NECESSIDADE DE TERAPIA MODIFICADORA DA RESPOSTA BIOLÓGICA**

Considerando-se a coorte de 40 pacientes acompanhados por 3 anos, avaliou-se se a positividade

ou não para FR IgA, FR IgG e FR IgM, anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa na avaliação basal se associaria à necessidade de terapia modificadora da resposta biológica (terapia biológica) em qualquer momento durante o acompanhamento.

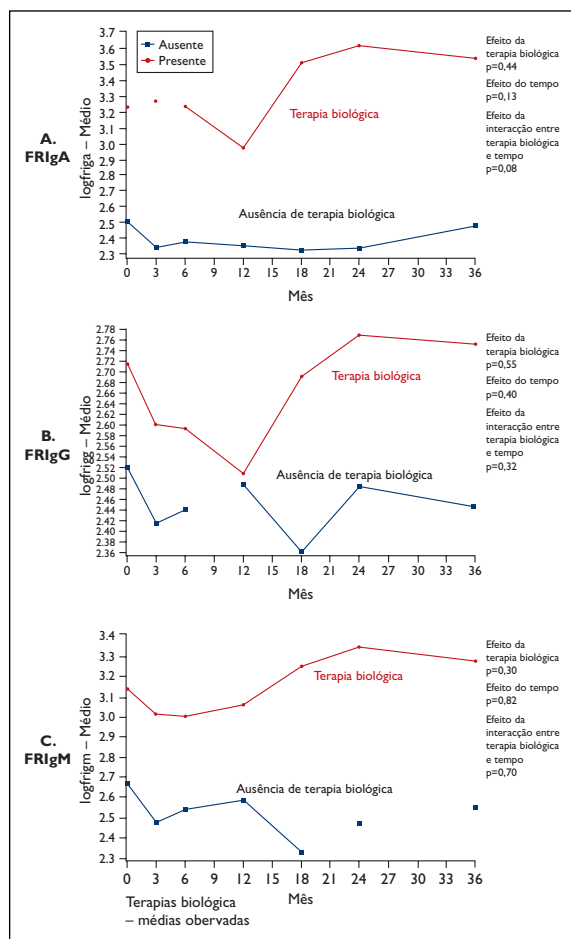
Observou-se que a positividade para qualquer um dos autoanticorpos na avaliação inicial não foi fator preditor para necessidade de terapia biológica na população avaliada (FR IgA - risco relativo: 1,30, IC<sub>95%</sub>: 0,90-1,87; FR IgG - risco relativo: 1,05, IC<sub>95%</sub>: 0,72-1,53; FR IgM - risco relativo: 1,07, IC<sub>95%</sub>: 0,77-1,49, CCP2 - risco relativo: 1,39, IC 95%: 0,98-1,97; CCP3 - risco relativo: 1,31, IC 95%: 0,94-1,81; CCP3.1 - risco relativo: 1,35, IC 95% : 0,96-1,88; anti-Sa- risco relativo: 0,92, IC 95%: 0,62 -1,38).

**VARIAÇÃO DOS TÍTULOS DE FR, ANTI-CCP E ANTI-SA AO LONGO DO TEMPO *VERSUS* NECESSIDADE DE TERAPIA BIOLÓGICA**

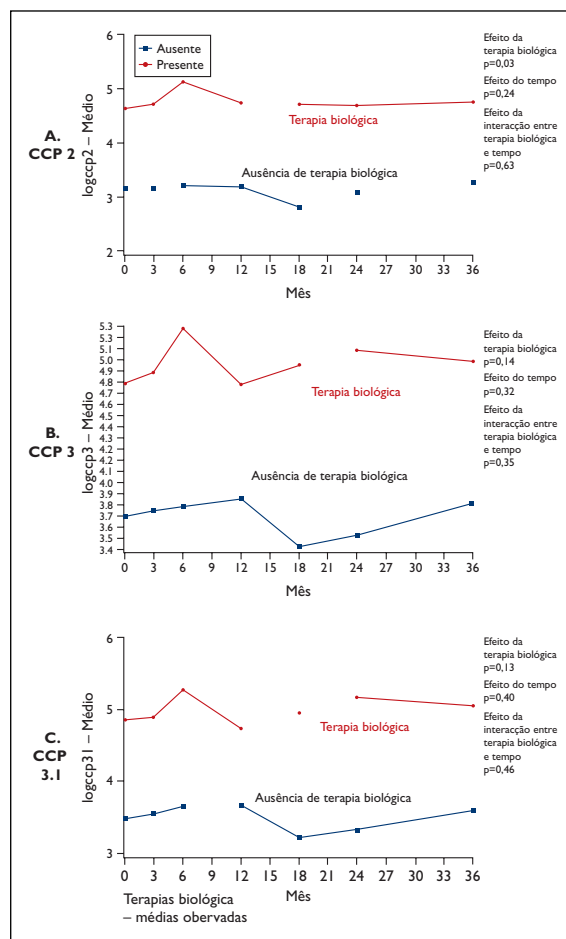
Analisou-se por um modelo de regressão de efeitos mistos o comportamento do FR IgA, IgG e IgM,

Tabela II. Análise seriada dos títulos de fator reumatóide, anti-CCP e anti-Sa no período basal e ao longo de 3 anos de seguimento

Sorologia	n(%) / Título(U/dl) - média							Teste t pareado (basal versus 36 meses)
	Basal	3 m	6 m	12 m	18 m	24 m	36 m	
RF IgM	20 (50%)/96	19 (45%)/94,6	17 (42,5%)/98,9	18 (45%)/104,5	17 (42,5%)/101,94	17 (42,5%)/120,9	17 (42,5%)/114,29	p>0,05
RF IgG	12 (30%)/69,1	9 (22,5%)/62,4	8 (20%)/66,25	9 (22,5%)/72,44	9 (22,5%)/63,44	13 (32,5%)/60,53	12 (30%)/62,91	p>0,05
RF IgA	17 (42,5%)/70	17 (42,5%)/66,5	16 (40%)/73,56	15 (37,5%)/65,26	15 (37,5%)/100	17 (42,5%)/86,05	15 (37,5%)/108,86	p>0,05
CCP2	19 (47,5%)/533	19 (45%)/567,68	20 (50%)/637,9	18 (45%)/721,5	15 (37,5%)/559,73	16 (40%)/649,25	18 (45%)/583,72	p>0,05
CCP3	21 (52,5%)/1065	21 (52,5%)/1093,33	21 (52,5%)/1233	20 (50%)/1393,75	20 (50%)/1029,4	19 (47,5%)/1165,73	20 (50%)/1207,63	p>0,05
CCP3.1	21 (52,5%)/1209	21 (52,5%)/1153,47	22 (55%)/1308,31	21 (52,5%)/1436,9	20 (50%)/1109,8	18 (45%)/1593,9	20 (50%)/1413,2	p>0,05
Anti-Sa	4 (10%)/209,16	3 (7,5%)/319	5 (12,5%)/197,4	6 (15%)/242,8	4 (10%)/358,5	4 (10%)/359	7 (17,5%)/274,14	p=0,01



**Figura 1.** Médias do logaritmo dos sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) por grupo (ausência de terapia biológica *versus* terapia biológica) ao longo do tempo (3 anos)

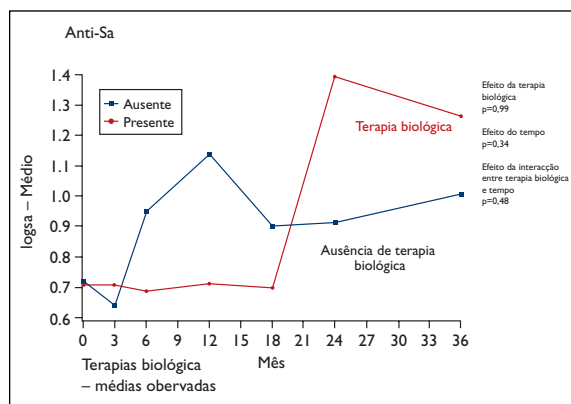


**Figura 2.** Médias dos logaritmos do anti-CCP por 3 técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1) por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica) ao longo do tempo

anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa ao longo do tempo nos dois grupos «ausência de terapia biológica» (pacientes que não receberam terapia modificadora da resposta biológica durante o período analisado) *versus* «terapia biológica» (pacientes que necessitaram de terapia modificadora da resposta biológica durante qualquer momento do acompanhamento), conforme ilustrado nas Figuras 1, 2 e 3 e nas Tabelas III e IV.

Para FR IgA, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ( $p = 0,08$ ), evidenciando que as mudanças do log de FR IgA ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. No entanto, o efeito do grupo foi significativo ( $p = 0,04$ ), mostrando que os valores médios do log de FR IgA diferiram entre os grupos. Os valores médios do log de FR IgA, para o grupo «terapia biológica»

tenderam a ser superiores ao do grupo «ausência de terapia biológica» e essa superioridade foi constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ( $p = 0,13$ ), mostrando que os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo. A comparação entre médias do log de FR IgA por grupo ao longo do tempo mostrou que os grupos diferiram entre si quanto às médias do log de FR IgA, a partir do 18 mês ( $p > 0,05$  até o décimo segundo mês e  $p < 0,03$  a partir do décimo oitavo mês). Portanto, os dois grupos apresentaram comportamentos parecidos ao longo do tempo, no entanto, os níveis médios do log de FR IgA para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de FR IgA do grupo que não necessitou, a partir do décimo oitavo mês de



**Figura 3.** Médias do logaritmos de anti-Sa por grupo (terapia biológica *versus* ausência de terapia biológica) ao longo do tempo

acompanhamento.

No caso de FR IgG e FR IgM, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ( $p = 0,32$  para FR IgG e  $p = 0,70$  para FR IgM), evidenciando que as mudanças do log de FR IgG ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ( $p = 0,55$  para FR IgG e  $p = 0,30$  para FR IgM), mostrando que os valores médios do log de FR IgG não diferiram entre os 2 grupos. O efeito do tempo não foi significativo ( $p = 0,40$  para FR IgG e  $p = 0,82$  para FR IgM), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, em ambos os grupos. A comparação entre médias do log de FR IgG e FR IgM por grupo ao longo do tempo mostrou que os grupos não diferiram entre si quanto às médias do log, ao longo do tempo ( $p > 0,05$  para todos os tempos analisados).

Para CCP2, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ( $p = 0,63$ ), evidenciando que as mudanças do log de CCP2 ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. No entanto, o efeito do grupo foi significativo ( $p = 0,03$ ), mostrando que os valores médios do log de CCP2 diferiram entre os grupos. Os valores médios do log de CCP2 para o grupo «terapia biológica» tenderam a ser superiores ao do grupo que não necessitou de biológicos, e essa superioridade tendeu a ser constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ( $p = 0,24$ ) mostrando que os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo. A comparação entre médias do log de CCP2 por grupo ao longo do tempo mostrou que, a menos dos tempos inicial e

final que foram marginalmente significativos ( $p = 0,05$  na avaliação basal e aos 36 meses), nos outros tempos, os grupos diferiram entre si quanto às médias do log de CCP2 ( $p < 0,05$  para todos os demais tempos). Portanto, os dois grupos apresentaram comportamentos parecidos ao longo do tempo, no entanto, os níveis médios do log de CCP2 para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de CCP2 do grupo que não fez uso desse tipo de medicação.

No caso de CCP3 e CCP3.1, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ( $p = 0,35$  para CCP3 e  $p = 0,46$  para CCP3.1), evidenciando que as mudanças do log de CCP3 e CCP3.1 ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ( $p = 0,14$  para CCP3 e  $p = 0,13$  para CCP3.1), mostrando que os valores médios do log de CCP3 não diferiram entre os grupos. O efeito do tempo não foi significativo ( $p = 0,32$  para CCP3 e  $p = 0,40$  para CCP3.1), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, nos 2 grupos. A comparação entre médias do log de CCP3 e CCP3.1 por grupo ao longo do tempo demonstrou que os valores médios não diferiram entre os grupos ao longo do tempo ( $p > 0,05$  para todos os tempos analisados).

Quanto ao anti-Sa, verificou-se que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ( $p = 0,48$ ), evidenciando que as mudanças do log de anti-Sa ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ( $p = 0,99$ ), mostrando que os valores médios do log de anti-Sa não diferiram entre os 2 grupos. O efeito do tempo também não foi significativo ( $p = 0,34$ ), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, nos 2 grupos. Na comparação entre médias do log de Sa por grupo ao longo do tempo em todos os tempos, os grupos não diferem entre si quanto às médias do log de anti-Sa ( $p > 0,05$  para todos os tempos avaliados). Portanto, pela análise de regressão de efeitos mistos, não houve diferença entre os pacientes que necessitaram ou não de terapia biológica quanto às médias de anti-Sa, na coorte estudada, ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

## Discussão

Não há, até o momento, evidência clara de que o

Tabela III. Significância dos efeitos de tempo, de grupo (ausência de terapia biológica *versus* terapia biológica) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log dos diferentes isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM), anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-As ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

Anticorpo	Efeito	Num GL	Den GL	Valor F	p valor
FR IgA	Terapia biológica	1	39	4,12	0,04
	Tempo (meses)	6	229	1,65	0,13
	Terapia biológica vs tempo	6	229	1,89	0,08
FR IgG	Terapia biológica	1	39	0,36	0,55
	Tempo (meses)	6	229	1,04	0,40
	Terapia biológica vs tempo	6	229	1,17	0,32
FR IgM	Terapia biológica	1	39	1,10	0,30
	Tempo (meses)	6	229	0,48	0,82
	Terapia biológica vs tempo	6	229	0,63	0,70
CCP2	Terapia biológica	1	39	4,55	0,03
	Tempo (meses)	6	229	1,32	0,24
	Terapia biológica vs tempo	6	229	0,72	0,63
CCP3	Terapia biológica	1	39	2,20	0,14
	Tempo (meses)	6	229	1,17	0,32
	Terapia biológica vs tempo	6	229	1,12	0,63
CCP3.1	Terapia biológica	1	39	2,38	0,13
	Tempo (meses)	6	229	1,03	0,40
	Terapia biológica vs tempo	6	229	0,95	0,46
Anti-Sa	Terapia biológica	1	39	0,00	0,99
	Tempo (meses)	6	230	1,13	0,34
	Terapia biológica vs tempo	6	230	0,91	0,48

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

benefício do uso das drogas modificadoras da resposta biológica supere seus altos custos e riscos potenciais em pacientes com AR inicial. O uso otimizado de terapia biológica exclusivamente para pacientes mais graves ou mais propensos a responderem a esse tratamento mudaria substancialmente a balança do risco-benefício.

Encontrar fatores preditores da necessidade de terapia biológica na fase inicial da evolução da AR permitiria um tratamento muito precoce com drogas biológicas, o que poderia trazer imensos benefícios em termos da evolução da doença<sup>3</sup>.

Diversos marcadores têm sido estudados como potenciais preditores de doença persistente e dano estrutural na AR inicial, assim como de resposta à terapia biológica, incluindo o FR.

Bruns et al<sup>4</sup> demonstraram, em população com AR estabelecida, que os títulos de FR IgM decresceram de maneira significativa durante tratamento com infliximabe, embora a necessidade de uso ou a resposta à terapia biológica não tenha apresentado correlação com o valor basal ou a flutuação dos títulos de FR.

Diversos autores publicaram sobre o comporta-

Tabela IV. Comparação entre médias dos logaritmos dos diferentes isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM), anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-As por grupo (ausência de terapia biológica *versus* terapia biológica) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

Anticorpo	Efeito	Mês	Num GL	Den GL	Valor F	p valor
FR IgA	Terapia biológica	0	1	229	2,12	0,14
		3	1	229	3,59	0,05
		6	1	229	3,05	0,08
		12	1	229	1,51	0,21
		18	1	229	5,38	0,02
		24	1	229	6,69	0,01
		36	1	229	4,47	0,03
FR IgG	Terapia biológica	0	1	229	0,27	0,60
		3	1	229	0,29	0,58
		6	1	229	0,18	0,66
		12	1	229	0,00	0,96
		18	1	229	0,72	0,39
		24	1	229	0,62	0,43
		36	1	229	0,67	0,41
FR IgM	Terapia biológica	0	1	229	0,58	0,44
		3	1	229	0,71	0,40
		6	1	229	0,51	0,47
		12	1	229	0,56	0,45
		18	1	229	1,87	0,17
		24	1	229	1,88	0,17
		36	1	229	1,34	0,24
CCP2	Terapia biológica	0	1	229	3,58	0,05
		3	1	229	3,91	0,04
		6	1	229	5,84	0,01
		12	1	229	3,90	0,04
		18	1	229	5,04	0,02
		24	1	229	4,07	0,04
		36	1	229	3,69	0,05
CCP3	Terapia biológica	0	1	229	1,74	0,18
		3	1	229	1,65	0,20
		6	1	229	2,75	0,09
		12	1	229	1,27	0,26
		18	1	229	2,57	0,11
		24	1	229	2,99	0,08
		36	1	229	1,93	0,16
CCP3.1	Terapia biológica	0	1	229	2,07	0,15
		3	1	229	1,72	0,19
		6	1	229	2,60	0,10
		12	1	229	1,25	0,26
		18	1	229	2,62	0,10
		24	1	229	3,39	0,06
		36	1	229	2,41	0,12
Anti-Sa	Terapia biológica	0	1	230	0,00	0,98
		3	1	230	0,01	0,91
		6	1	230	0,13	0,72
		12	1	230	0,34	0,55
		18	1	230	0,07	0,78
		24	1	230	0,47	0,49
		36	1	230	0,12	0,72

Teste *effect slices*

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

mento do FR como preditor de resposta à terapia modificadora da resposta biológica em pacientes com AR estabelecida<sup>5-7</sup>, mas não há informações prévias ao nosso estudo sobre os diferentes isotipos de FR como possíveis preditores de necessidade de terapia biológica na AR inicial.

Em nossa coorte, a positividade para qualquer um dos 3 isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) na avaliação inicial não foi fator de risco para necessidade de terapia modificadora da resposta biológica.

No entanto, a avaliação dos títulos de FR ao longo do tempo, em nossa coorte, mostrou que os níveis médios de FR IgA para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios de FR IgA do grupo que não necessitou dessa terapia durante o acompanhamento. Foi observada uma flutuação nos títulos de FR IgA ao longo do tempo, mas esse comportamento foi semelhante para os 2 grupos (com e sem terapia biológica).

Os títulos de FR IgM e FR IgG, bem como sua variação ao longo dos 3 anos de seguimento, foram semelhantes para os pacientes que necessitaram ou não de terapia biológica.

A análise dos nossos dados sugere que medidas seriadas de FR IgA sejam mais úteis para a predição da necessidade de terapia biológica do que a avaliação isolada desse marcador no momento do diagnóstico.

As mudanças dos títulos de FR durante o seguimento (também observadas em correlação com a ocorrência de erosões radiográficas, como discutido anteriormente, têm um significado ainda incerto. É possível que o aumento dos títulos de FR IgA durante os 3 anos de seguimento, observado apenas nos pacientes que apresentaram erosões radiográficas e/ou evoluíram para terapia biológica, seja um marcador de mau prognóstico em uma população com evolução grave.

O comportamento do FR IgA foi distinto dos demais sorotipos, incluindo o FR IgM, que se correlacionou em nossa coorte à ocorrência de erosões radiográficas, mas não à necessidade de terapia biológica, o que pode ter possíveis implicações na fisiopatogenia e na avaliação prognóstica da doença.

Conforme aventado para a evolução radiográfica, é possível que a correlação entre os títulos dos sorotipos de FR e parâmetros de atividade da doença, como o DAS 28, permita estabelecer se houve associação entre os títulos de FR e a atividade da doença, e se teriam sido ambos (sorotipos de FR e

atividade da doença), de forma independente ou não, determinantes da necessidade de terapia biológica.

Os anticorpos anti-CCP também têm sido estudados como potenciais preditores de doença persistente, assim como marcadores de potencial resposta à terapia biológica em pacientes com AR.

Bruns et al<sup>4</sup> demonstraram, em população com AR estabelecida, que os títulos de anti-CCP (CCP2) não sofreram alteração significativa durante o tratamento com infliximabe. Segundo esses autores, os anticorpos anti-CCP não apresentaram correlação com a resposta à terapia biológica.

Assim como no caso do FR, diversos estudos avaliaram os anticorpos anti-CCP como possíveis preditores de resposta à terapia modificadora da resposta biológica em pacientes com AR estabelecida<sup>5-9</sup>, e a maioria dos autores sugere que os níveis de anti-CCP se mantêm estáveis, não sofrendo decréscimo em decorrência do tratamento com drogas biológicas.

Não há informações prévias ao nosso estudo sobre os anticorpos anti-CCP (incluindo CCP3 e CCP3.1) como possíveis preditores de necessidade de terapia biológica na AR inicial.

Em nossa coorte, a positividade para anti-CCP por qualquer uma das 3 técnicas, na avaliação inicial, não foi fator de risco para necessidade de terapia biológica na população avaliada. Quanto à avaliação dos títulos de anti-CCP ao longo do tempo, os níveis médios de anti-CCP (CCP2) para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios de anti-CCP do grupo que não necessitou dessa terapia durante o acompanhamento. Foi observada uma flutuação nos títulos de CCP ao longo do tempo, mas esse comportamento foi semelhante para os 2 grupos (com e sem terapia biológica). Os títulos de anti-CCP pelas técnicas CCP3 e CCP3.1, bem como sua variação ao longo dos 3 anos de seguimento, foram semelhantes para os pacientes que necessitaram ou não de terapia biológica.

Os nossos dados sugerem que medidas seriadas de CCP2 sejam mais úteis para a predição da necessidade de terapia biológica em pacientes com AR inicial do que a avaliação isolada desse marcador no momento do diagnóstico.

O comportamento distinto de CCP2 em relação a CCP3 e CCP3.1 precisa ser confirmado por outros estudos, com maior número de indivíduos e tempo de acompanhamento, uma vez que o total de pacientes submetidos à terapia biológica em nos-



sa coorte foi restrito.

Innala et al<sup>10</sup> e Menard<sup>11-12</sup> publicaram que os títulos de anti-Sa variam de acordo com a atividade da doença e em resposta ao tratamento. Não há informação prévia sobre os anticorpos anti-Sa como possíveis determinantes de necessidade de terapia biológica na AR inicial ou estabelecida.

Em nosso estudo, a positividade para anti-Sa, na avaliação inicial, não foi fator de risco para a necessidade de terapia biológica. Da mesma forma, a avaliação seriada dos títulos de anti-Sa demonstrou não haver diferença entre os pacientes que necessitaram ou não de biológicos ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

Conforme discutido anteriormente, esse resultado pode ser decorrente de características intrínsecas dos anticorpos anti-Sa em nossa população, ou das limitações da casuística avaliada.

## Conclusões

Os resultados desse trabalho nos permitem concluir que a positividade para qualquer um dos três isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM), anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa na avaliação inicial não foi fator preditor para necessidade de terapia modificadora da resposta biológica. No entanto, a avaliação longo do tempo mostrou que os níveis médios de FR IgA e anti-CCP2 foram mais elevados para o grupo que necessitou de terapia biológica. Medidas seriadas de FR IgA e CCP2 seriam mais úteis para a predição da necessidade de terapia biológica do que a avaliação isolada desses marcadores no momento do diagnóstico.

Investigações em coortes maiores de pacientes com AR inicial, com seguimento mais longo, são necessárias para avaliar as características das variações dos títulos dos auto-anticorpos doseados durante a evolução da doença, sua correlação com o prognóstico da doença, e influência de terapêuticas específicas.

Correspondência para

Licia Maria Henrique da Mota

SHLS 716/916 Bloco E salas 501-502

Centro Médico de Brasília, Asa Sul, CEP: 71660020

Brasília-DF-Brasil

Tel/Fax: (61) 32451966

E-mail: licia@unb.br; liciamhmota@yahoo.com.br

## Referências

1. Drug management of early rheumatoid arthritis – 2008. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2009;23:93-102.
2. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 592-603.
3. Ikeda K, Cox S, Emery P. Aspects of early arthritis. Biological therapy in early arthritis-overtreatment or the way to go? *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 211.
4. Bruns A, Nicaise-Roland , Hayem G et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009; 29: 1-6.
5. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DM, The BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNFalpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006; 45: 1558-1565.
6. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3776-3782.
7. Vis M, Bos WH, Wolbink G et al. IgM-rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, and anti-citrullinated human fibrinogen antibodies decrease during treatment with the tumor necrosis factor blocker infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 425-428.
8. De Rycke L, Verhelst X, Kruihof E et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64: 299-302.
9. Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatology International* 2005; 26: 58-62.
10. Innala L, Kokkonen H, Ericsson C, Jidell E, Berglin E, Rantapää-Dahlqvist S. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* 2008; 35: 1002-1008.
11. Menard HA. Effects of RA treatments on citrullinated immune systems in vitro and in vivo. 28th European Workshop on Rheumatology Research, March 1, 2008, Toulouse, France.
12. Ménard A. Anti-cyclic citrullinated peptide in preclinical rheumatoid arthritis. Food for thought (Editorial). *J Rheumatol* 2009; 36: 4.

## RADIOLOGICAL SCORING METHODS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: A COMPARISON OF THE RELIABILITY OF AVAILABLE METHODS

Hasan Ulusoy\*, Arzu Kaya\*, Ayhan Kamanli\*, Gurkan Akgol\*, Salih Ozgocmen\*\*

### Abstract

**Objective:** To assess intra and inter-rater reliability of available radiological scoring methods in ankylosing spondylitis (AS).

**Patients and Methods:** Two trained raters evaluated 44 complete sets of AS radiographs. The cervical and lumbar spine was graded from zero to 4 according to the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI). Hip joints were graded according to the BASRI-hip method. Sacroiliac (SI) joints were scored according to the New York method (0-4). The anterior and posterior sites of the lumbar spine were scored according to the Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (SASSS) method (0-72). Modified-SASSS was assessed by using the anterior sites of both the cervical and lumbar spine (0-72).

**Results:** Both intra and inter-rater reliability were almost perfect for all the methods and intra-class correlation coefficient (ICC) for all the methods was relatively similar to each other. The BASRI-spine and BASRI-total showed intra and inter-rater ICC between 0.78 and 0.98. Both SASSS and modified-SASSS reached perfect intra and inter-rater reliability with ICC between 0.86 and 0.99. The ICC of the BASRI-hip was substantial to perfect, ranging from 0.77 to 0.88. Time spent to score a set of radiographs using the BASRI-spine was <45 seconds, whereas >60 seconds for both SASSS and mSASSS methods.

**Conclusion:** After training, all of these methods have demonstrated almost perfect intra and inter-rater reliability. The BASRI was easier to perform and less time consuming than SASSS methods.

**Keywords:** Ankylosing Spondylitis; Radiological Scoring; BASRI; SASSS.

### Introduction

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease affecting the sacroiliac joints, spine, peripheral joints and entheses<sup>1</sup>. Radiological signs have diagnostic value in AS. Characteristic radiological findings in AS are the growth of syndesmophytes and other features of new bone formation, possibly leading to ankylosis and spinal fusion<sup>2</sup>. The evaluation of disease outcome in AS is a complex and multifactorial issue. Traditionally, various clinical variables like pain and stiffness, spinal mobility and anthropometric measurements have been used to assess outcome in patients with AS<sup>3,4</sup>. However, these clinical variables are prone to change throughout the day even in the same patient and interfere with momentary disease activity, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and physiotherapy interventions. Moreover, clinical measurements may show inter- and intra-observer variation<sup>5,6</sup>. Radiographic scoring methods have been considered to assess the disease outcome in patients with AS. Radiographs have major advantage of providing an objective result of a cumulative process of destruction over time that is not complicated by factors such as diurnal variation and momentary disease activity. Additionally, radiographs provide a permanent record necessary for serial evaluation of the disease course, and they can be randomized and blinded for an objective evaluation<sup>7-10</sup>.

The Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (SASSS) and Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) are standardized, reproducible and validated measures of outcome in AS<sup>7,10-12</sup>. In the early 1990s, Taylor et al<sup>11</sup> developed a new detailed radiological scoring system known as the SASSS. The SASSS evaluates lateral view of the lumbar spi-

\*Division of Rheumatology, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Firat University, Faculty of Medicine, Elazig, Turkey

\*\*Division of Rheumatology, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Erciyes University, School of Medicine, Gevher Nesibe Hospital, Kayseri, Turkey

ne, with a total score ranging from 0 to 72. Later, SASSS was modified by Creemers et al<sup>13</sup> by adding the cervical spine to the scoring system. This new version was called the modified-SASSS. Unlike SASSS, BASRI is a global grading method to assess radiological outcome in AS. BASRI score ranges from 0 to 4 in each evaluated part of the spine. Two versions of the BASRI have been developed. The first one was published in 1995, and the second partially modified later<sup>12,14</sup>. BASRI-total consists BASRI-hip and BASRI-spine, which combines the scores of the lumbar spine, cervical spine and sacroiliac joints<sup>10,15</sup>. For clinicians, it is important to be aware of the reliability of the measurement and scoring methods which are widely used in clinical studies and daily clinical practice.

In this study we aimed to assess intra- and inter-rater reliability of available radiological scoring methods in AS. Additionally, we aimed to assess the reliability of SASSS with particular reference to score posterior and anterior sites separately and the reliability of the BASRI-hip, which has not been completely clarified.

## Patients and Methods

Forty-four complete sets of radiographs were randomly selected from archives of our rheumatology division. These complete sets of radiographs were taken from patients who met modified New York criteria for the classification of AS<sup>16</sup>. Patients (33 male and 11 female) had a mean age of 32.8±8.0 years and symptom duration of 10.5±7.8 years. One set of radiographs consisted of a posteroanterior view of the pelvis to score the sacroiliac joints and the hips, an anteroposterior and lateral view of the lumbar spine, and a lateral view of the cervical spine. All radiographs were blinded for patients' identity and numbered.

### Scoring procedure

An experienced rheumatologist (SO) trained two physicians (HU and AK, each had ten years of experience in the field of musculoskeletal medicine) for the scoring methods. This training was done in three separate sessions by using the teaching radiographs of our division. Four weeks later, raters (HU and AK) scored radiographs on four sessions including eleven sets of radiographs in each. In every occasion, raters scored all sets according to one method only. Raters noted the time spend to

score all sets of radiographs. For intra-rater reliability, one of the raters (HU) scored the same radiographs 6 weeks later.

For the SASSS scoring, all anterior and posterior corners of each vertebra between the lower border of T12 and the upper border of S1 were examined and scored as: 0 for normal; 1 for sclerosis, erosion or squaring; 2 for syndesmophyte formation; and 3 for total bony bridging, giving a maximum possible score of 36 for each lumbar site (36 for anterior and 36 for posterior)<sup>11</sup>. A similar process was used for the assessment of only anterior site of the cervical spine between the lower border of C2 and the upper border of T1, giving a maximum possible score of 36<sup>13</sup>. The SASSS-spine is a composite score of the anterior and posterior lumbar SASSS scores and ranges from 0 to 72. The modified-SASSS is also a composite score of the anterior lumbar and anterior cervical SASSS, ranging from 0 to 72<sup>11,13</sup>. If 3 or fewer scoring sites were missing (lumbar anterior, lumbar posterior and cervical anterior) the mean of the other scoring sites was used as a substitute for the missing sites<sup>17</sup>. If more than 3 scoring sites were missing, these radiographs were excluded from the study.

For the BASRI, the lumbar spine was defined extending from the lower border of T12 to the upper border of S1, and the cervical spine extending from the lower border of C1 to the upper border of C7. At the lumbar spine, both anteroposterior and lateral lumbar radiographs were scored and the highest result was accepted as the lumbar spine BASRI. Only lateral cervical radiographs were assessed to obtain cervical spine BASRI. BASRI was scored as 0 for normal; 1 for suspicious changes; 2 for erosions, squaring, sclerosis or syndesmophytes on ≤2 vertebrae; 3 for syndesmophytes on ≥3 vertebrae and/or fusion involving ≤2 vertebrae; 4 for fusion involving ≥3 vertebrae on both the lumbar and cervical spine<sup>10,12</sup>.

Both hips were scored separately according to the BASRI-hip; 0 = normal; 1 = suspicious (possible focal joint space narrowing); 2 = minimal (definite narrowing, leaving a circumferential joint space >2 mm); 3 = moderate (narrowing with circumferential joint space ≤2 mm or bone-on-bone apposition of <2 cm); 4 = severe (bone deformity or bone-on-bone apposition ≥2 cm or total hip replacement)<sup>15</sup>.

The New York method, ranging from 0 to 4, was used to score the sacroiliac joints. In this method,

each sacroiliac joint was scored as; 0 = no disease; 1 = suspicious change; 2 = loss of definition at the edge of the joint, there was some sclerosis and minimal erosions, there might be some joint space narrowing; 3 = definite sclerosis on both sides, larger erosions with loss of joint space; and 4 = complete fusion or ankylosis of the joint (without some residual sclerosis)<sup>18</sup>.

BASRI-spine is the total of lumbar spine, cervical spine, and sacroiliac scores (New York method, mean of both sites to one decimal place), ranging from 2 to 12<sup>10</sup>. BASRI-total is the totted up BASRI-hip (mean of both hips to one decimal place) and BASRI-spine, with a range of 2-16<sup>15</sup>.

### Statistics

In order to compute inter-rater reliability we used intraclass correlation coefficient (ICC)<sup>19</sup>. Analysis were performed by using SPSS version 15.0 (SPSS Inc. Chicago, USA). We chose two-way random model ICC with measures of absolute agreement to calculate inter-rater agreement. Analysis of variance (ANOVA) statistics was applied to the data to get ICC estimate. A two-way random model treats both the differences among objects measured and the variability among raters as random factors. We chose the single measure estimate, which was more conservative and show the reliability of a single rating. Intra-rater reliability was computed using the one-way random model with measures of absolute agreement. Intraclass correlation coefficient value ranges from 0 to 1. According to the criteria of Landis and Koch, ICC estimate of 0.00–0.20 is slight agreement, 0.21–0.40 fair agreement, 0.41–0.60 moderate agreement, 0.61–0.80 substantial agreement, 0.81 or above is almost perfect agreement<sup>20</sup>. Sample size requirements for both inter-rater and intra-rater correlation coefficients at 0.80 and 0.90

(inter- and intra-rater reliability, respectively) were estimated using tables by Eliasziw et al (at 0.95 confidence interval and 0.80 power level, two raters and for two ratings per subject)<sup>21</sup>. Sample size required was estimated as >40.

### Results

The mean time elapsed to score one set of radiographs was 68 seconds for the SASSS method, 74 seconds for the modified-SASSS method and 42 seconds for the BASRI-spine method. Scoring values of the raters are shown in Table I.

Both intra and inter-rater reliability were almost good to perfect for all the methods and ICC for all the methods was relatively similar to each other (Table II). The intra-rater reliability was relatively higher than the inter-rater reliability for all the methods (Table II).

We also compared the radiological scoring of the anterior site of the lumbar spine with that on the posterior site on the SASSS method. The inter-rater reliability for posterior site of the lumbar spine (ICC 0.81, 95% CI 0.35-0.93) was relatively poorer than anterior site (ICC 0.92, 95% CI 0.35-0.98) of the lumbar spine. Intra-rater reliability of the anterior site was also slightly better with respect to posterior site (ICC 0.98, 96% CI 0.97-0.99 vs ICC 0.94, 95% CI 0.90-0.99, respectively). This finding enhances the notion of using anterior sites of the lumbar and cervical spine in the modified-SASSS method. Regarding the BASRI-hip, inter-rater reliability was similar for right (ICC 0.79, 95% CI 0.65-0.88) and left hips (ICC 0.84, 95% CI 0.72-0.91). The intra-rater reliability was also perfect for both hips (right hip ICC 0.88, 95% CI 0.79-0.93, left hip ICC 0.77, 95% CI 0.61-0.87).

**Table I. Scored values of the raters for each method**

	Rater 1			Rater 2			Rater 2 second assessment		
	Mean	SD	25-75th Percentile	Mean	SD	25-75th Percentile	Mean	SD	25-75th Percentile
BASRI-spine	8.5	1.56	7.00-10.0	8.09	1.46	7.0-9.0	7.62	1.26	6.75-8.25
BASRI-total	9.22	1.93	7.75-10.0	8.63	2.2	7.0-9.25	7.96	1.88	6.75-8.37
SASSS	23.07	17.25	10.0-32.0	16.7	17.85	7.0-19.75	14.88	16.69	3.25-21.0
Modified-SASSS	27.44	11.93	19.0-32.0	21.56	13.12	12.0-29.0	17.79	12.1	9.0-24.0

BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; SASSS: Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; SD: Standard Deviation.

**Table II. Inter-and intra-rater reliability of the scoring methods ( $p < 0.0001$  for all values)**

	Inter-rater		Intra-rater	
	ICC	95% CI	ICC	95% CI
BASRI-spine	0.89	0.59-0.96	0.94	0.82-0.98
BASRI-total	0.83	0.56-0.93	0.93	0.78-0.98
SASSS	0.89	0.19-0.97	0.98	0.95-0.99
modified-SASSS	0.86	0.03-0.97	0.97	0.91-0.99

BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; SASSS: Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; ICC: Intraclass Correlation Coefficient.

## Discussion

Structural damage of the spine, such as vertebral squaring, bony erosions, sclerosis, syndesmophytes and ankylosis, is a hallmark of AS. The use of a standardized scoring system for spinal radiographs allows quantification of damage as a measurable outcome for both natural course of the disease and clinical trials. Currently various radiological scoring methods have been validated and used as outcome measures in AS<sup>22-24</sup>. Any measure that documents disease outcome needs to be reliable and sensitive to change. Additionally, it must be valid, easy and practical to use in daily clinical practice. This study results confirmed that available radiological scoring methods, including SASSS, modified-SASSS, BASRI-spine, BASRI-hip and BASRI-total, have substantial to perfect intra and inter-rater reliability.

The developers of the SASSS method found a good inter-rater reliability but, unexpectedly, poorer intra-rater reliability<sup>11</sup>. Spoorenberg et al<sup>25</sup> reported perfect intra and inter-rater reliability for both the SASSS and modified-SASSS scores, with ICC between 0.92 and 0.98. Similarly, both intra and inter-rater reliability of the SASSS scores were almost perfect in our study. The main problem for SASSS method is the difficulty for scoring the posterior site of the lumbar spine. We also found relatively poorer reliability scores for the posterior site than anterior site of the lumbar spine. Additionally, it should be emphasized that inclusion of the cervical spine in the modified-SASSS gathers important information. MacKay et al<sup>26</sup> presented data on the involvement of the cervical spine in a group of 470 patients with AS, 43% of whom showed involvement of both cervical and lumbar spine, and 8% showed changes only at the cervical, but not at the

lumbar spine.

In accordance with previous findings<sup>10,25</sup> both intra and inter-rater reliability for the composite BASRI scores (BASRI-spine and BASRI-total) were good to perfect in our study. Additionally, the reliability of the BASRI-hip was also good to perfect in agreement with the previous researches<sup>10,15,25</sup>.

In this study, the mean time spend to score a set of radiographs according to BASRI-spine was <45 seconds, whereas this time was >60 seconds for both the SASSS and modified-SASSS. Similarly, previous studies have reported that SASSS takes more time than the BASRI method<sup>27</sup>. Calin et al<sup>10</sup> reported that the mean time taken to score the BASRI-total was less than 30 seconds. To maintain simplicity, BASRI does not pick up minor radiologic change including erosion, squaring and sclerosis. The score remains at grade 2 until fusion between 2 vertebrae or the presence of more than 3 syndesmophytes is identified<sup>12</sup>. Another advantage of the BASRI method may be the inclusion of hip joints. Hip disease affects 18-37% of the AS population<sup>28</sup> and is associated with a more severe outcome<sup>29</sup>. Using the SASSS or modified-SASSS, which are more detailed methods, is time-consuming with respect to BASRI. However, the modified-SASSS has been identified as the most sensitive radiological method for the evaluation of chronic spinal changes in AS<sup>23,30,31</sup>. These scoring methods were compared by a group of international experts using criteria developed by the outcome measures in rheumatology clinical trials (OMERACT). They found that SASSS and modified-SASSS were more sensitive than BASRI to detect changes at the spine over a 4-year follow-up. The changes were detected at the lumbar spine in 18% of patients according to BASRI method, in 46% according to SASSS and in 43% according to modified-SASSS. Change were detected at the cervical spine in 23% of patients according to BASRI method and in 41% according to modified-SASSS. SASSS method, which does not include cervical spinal changes, omits a high percentage of patients who show progression in the cervical spine over a 4-year period. Therefore, the modified-SASSS is more preferable than the SASSS<sup>31,32</sup>.

Unlike rheumatoid arthritis, radiologic progression in AS appears to proceed quite slowly. At least 2 years of follow up is required to sensitively detect spinal changes according to BASRI and SASSS<sup>10,12,15</sup>.

Evaluation of radiographs with an interval of one year does not seem to be useful<sup>10,17</sup>. The radiation exposure is an important disadvantage of the all radiological scoring methods. BASRI method requires an anteroposterior view of the lumbar spine which increases the radiation exposure. Taking radiographs with an interval more than 2 years seems to be reasonable and may reduce the risk of radiation. Lack of facet joint examination may be another limitation of BASRI and SASSS methods. According to these methods, a patient with only fusion of posterior elements would have low radiologic scores despite severe spinal involvement. On the other hand, it must be emphasized that the posterior spinal elements are difficult to evaluate even by an experienced musculoskeletal radiologist. Additionally, none of these scoring systems evaluates the thoracic spine, where specific anatomic features and superimpositions complicate radiologic evaluation.

Both BASRI and SASSS methods are significantly correlated with other outcome measures such as the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index<sup>3,23,33</sup>. Additionally, the modified-SASSS and the BASRI-spine scores were shown to be correlated well with each other<sup>23</sup>.

## Conclusions

Radiological scoring methods remain important outcome measures in AS. There are essentially three different scoring methods: BASRI, SASSS and the modified-SASSS. With a training period, all of these methods have substantial to perfect intra and inter-rater reliability. BASRI is a global scoring method that is easy to perform and time conservative. The modified-SASSS is more preferable than SASSS, because it includes the cervical spine. Using SASSS or modified-SASSS is time consuming; however, these detailed methods are more sensitive to change.

## Correspondence to

Dr. Hasan Ulusoy  
Firat Universitesi, Tip Fakultesi, Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon AD  
23119 Elazig, Turkey  
E-mail: ulusoyh@mynet.com, drulusoyh@gmail.com

## References

1. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Bonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61:8-18.
2. Braun J, Sieper J. Radiology and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;697-735.
3. Jenkinson T, Mollorie P, Whitelock H, Kennedy G, Garrett S, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis. The Bath Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-1698.
4. Creemers MCW, van't Hof MA, Franssen MJAM, van de Putte LBA, Gribnau FWJ, van Riel PLCM. Disease activity in ankylosing spondylitis: selection of a core set of variables and a first step in the development of a disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35:867-873.
5. Goodacre JA, Mander M, Carson DW. Patients with ankylosing spondylitis show individual patterns of variation in disease activity. *Br J Rheumatol* 1991;30:336-338.
6. Pile KD, Laurent MR, Salmond CE, Best MJ, Pyle EA, Moloney RO. Clinical assessment of ankylosing spondylitis: a study of observer variation in spinal measurements. *Br J Rheumatol* 1991;30:29-34.
7. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Daves PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol* 1996;35:373-376.
8. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, for the Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group. Preliminary core sets for end points in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997;24:2225-2229.
9. van der Heijde D, Spoorenberg A. Plain radiographs as an outcome measure in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:985-987.
10. Calin A, Makay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome. Application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol* 1999;26:988-992.
11. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:330-335.
12. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index: a new validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-2270.
13. Creemers MCW, Franssen MJAM, van't Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-129.
14. Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Garrett SL, Calin A. Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheumatol* 1995;34:767-770.
15. MacKay K, Brophy S, Mack C, Doran M, Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the

- bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol* 2000;27:2866-2872.
16. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-368.
  17. Spoorenberg A, de Vlam K, van der Heijde D et al. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: Reliability and sensitivity to change over one year. *J Rheumatol* 1999;26:997-1002.
  18. Moll JMH, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1973;32:354-363.
  19. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979; 86:420-428.
  20. Landis RJ, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-174.
  21. Eliasziw M, Young SL, Woodbury MG, Fryday-Field K. Statistical methodology for the concurrent assessment of interrater and intrarater reliability: using goniometric measurements as an example. *Phys Ther* 1994;74:777-788.
  22. Brophy S, MacKay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 2002;29:1236-1243.
  23. Salaffi F, Carotti M, Garofalo G, Giuseppetti GM, Grassi W. Radiological scoring methods for ankylosing spondylitis: a comparison between the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:67-74.
  24. Zochling J. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis: current status and future directions. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:398-403.
  25. Spoorenberg A, de Vlam K, van der Linden S et al. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis. Reliability and change over 1 and 2 years. *J Rheumatol* 2004; 31:125-132.
  26. MacKay K, Brophy S, Mack C, Calin A. Patterns of radiological axial involvement in 470 ankylosing spondylitis patients [abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40:61.
  27. Mack CS, MacKay KR, Calin A. Radiology in ankylosing spondylitis: a comparison of two scoring systems. *Br J Rheumatol* 1996;35:23.
  28. Khan MA. Ankylosing Spondylitis: clinical features. In: Klippel J, Dieppe P, editors. *Rheumatology. Mosby-Year Book Europe Limited*; 1994. p. 3:25.1-25.10.
  29. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the long term outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-1887.
  30. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R et al. Inhibition of radiographic progression in ankylosing spondylitis (AS) by continuous use of NSAIDs. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-1765.
  31. Wanders AJB, Landewe RBM, Spoorenberg A et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials. *Arth Rheum* 2004;50:2622-2632.
  32. van der Heijde D, Landewe R. Imaging in spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:413-417.
  33. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor a antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1462-1466.

## 3e Initiative 2010

Cascais, Portugal  
8 a 9 de Outubro 2010

## BIOREPORTAP, AN ELECTRONIC CLINICAL RECORD COUPLED WITH A DATABASE: AN EXAMPLE OF ITS USE IN A SINGLE CENTRE

Campanilho-Marques R<sup>\*†</sup>, Polido-Pereira J<sup>\*\*†</sup>, Rodrigues A<sup>\*</sup>, Ramos F<sup>\*</sup>, Saavedra MJ<sup>\*</sup>, Costa M<sup>\*</sup>, Martins F<sup>\*\*\*</sup>, Pereira da Silva JA<sup>\*</sup>, Canhão H<sup>\*\*</sup>, Fonseca JE<sup>\*\*</sup>

### Abstract

**Aims:** To evaluate the efficacy and safety of the treatment of psoriatic arthritis (PsA) patients with tumor necrosis factor (TNF) antagonists in the Rheumatology Department of Hospital de Santa Maria using the BioReportAP.

**Methods:** The Portuguese Society of Rheumatology (SPR) developed an electronic medical chart coupled with a database for the follow up of PsA patients, the BioReportAP, which was launched in May 2009. This evaluation was based on all the PsA patients that were on active treatment with TNF antagonists in September 2009 and were registered in the BioReportAP. All the previous data on these patients were introduced in BioReportAP using the prospective paper based follow up protocol that this Department was using since 1999. Only patients with more than 9 months of treatment were analyzed.

**Results:** Forty-two patients with PsA, actively treated with anti-TNF agents in September 2009, for at least 9 months, were analyzed in BioReportAP. Twenty-three patients were male (55%) and nineteen were female (45%). The average age of these patients was 49.8±10.9 years old, the average disease duration was of 10.7±5.6 years and the mean duration of biological therapy was of 37.8±27.8 months. For the 81% of patients with peripheral joint disease there was a mean reduction of more than 80% in the swollen and tender joint counts, and almost 50% in the health assessment questionnaire (HAQ) value. In the 19% of the patients with

axial involvement the reduction of BASDAI and BASFI was not statistically significant. On top of that, PASI score suffered a reduction of 64%. Fourteen patients (33.3%) had to switch their TNF antagonist treatment. 58.8% of the switches were due to adverse effects and 41.2% due to therapy failure. Regarding the 56 adverse reactions registered, only one was a severe reaction. The remaining adverse reactions were not severe and 67% of them were due to infections.

**Discussion:** The results of this first report of the use of the BioReportAP in clinical practice confirm the efficacy and safety of TNF antagonist treatment in PsA. The results shown here elucidate the potential applications of BioReportAP as a tool for efficacy and safety assessment of PsA patients treated with biotechnological drugs.

**Keywords:** Psoriatic Arthritis; Registry; BioReportAP; Biological Therapy; Portugal.

### Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) has been defined as an inflammatory arthritis associated with psoriasis and seronegative for rheumatoid factor. PsA affects men and women almost equally. The average age at onset in most studies is 36-40 years. The classic description of PsA includes five clinical patterns<sup>1</sup>. These patterns include distal interphalangeal (DIP) joint involvement, oligoarticular pattern (<5 joints involved) which is usually asymmetric in distribution, a polyarticular pattern (>5 joints involved), which is symmetric in only half the patients, arthritis *mutilans*, which is a very destructive form of arthritis and spondyloarthritis, affecting the sacroiliac joints and the apophyseal joints of the spine, with a clinical pattern often similar to ankylosing spondylitis (AS)<sup>2</sup>.

Over the past few years, there has been a rene-

\*Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

\*\*Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

\*\*\*Sociedade Portuguesa de Reumatologia

<sup>†</sup>Both author contributed equally to this work



wed interest in the treatment of PsA. This has resulted from the advent of tumor necrosis factor (TNF) antagonist therapy that had proven to be highly effective in both psoriasis and PsA<sup>3</sup>. TNF is a leading cytokine for the inflammatory aspects noted in the skin and joints and it is a key upstream factor in the activation of other chemokines and cytokines, which may lead to cartilage and bone destruction and to skin scarring. Thus, it is not surprising that tackling TNF leads to marked improvement in joint and skin symptoms and prevents joint destruction and permanent skin lesions. At this moment, only 3 anti TNF treatments are reimbursed in Portugal for the treatment of adult patients with active PsA who have responded inadequately to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): adalimumab, etanercept and infliximab. Etanercept, a recombinant human soluble TNF receptor is a dimeric fusion protein consisting of the extracellular portion of the human p75 TNF receptor linked to the Fc portion of a Type 1 human immunoglobulin (IgG1). The primary action of etanercept is to bind and inactivate soluble and cell-bound TNF and lymphotoxin alpha. In adults, it is administered 25 mg twice a week or 50 mg once a week. Infliximab is a chimeric monoclonal antibody that binds specifically to human TNF and is composed of human constant and murine variable regions. Infliximab is administered as an intravenous infusion, at a dose of 5 mg/Kg, at 0, 2, and 6 weeks followed by infusions every 8 weeks. Adalimumab is a fully human anti-TNF IgG1 antibody, with a mechanism of action similar to infliximab. It is administered as a subcutaneous injection at a dose of 40 mg every two weeks.

In order to measure disease activity, progression and change with therapy in PsA patients, it is important to use accurate, reliable and feasible outcome measures that can ideally be employed in longitudinal cohorts, clinical trials and clinical practice<sup>4,5</sup>.

Until recently, there has been a low investment on the development of this kind of methodology applied to PsA. With emerging therapies, the focus on the methodology of outcome assessment has increased to ensure that discriminative instruments are used. Most tools applied to the quantification of PsA outcomes have been borrowed from rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) outcome studies, but some have been specifically tested in PsA<sup>3</sup>. However, the relative variability of PsA clinical manifestations still poses a

great challenge in the assessment of real life cohorts, which were not selected through complex inclusion and exclusion criteria, as is the case of clinical trials.

A key assessment in rheumatology clinical trials is the counting of the number of tender and swollen joints in a patient. Variable numbers of joints are counted in various systems, such as the American College of Rheumatology (ACR) joint count of 68 tender and 66 swollen (excluding the hips from assessment of swelling), developed in 1949 for the evaluation of RA<sup>6</sup>. This has been frequently adapted to be used for the evaluation of PsA patients with peripheral joint involvement (without axial skeleton involvement) – the so called “RA like” patients. These joint counts are then combined with other core measures of disease activity (also adapted to the use in PsA), such as patient and physician assessed global health, through the use of a 100 mm visual analogue scale (VAS), pain (also using a VAS) and inflammation markers (Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR, and C reactive protein, CRP)<sup>7</sup>. Another classical RA activity measurement, the DAS 28 (disease activity score, based on 28 swollen and tender joints, ESR and patient global health VAS) has been also frequently used in PsA<sup>8</sup>.

The ASessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) working group has recommended the use of a number of outcome measures for spinal involvement in AS, which includes the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)<sup>9</sup>, the Bath Ankylosing Spondylitis Function Index (BASFI)<sup>10</sup> and a set of mobility measures. These measurements have been used to evaluate PsA in patients that have axial skeleton involvement – “AS like” patients.

PsA joint disease activity is commonly not mirrored by skin disease. It thus seems logical to assess skin disease separately. The most widely used system is the Psoriatic Area Severity Index (PASI)<sup>11,12</sup> and this has been introduced in the description of PsA clinical cohorts.

Physical function refers to the abilities or difficulties in daily activities such as walking, opening jars, playing sports, lifting heavy objects, writing and so forth. Assessing physical function by self-reported questionnaire has become a favored approach because no special equipment or testing personnel is required. The Health Assessment Questionnaire (HAQ)<sup>13</sup> is a validated questionnaire for measuring physical function in RA. Because

PsA may affect people in a way similar to RA it has been considered reasonable to use such measure in PsA.

An important aspect of the evaluation of the results of DMARDs treatment is the repercussion on structural joint damage. Radiologic signs of joint damage remain the standard method in RA clinical trials, despite the advent of newer modalities such as ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI). In PsA the distribution of joint disease is not predictable and it remains to be determined which joints should be scored to get a sufficiently valid measurement of joint damage.

Simple measures of inflammation, such as the acute phase reactants, which include ESR and CRP are used, but are not reliably elevated in patients with PsA, even with active inflammation. Desirable but not essential symptom domains to measure include enthesitis, dactylitis, nails and fatigue<sup>14-16</sup>.

As has already been done for RA and AS, the Portuguese Society of Rheumatology (SPR) has developed an informatics platform which combines features of electronic clinical chart with a database for PsA patients who are being treated with biotechnological drugs – BioReportAP. This article is the first application of the use of BioReportAP to a cohort of PsA patients being followed in a Portuguese Rheumatology Department. In addition, this is also the first report of a Portuguese cohort of PsA patients treated with TNF antagonists. In fact, SPR has promoted 2 national reports on the use of biotechnological drugs in RA<sup>17</sup> and AS<sup>18</sup> but there is no report on patients with PsA. Moreover, despite the existence of national guidelines for treatment of RA<sup>19</sup> and AS<sup>20</sup> patients with biotechnological DMARDs, SPR has not developed this instrument for PsA, which means that the results of this paper can be taken into account in the future elaboration of such guidelines. BioReportAP will be an important tool for monitoring the efficacy and safety of the use of TNF antagonists in PsA at a national level and this first practical application will help to detail the mechanisms for recording and analysis of data.

## Material and methods

BioReportAP is an electronic clinical chart that is linked to a database, built on the Plataforma.NET (VB.NET) and the SQL DatabaseServer. The NET Plataforma (Microsoft) allows the development of

software applications for Windows, based on VB.NET programming language to build all the screens used. The information entered is stored in a management system database SQL Server (Microsoft).

BioReportAP was launched on 2 May 2009 at a national level by SPR and all PsA patients treated with biologic therapies in the Rheumatology Department of Santa Maria's Hospital are being collected prospectively from that date. In addition, this department had also previously started (since 1999) a prospective evaluation of all rheumatic patients treated with biotechnological drugs structured on a paper based protocol. This protocol has been adapted from an initial version prepared for RA patients published initially in 2001 and updated recently<sup>21</sup>. This evaluation was based on all PsA patients that were on active treatment with TNF antagonists in September 2009 for more than 9 months and were registered in the BioReportAP. The criteria for starting TNF antagonists was based on the clinical opinion of the assisting physician reflecting, however, the Portuguese recommendations for starting biotechnological drugs in RA<sup>19</sup> and AS<sup>20</sup> patients were also taken into account.

The key variables included in the BioReportAP were: sex, age, birthplace, education, current employment status, prior disease, personal history, general clinical data (type of arthritis, the onset of symptoms and date of diagnosis, radiological signs, HLA B27 typing, body mass index, smoking and alcohol consumption), surgeries, prior therapy (DMARD) and current therapy (name of the drug, starting date, dose, consumption of NSAIDs and corticosteroids) and adverse effects. Severe adverse reactions were defined as the occurrence of death, hospitalization or any event that causes permanent damages. The tuberculin skin test (TST), chest x-ray results, tuberculosis risk factors and latent tuberculosis treatment is also recorded. The complete joint count is registered, as well as patient and physician's global health VAS, patient's pain VAS, HAQ and inflammation markers (ESR and CRP). A computer assisted automatic DAS 28 calculation is available (including CRP or ESR and 3 or 4 variables)<sup>7,8</sup>. For patients with axial involvement BASDAI, BASFI and mobility measurements as defined by the ASAS group are used. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is the score used for skin involvement.

## Results

Forty-two patients with PsA, who in September 2009 were under treatment with anti-TNF agents, for at least 9 months, were registered in BioRePortAP and analyzed. Twenty-three patients were male (55%) and nineteen were female (45%). The average age of these patients was  $49.8 \pm 10.9$  years old. The youngest was 38 and the eldest was 60 years old. The average age at diagnosis was  $38.1 \pm 11.6$  years old and the average disease duration at the current evaluation was of  $10.7 \pm 5.6$  years. The shortest disease duration was of 5 years and the longest disease duration was of 16 years. The mean disease duration at the beginning of the biological treatment was of  $7.9 \pm 6.5$  years and the mean duration of biological therapy currently under way was of  $37.8 \pm 27.8$  months (minimum of 10 months and maximum of 5 years).

For a total of 42 patients 19% had axial skeleton involvement and 81% peripheral joint involvement. HLA-B27 was registered in 24 patients and was positive in 4 (16.7%) of them.

Due to the high risk of tuberculosis in patients with inflammatory joint diseases treated with anti-TNF drugs, the tuberculin skin test (TST) with two units of RT23 and chest x-ray were performed before starting therapy. For further evaluation 14 patients (33.3%) were referred to specialized tuberculosis centers (Centros de Diagnóstico Pneumológico, CDP) and eleven patients (26.2%) received latent tuberculosis treatment. Tuberculin skin test was performed in all patients prior to starting anti TNF treatment but in two of them there was no registry of the result. Six of the 27 patients with TST<5mm repeated the test and in all of them the result was less than 5mm. In none of them was prescribed prophylactic therapeutic but 4 of the 24 patients with initial TST<5mm and normal chest X-ray were submitted to isoniazid treatment due to the presence of epidemiological risk factors for tuberculosis (in 2 isoniazid 300mg/day during 6 months was

prescribed and in the other 2 it was taken during 9 months). In 5 of the 8 patients with TST 5-10mm isoniazid (300mg/day during 6 months in 4 patients and during 9 months in 1) was prescribed due to the presence of prior immunosuppressive treatment. All the 5 patients with TST>10mm received latent tuberculosis treatment: 3 were treated with isoniazid 300mg/day during 9 months, 1 received isoniazid 300mg/day during 6 months and 1 isoniazid and rifampicin during 3 months.

At the time of the current evaluation, in a total of 42 patients, 18 were under treatment with etanercept (42.9%), 16 with infliximab (38.1%) and 8 with adalimumab (19%). Only 26.2% were on monotherapy with anti-TNF drugs and the majority (73.8%) was being treated with an associated conventional DMARD. In 18 patients treated with etanercept, only 5 (27.8%) were on monotherapy and most (55.5%) were being treated concomitantly with methotrexate (MTX). For the 16 patients being treated with infliximab only 37.5% were on monotherapy and 57.3% have associated MTX or other DMARDs. All of the adalimumab treated patients were receiving concomitant MTX (Table I).

Fourteen patients (33.3%) had to switch their TNF antagonist treatment and 3 of them made two switches, so in total there were 17 switches. 58.8% of the switches were due to adverse effects and 41.2% due to therapy failure (Table II).

To evaluate the 81% of patients with predominant peripheral joint involvement the 68 joint counts and the DAS28 score were applied. The average initial (at the beginning of biologic therapy) number of tender joints (68 joint count) was  $16.3 \pm 10.4$  and the final (at the moment of evaluation) was  $3 \pm 5.1$  ( $p=0.00005$ ). The swollen joint (68 joint count) count at the beginning of treatment was  $9.4 \pm 9.7$  and at the final evaluation was  $1.2 \pm 2.6$  ( $p=0.0000659$ ) (Figure 1). The initial DAS28 was  $3.6 \pm 2.6$  and the final was  $3 \pm 1.6$  ( $p=0.140$ ) (Figure 2).

For the 19% of PsA patients with spinal involve-

**Table I. Biological therapy and DMARDs**

	Monotherapy	MTX	SLZ	MTX/PDN	MTX/PDN/SLZ	PDN	TOTAL
Infliximab	37.5	12.5	6.25	31.25	12.5	0	100
Etanercept	27.8	44.4	5.6	11.1	0	11.1	100
Adalimumab	0	62.5	0	25	12.5	0	100

Number of DMARDs (percentages) currently in use in association with biological therapy (anti-TNF) on Psoriatic Arthritis patients  
MTX: Methotrexate; SLZ: Sulphasalazine; PDN: Prednisone

**Table II. Switch between biological therapies**

Previous therapy	Current therapy	Number of patients	Reason for Switch	
			Adverse effects	Therapeutic failure
Etanercept (8)	Infliximab	6	Pancreatitis – 1 Injection site reaction – 2	3
	Adalimumab	2	Injection site reaction – 2	0
Infliximab (7)	Etanercept	3	Injections site reaction – 1 Upper respiratory infection – 1	1
	Adalimumab	4	Injection site reaction – 2 Transaminitis – 1	1
Adalimumab (2)	Infliximab	1	0	1
	Etanercept	1	0	1

Number and reason for switches (in absolute numbers)

ment – “AS like patients” BASDAI and BASFI were used. The average initial BASDAI was  $4.3 \pm 2.9$  and the final was  $3.4 \pm 1.9$  ( $p=0.263$ ). The average initial BASFI was  $4.7 \pm 1.6$  and the final was  $4.3 \pm 1.9$  ( $p=0.386$ ) (Figure 3 and 4).

Concerning the acute phase reactants, the initial ESR was  $25.9 \pm 21.9$  mm/1<sup>st</sup> hour and the final was  $19.1 \pm 21.5$  mm/1<sup>st</sup> hour ( $p=0.084$ ). The initial CRP was  $2.1 \pm 3.7$  mg/dL and the final  $0.9 \pm 1.8$  mg/dL ( $p=0.04$ ).

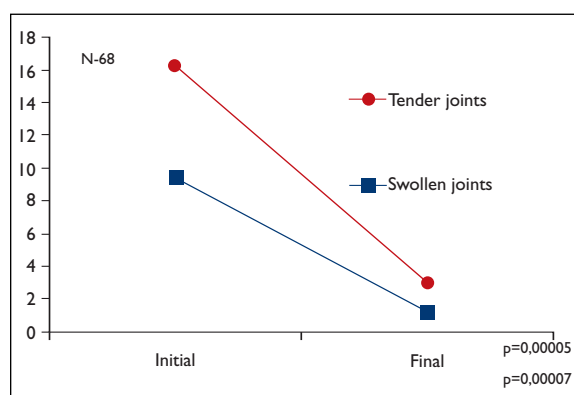
To assess skin disease in PsA the PASI was used. The mean initial PASI was  $6.3 \pm 13.5$  and the final was  $2.2 \pm 5.5$  ( $p=0.056$ ) (Figure 5). In 40.5% of patients there was a reduction of at least 50% of the PASI value.

To assess physical function the self-reported

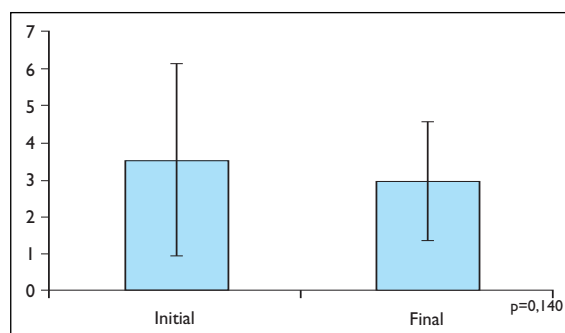
questionnaire HAQ was used. The initial HAQ was  $1.5 \pm 1$  and the final was  $0.7 \pm 0.8$  ( $p=0.0002$ ).

At the end of the evaluation period, 28.6 % of the peripheral joints affected patients had a DAS28 superior to 3.2, 12.5% of the axial involved patients had a BASDAI superior to 40 and 60% improved less than 50% in their skin condition.

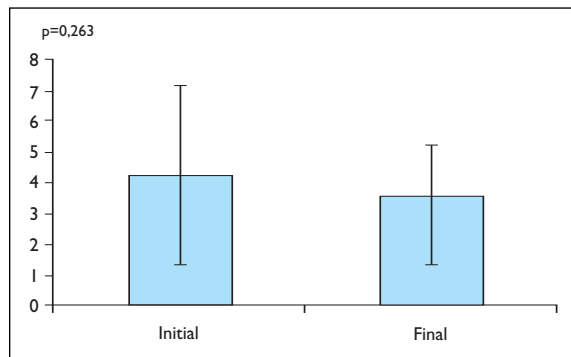
The only documented severe adverse reaction was due to a case of pancreatitis, which was considered by the assisting physician to be unlikely related to the use of TNF antagonists. In 23.8% of the mild adverse reactions, the drug had to be discontinued definitely and switched to another TNF antagonist, while in the remaining patients a temporary drug withhold proved to be enough. No tuberculosis case was registered. According to the exposure time, 1.3 serious adverse reactions occurred by 100 patient-year (Figure 6).



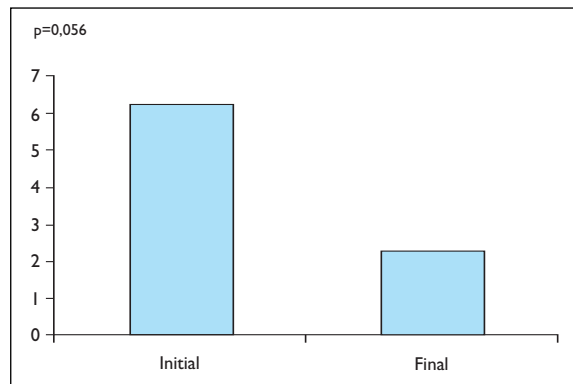
**Figure 1.** Number of tender and swollen joints initial and final (at the moment of the last evaluation) of the 81% of patients with peripheral involvement (mean follow-up –  $37.8 \pm 27.8$  months).



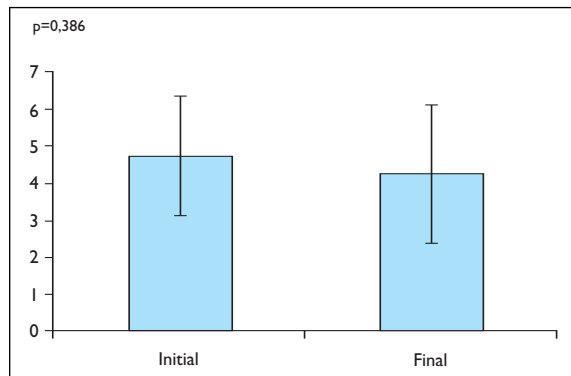
**Figure 2.** Value of DAS 28 (Disease Activity Score) initial and final (at the moment of the last evaluation) of the 81% of patients with peripheral involvement (mean follow-up –  $37.8 \pm 27.8$  months).



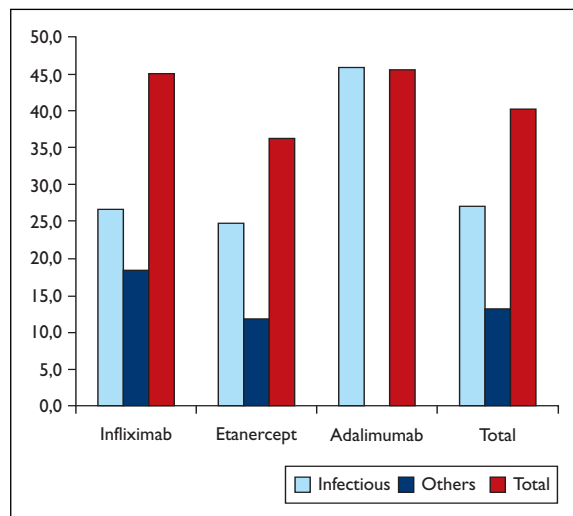
**Figure 3.** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index initial and final (at the moment of the last evaluation) of the 19% of patients with axial involvement (mean follow-up - 37.8±27.8 months).



**Figure 5.** Psoriatic Area and Severity Index (PASI) initial and final (at the moment of the last evaluation) in all the patients (mean follow-up - 37.8±27.8 months).



**Figure 4.** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index initial and final (at the moment of the last evaluation) of the 19% of patients with axial involvement (mean follow-up - 37.8±27.8 months).



**Figure 6.** Number of adverse reactions per 100 patient-years.

## Discussion

The results of this first report of the use of the BioRePortAP in clinical practice confirm the efficacy and safety of TNF antagonist treatment in PsA. In fact, in a cohort of 42 patients, with a mean treatment duration of 37.8±27.8 months (minimum exposure to the drug of 9 months) in the patients with peripheral joint disease there was a mean reduction of more than 80% in the swollen and tender joint counts and in those with an axial involvement there was a mean reduction in the BASDAI score of 34%. On top of that, the mean PASI score suffered a reduction of 64%. On the other hand, in this group of patients there was a low rate of serious adverse effects, although a relatively high number of mild adverse effects were reported.

The impact on functional scores, such as BASFI

(mean reduction of 0.5) and HAQ (mean reduction of 0.9), reflects the relatively long disease duration that these patients had at the time of starting these drugs. However, this disease duration (slightly less than 8 years) is lower than the one that was verified in the previous RA (almost 12 years) and AS (almost 14 years) Portuguese cohorts of patients treated with biotechnology drugs<sup>17,18</sup>.

Fourteen patients (33.3%) had to switch from one TNF antagonist to another one due to lack of efficacy in 41.2% of the cases. Three of these patients had to switch again to a third anti TNF drug also due to lack of efficacy. The remaining causes for switching were adverse effects. Even with additional measures to ensure the effectiveness of treat-

ment such as switching and associating DMARDs (73.8% of the patients) there were 28.6% of the peripheral affected patients with a DAS28 superior to 3.2, 12.5% of the axial involved patients with a BASDAI superior to 40 and 60% improved less than 50% in their skin condition. Moreover, the improvements observed in mean DAS28 and mean BASDAI scores were not statistically significant. These observations suggest that some of these patients should be reassessed for treatment optimization (classical DMARD readjustment, switch to another TNF antagonist and review of the treatment options for skin disease).

The dissociation between the reduction in the 68 joint count and the results of the DAS28 score suggest that DAS28 is a weak discriminating assessment tool for PsA.

Due to the high incidence of tuberculosis in the general Portuguese population, particularly in inflammatory joints diseases treated with anti-TNF drugs, strict recommendations for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection were elaborated by the Portuguese Society of Rheumatology<sup>22</sup>. Since 2002, specific guidelines for screening candidates to anti-TNF therapy for active and latent TB have been followed. The first version of these guidelines was published in September 2006 and placed on the General Directorate of Health Internet website in December 2006<sup>23</sup>. Before this date, the threshold of TST positivity was higher (TST>10mm) and that explains why 3 of the patients, who had TST between 5 and 10mm and started biological therapy before 2002 didn't receive latent tuberculosis infection treatment. In the recent Portuguese recommendations the TST is considered positive if:  $\geq 5$ mm in any patient who is about to start anti-TNF treatment and is concomitantly immunosuppressed (prednisolone in doses higher than 10 mg/day and/or with immunosuppressant drugs, such as MTX, cyclosporine, azathioprine, leflunomide or cyclophosphamide, regardless of the dose); or  $\geq 10$  mm in patients who are not taking previous immunosuppressing drugs. Four of the patients had a negative TST but were, also in accordance to these guidelines, submitted to treatment because they were immunosuppressed and had epidemiologic risk factors for tuberculosis. Fourteen of the patients were referred to Centro Diagnóstico Pneumológico (CDP) or to a Pulmonology Department, corresponding to the ones that had started the treatment more recently, following the 2008 updated version of these guideli-

nes that recommend that all patients in evaluation for TNF antagonist therapy should be referred to a tuberculosis specialized centre.

Regarding safety it is important to highlight that several mild infectious adverse effects were detected. However, severe adverse effects were very rare. The way the Day Care Unit of Rheumatology Department of the Hospital de Santa Maria is organized favors the detection of all the complications because patients are advised to seek medical support in the Day Care Unit whenever a complication occurs. On the other hand, this easy contact combined with a low threshold for the diagnosis of infections might contribute to the low rate of severe adverse effects.

The results shown here elucidate the potential applications of BioRePortAP as a tool for efficacy and safety assessment of PsA patients treated with biotechnological drugs. Moreover this informatics tool can also act as a guarantee of good clinical practice and a source of data for self assessment of a Rheumatology department.

The characteristics of this first report of the BioRePortAP, including only a population that was on therapy at a certain date (September 2009), limits the type of conclusions that can be achieved. However, at long term evaluations, BioRePortAP will be able to inform precisely on drug survival, which is the main limitation of the current assessment.

#### Correspondence to

Raquel Campanilho-Marques  
Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas,  
Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Avenida Professor Egas Moniz  
1649-035 Lisboa  
Tel: +351 966 253 128  
E-mail: raquelpcmarques@gmail.com

#### References

- Glandman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2009; 22: 40-55.
- Taylor WJ. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 98-103.
- Taylor WJ. Assessment of outcome in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 350-353.
- Mease JP. Spondyloarthritis Update: New insights Regarding Classification, Pathophysiology and management. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 203-209.
- Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD et al. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 49-54.
- Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA et al. Development and validation of the European League

- Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
7. Deandrade JR. A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965; 8: 302-334.
  8. Smolen JS, Breedveld FC, Elberl G et al. Validity and reability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 38-43.
  9. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-2291.
  10. Calin A, Garrett S, Whitelock H et al. New approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-2285.
  11. Frederiksson T. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatol* 1994; 157: 238-244.
  12. Gottlieb AB. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician’s Global Assessment (PGA): a comparison. *J Drug Dermatol* 2003; 2: 260:266.
  13. Fries JF, Kraines RG, Spltz Z et al. Measurement of patient outcomes in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-145.
  14. Olivieri I, Cantini F, Salvarani C et al. Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondylarthritis. No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2964-2967.
  15. Schentag CT. Validation and normative data for the 0-10 point scale version of the fatigue severity scale (FSS). *Ann Rheum Dis* 2000; 43: 177-181.
  16. McGonagle D, Emery P, Gibbon W et al. Classification of inflammatory arthritis by enthesistis. *Lancet* 1998; 352: 1137-1140.
  17. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Análise de 376 doentes com artrite reumatóide submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de terapêutica biológica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reum Port* 2005; 30: 63-71.
  18. Grupo de Consensos para as terapêuticas biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Análise de doentes com espondilite anquilosante submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de terapêutica biológica da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reum Port* 2005; 30: 253-260.
  19. João Eurico Fonseca, Helena Canhão, Paulo Reis et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis – March 2010 update. *Acta Reum Port* 2010; 35: 95-98.
  20. Grupo de Consensos para as Terapêuticas biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF na terapêutica da espondilite anquilosante. *Acta Reum Port* 2005; 30: 155-159.
  21. Fonseca JE, Canhão H, Reis P et al. Protocolo de monitorização clínica da artrite reumatóide (PMAR) – revisão de Dezembro de 2007. *Acta Reum Port* 2007 32: 367-374.
  22. 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 Reum Port* 2008; 33: 77-85.
  23. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H et al. Recomendações para o diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa. *Acta Reum Port* 2006; 31: 237-245.

## 32nd American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting

**Toronto, Canadá**  
**15 a 19 de Outubro 2010**

## MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NA ESCLEROSE SISTÊMICA

Glauce Rejane Leonardi Bertazzi\*, Roberto Acayaba de Toledo\*, Moacir Fernandes de Godoy\*\*, Geise Cristina Geraldino\*\*\*, Gisele Cristine Dyonisio Fernandes\*\*\*, Daniela Vichiato Polizelli\*\*\*\*, Camila Lobo Pedroso\*\*\*\*

### Resumo

**Objetivo:** Demonstrar as manifestações cutâneas em uma população de pacientes com esclerose sistêmica (ES).

**Métodos:** A população estudada foi composta de 50 pacientes com diagnóstico de ES segundo os critérios de classificação estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia. Segundo os critérios propostos por LeRoy e cols., a doença foi classificada como ES difusa ou ES limitada dependendo da extensão do envolvimento cutâneo. Através da história e do exame físico as seguintes variáveis foram avaliadas: espessamento cutâneo, fenômeno de Raynaud, cicatriz estelar, úlcera digital, telangiectasia, leucomelanoderma, microstomia, calcinose e prurido.

**Resultados:** Dos pacientes avaliados 88% eram mulheres, com idade média de  $52,3 \pm 12,4$  anos. A forma clínica limitada foi a mais encontrada sendo observada em 70% dos pacientes avaliados. O fenômeno de Raynaud foi encontrado em 100% dos pacientes, telangiectasia em 94%, leucomelanoderma em 38%, prurido em 50%, calcinose em 40%, microstomia em 62%, cicatriz estelar em 66% e úlceras isquêmicas em 58%. A medida do escore cutâneo de Rodnan modificado variou de 3 a 32 com mediana de 14, percentil 25 de 9 e percentil 75 de 17,75.

**Conclusão:** Manifestações cutâneas são muito frequentes na ES, sendo responsáveis por importantes limitações de atividades diárias e estigmatização dos pacientes.

**Palavras-chave:** Manifestações cutâneas; Esclerose Sistêmica.

\*Professores mestres do Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP

\*\*Professor doutor do Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardíaca da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP

\*\*\*Residentes do Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP

\*\*\*\*Especializandas do Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP

### Abstract

**Objective:** To assess cutaneous manifestations in a population of patients with systemic sclerosis (SSc).

**Method:** The study population was constituted by 50 patients with a diagnosis of SSc, according to the classification criteria for SSc established by the American College of Rheumatology. According to the criteria proposed by LeRoy and cols., the disease was classified as diffuse SSc, or limited SSc, depending on the extent of skin involvement. Through history and physical exam the following variables were assessed: skin sclerosis, Raynaud's phenomenon, digital pitting scars, ischemic ulcers, telangiectasia, leucomelanoderma, microstomy, calcinosis and pruritus.

**Results:** In the study population, 88% were women, with a mean age of  $52.3 \pm 12.4$  years. Limited SSc was the most frequent subset, being present in 70% of the evaluated patients. We found Raynaud's phenomenon in 100% of the patients, telangiectasia in 94%, leucomelanoderma in 38%, pruritus in 50%, calcinosis in 40%, microstomy in 62%, digital scars in 66% and ischemic ulcers in 58%. The modified Rodnan skin score values ranged from 3 to 32, with a median of 14, and percentile 25 of 9 and percentile 75 of 17.75.

**Conclusion:** Cutaneous manifestations are very common in ES, being responsible for important limitations on daily activities and stigmatization of patients.

**Keywords:** Skin Manifestation; Systemic Sclerosis.

### Introdução

Esclerose sistêmica (ES), também conhecida como esclerodermia, é uma doença multissistêmica de evolução crônica e etiologia desconhecida; caracterizada por inflamação e autoimunidade, anormalidades estruturais e funcionais em pequenos va-



sos sanguíneos, e fibrose progressiva da pele e órgãos internos<sup>1</sup>. A pele, pulmões, sistema gastrointestinal, coração e rins são os principais alvos na ES<sup>2</sup>.

A palavra esclerodermia significa «pele dura» e descreve o achado clínico mais dramático da doença – chamado, fibrose cutânea<sup>3</sup>.

O espessamento cutâneo é causado por aumento do colágeno, formação de matriz intercelular na derme e por edema, provavelmente devido à injúria microvascular e inflamação. Na primeira fase, chamada de edematosa inflamatória, a pele torna-se espessada, fazendo-se impossível pinçá-la como a pele normal. A segunda fase é chamada enduretiva, porque além de espessada a pele torna-se brilhante, esticada e aderida ao subcutâneo. No estágio final, a pele torna-se fina, atrófica e muitas vezes aderida firmemente ao tecido subjacente, sendo chamada de fase atrófica<sup>4</sup>.

A esclerose sistêmica pode ser dividida em dois subtipos clínicos de acordo com a extensão do espessamento cutâneo. A forma cutânea limitada (EScl) acomete extremidades distais aos cotovelos e joelhos simetricamente, além da face e pescoço. Geralmente está associada ao anticorpo anticentrômero. A forma cutânea difusa (EScd) envolve o tronco e regiões proximais, em adição às regiões distais das extremidades, face e pescoço, podendo acometer toda a extensão da pele do paciente. Na EScd o acometimento visceral é mais grave e precoce<sup>5,6</sup>.

As alterações cutâneas incluem, além do edema e espessamento: leucomelanodermia, prurido, telangiectasias, calcinose subcutânea, microstomia, cicatrizes estelares digitais e úlceras cutâneas<sup>6,7</sup>.

Leucomelanodermia são áreas de hiper e/ou hipopigmentação cutânea. Acredita-se que a hiperpigmentação difusa resulte da inflamação crônica da pele, que evolui com pontos de hipopigmentação, adquirindo uma aparência conhecida como: em «sal e pimenta», causados pela manutenção do pigmento na base do folículo piloso, mas perda do pigmento na pele adjacente. As áreas de perda do pigmento podem coalescer e tornar-se extensas sobre as mãos, face e tronco<sup>6</sup>.

O prurido é uma característica comum na fase inflamatória precoce, principalmente na forma cutânea difusa<sup>3,6</sup>. Na fase tardia da doença, a pele envolvida torna-se atrófica e seca devido aos danos das glândulas sebáceas, causando também intenso prurido.

Telangiectasia é o eritema produzido pela dila-

ção anormal dos vasos sanguíneos da pele, que desaparece a pressão reaparecendo em seguida de vários diferentes focos. Áreas de telangiectasias variam de 2 a 20 mm de diâmetro<sup>9</sup>. São encontradas principalmente na face, lábios, dedos, palmas e dorsos das mãos e região superior do tronco<sup>6,9</sup>.

Calcinose subcutânea são depósitos de cristais de cálcio que ocorrem em pontos de pressão como polpas dos dedos, face extensora de antebraços, cotovelos e joelhos<sup>3,6</sup>.

Microstomia é um achado secundário ao espessamento cutâneo da face que evolui com pregueamento perioral, e contribui para compor a aparência típica dos pacientes com ES, além de limitar a abertura da boca dos mesmos<sup>7</sup>.

Cicatrizes estelares digitais e úlceras cutâneas são complicações secundárias à isquemia de extremidades. O fenômeno de Raynaud (FR) é uma resposta vasoconstritora excessiva, que leva à palidez e à cianose de extremidades podendo chegar a infarto e ulceração. Na ES, o FR conta com alterações estruturais no vaso sanguíneo, incluindo proliferação da íntima e obstrução, além da vasoconstrição<sup>10</sup>. Úlceras digitais, sobre as articulações interfalangeanas, nos pés e tornozelos causam dor e função limitada dos membros, deixam cicatrizes e levam a reabsorção digital<sup>10</sup>. O FR está presente em mais de 95% dos pacientes, e é freqüentemente a primeira manifestação da doença, surgindo antes mesmo do espessamento cutâneo<sup>5,8</sup>.

## Pacientes e Métodos

Foram estudados 50 pacientes não selecionados, consecutivos atendidos em um serviço de reumatologia terciário, no período de maio a agosto de 2009, com diagnóstico de ES, segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia<sup>11</sup>. Os pacientes foram classificados também em ES limitada ou difusa, como definido por Leroy e colaboradores<sup>5</sup>. Foram excluídos os pacientes com síndromes de superposição de esclerose sistêmica com outras doenças reumatológicas autoimunes.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, com obtenção da história e exame físico direcionados para as manifestações cutâneas mais comuns da doença, avaliando-se leucomelanodermia, prurido, telangiectasia, calcinose subcutânea microstomia, história prévia ou atual de fenômeno de Raynaud, cicatriz estelar digital e ulceração

cutânea prévia ou atual em extremidades. Foram considerados portadores de microstomia, os pacientes cuja abertura bucal vertical fosse inferior aos seus três dígitos médios da mão direita. A calcinose subcutânea foi confirmada com radiografia das mãos ou de locais suspeitos clinicamente.

O método conhecido como escore cutâneo de Rodnan modificado (ECRm) foi realizado em todos os pacientes para avaliação do espessamento cutâneo. Trata-se de um método semi-quantitativo que estima o espessamento, endurecimento e adesão da pele a planos profundos, graduando o acometimento cutâneo de 0 a 3, em 17 áreas distintas do corpo que são examinadas pela palpação clínica, considerando como: 0 = pele normal; 1 = espessamento leve; 2 = espessamento moderado (a pele está espessada e não se consegue pinçá-la, mas ainda não está completamente aderida aos planos profundos, podendo-se ainda fazer-lhe um leve deslizamento); 3 = espessamento intenso (pele bastante espessada, não passível de ser pinçada, aderida a planos profundos e não passível de ser deslizada). A medida do ECRm varia, portanto de 0 a 51<sup>7,12-14</sup>.

Os dados obtidos foram armazenados em planilha do *Microsoft® Excel2007* para posterior análise estatística.

Os dados foram expressos do seguinte modo, para as variáveis quantitativas contínuas foram utilizadas as medidas: média, desvio padrão, frequência e porcentagem. Para a comparação das variáveis quantitativas contínuas foi utilizado o teste t não pareado. Para a análise das variáveis quantitativas discretas foi utilizada a mediana e para

comparação das mesmas, o teste de Mann-Whitney. Já para as variáveis categóricas a medida foi a frequência, utilizando-se para comparação o teste do Qui-quadrado. Para comparação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste de Fisher. Foram considerados significantes valores de  $P \leq 0,05$ .

Para a realização do presente estudo, foi obtida a aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

## Resultados

Dos 50 pacientes avaliados 44 (88%) eram mulheres. A idade média dos pacientes foi  $52,3 \pm 12,4$  anos, variando de 22 a 79 anos.

A forma clínica predominante foi a cutânea limitada, observada em 35 (70%) pacientes.

O fenômeno de Raynaud foi a manifestação clínica mais comum, encontrado em 50 (100%) pacientes, sendo a idade média de início de 38 anos  $\pm 13$ . A mediana do intervalo de tempo entre o início do fenômeno de Raynaud e o aparecimento das manifestações cutâneas ou sistêmicas foi de 1 ano.

A presença de telangiectasias também foi um achado comum, visto em 47 (94%) pacientes, sendo mais freqüente nos pacientes com esclerose sistêmica cutânea limitada (97%).

Quanto às demais manifestações cutâneas, encontramos as seguintes prevalências na população total estudada: leucomelanodermia em 19 (38%), prurido em 25 (50%), calcinose subcutânea

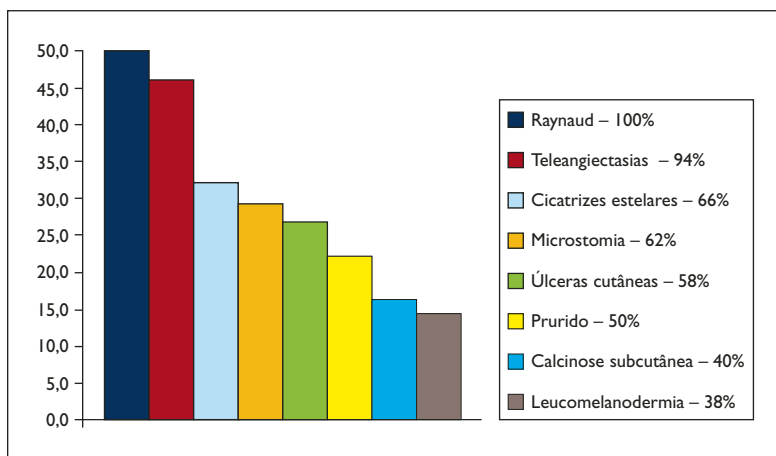


Figura 1. Frequência das Manifestações Cutâneas na População Estudada

**Tabela I. Resultados Encontrados na População Total dos Pacientes com Esclerose Sistêmica, e nos Subtipos Cutânea Limitada e Cutânea Difusa e Comparação dos Resultados entre EScl e EScd**

População	Total (50)	EScl (35)	EScd (15)	P
Idade (anos)	52,3 ± 12,4	55,2 ± 11,5	45,3 ± 11,8	0,0079*
Sexo Feminino	44 (88%)	33 (94,2%)	11 (73,3%)	0,058 (NS)
Tempo Evolução	10,6 ± 7,9	12,1 ± 8,0	7,2 ± 6,5	0,0204*
Escore Rodnan	14/ 9/ 17,7	11/ 8,5/ 16	19/ 14,5/ 23,5	0,0003*
Raynaud	50 (100%)	35 (100%)	15 (100%)	1 (NS)
Leucomelanodermia	19 (38%)	8 (22,8%)	11 (73,3%)	0,0013*
Prurido	25 (50%)	17 (48,5%)	8 (53,3%)	1 (NS)
Telangiectasias	47 (94%)	34 (97,1%)	13 (86,6%)	0,2107 (NS)
Calcinose	20 (40%)	10 (28,5%)	10 (66,6%)	0,0255*
Microstomia	31 (62%)	18 (51,4%)	13 (86,6%)	0,0262*
Cicatrizes Estelares	33 (66%)	21 (60%)	12 (80%)	0,2089 (NS)
Úlceras Cutâneas	29 (58%)	15 (42,8%)	14 (93,3%)	0,0013*

NS = não significante (EScl x EScd); \* = significante (EScl x EScd)

em 20 (40%), microstomia em 31 (62%), cicatriz estelar digital em 33 (66%), úlceras cutâneas em 29 (58%). Estes dados encontram-se na Figura 1.

Todas as manifestações, exceto telangiectasias, foram mais comuns na forma cutânea difusa da doença, em especial as úlceras digitais, presentes em 14 (93%) pacientes. Os resultados de acordo com a forma cutânea da esclerose sistêmica assim como a comparação de frequência nos grupos encontram-se na Tabela I.

A medida do ECRm do grupo estudado foi de no mínimo 3, e no máximo 32, com mediana 14 e percentil 25 e 75 respectivamente 9 e 17,7. Para a forma cutânea difusa, o escore variou de 10 a 32, com

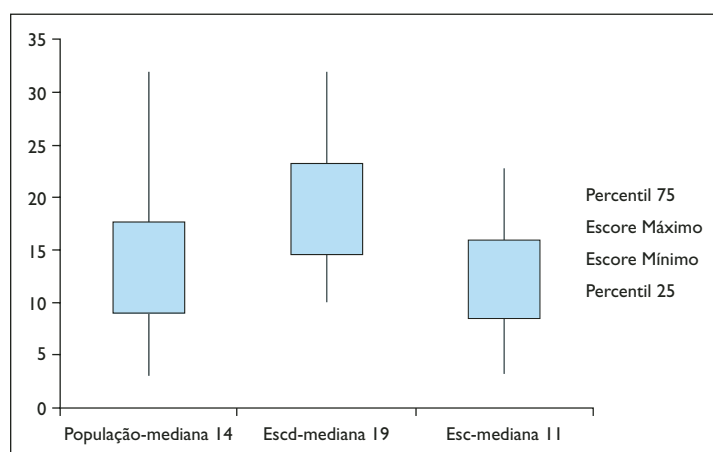
mediana 19 e percentil 25 e 75 respectivamente 14,5 e 23,5 e para a forma limitada, a variação encontrada foi de 3 a 23, com mediana 11 e percentil 25 e 75 respectivamente 8,5 e 16. Dados representados na Figura 2.

## Discussão

A característica marcante da ES é o espessamento cutâneo<sup>6</sup>. Entretanto, diversas manifestações cutâneas como: leucomelanodermia, prurido, telangiectasias, calcinose subcutânea, microstomia e fenômenos ulcerativos e cicatriciais secundários à isquemia de extremidades causada pelo fenômeno de Raynaud, são responsáveis por importantes limitações dos pacientes, diminuindo consideravelmente a qualidade de vida dos mesmos.

ES é considerada uma doença rara. Mayes e colaboradores (cols.) mostraram uma incidência de 21 casos novos por milhão de adultos por ano e prevalência de 242 casos por milhão de adultos<sup>15</sup>. Le Guern e cols. estimaram a prevalência da ES em 158,3 por milhão em um condado francês<sup>16</sup>.

Na população total estudada encontrou-se 88% de mulheres, dados semelhantes aos encontrados em diversos estudos<sup>17-19</sup>. A porcentagem de



**Figura 2.** Escore Cutâneo de Rodnan modificado na população total comparando com ES cutânea difusa e ES cutânea limitada

mulheres aumentou para 94,2% na EScl e diminuiu para 73,3% na EScd, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. Coral-Alvarado e cols. demonstraram associação entre ES cutânea difusa e maior proporção de pacientes do sexo masculino quando comparado com ES cutânea limitada, assim como observado neste estudo<sup>20</sup>.

A idade média dos pacientes em acompanhamento foi  $52,3 \pm 12,4$  anos. A doença afeta mais frequentemente mulheres de meia idade<sup>3,18</sup>. Porém, quando avaliou-se EScl a idade média foi  $55,2 \pm 11,5$  e EScd foi  $45,3 \pm 11,8$ , sendo esta diferença estatisticamente significativa. Neste estudo não classificamos os pacientes quanto a sua etnia, porém como encontramos pacientes mais jovens na forma cutânea difusa, gostaríamos de ressaltar que descendentes de africanos têm uma maior incidência de ES que brancos, o início da doença ocorre em pacientes mais jovens, além de apresentarem mais frequentemente a forma difusa da doença<sup>1</sup>.

O tempo de evolução da doença foi de  $10 \pm 7,9$  anos para a população total,  $12,1 \pm 8,0$  anos para EScl e  $7,2 \pm 6,5$  anos para EScd, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Ferri e cols. observaram que a tempo de duração da doença foi inversamente correlacionado com a extensão da esclerose cutânea<sup>18</sup>. Estudos epidemiológicos indicam que escores de pele maiores correlacionam com maior grau de envolvimento orgânico interno, pior prognóstico e, portanto menor tempo de evolução da doença<sup>3</sup>.

Em concordância com estudos prévios, a forma cutânea limitada foi prevalente neste estudo, sendo observada em 70% da amostra<sup>5,17,21,22</sup>. Czirják e cols. encontraram 72,4% de EScl na Hungria<sup>17</sup>; Arias-Nuñez e cols. somaram 70,5% no noroeste da Espanha<sup>21</sup>; Hesselstrand e cols., 75% na Suécia<sup>22</sup>.

Verificou-se espessamento cutâneo em todos os pacientes deste estudo. A mediana do ECRm do grupo estudado foi 14, e percentil 25 e 75 respectivamente 9 e 17,7. Hanitsch e cols. encontraram a mediana 9 com percentil 25 e 75 respectivamente 4 e 16, números menores que os deste trabalho, porém 22,8% da população de seu estudo tinha o ECRm  $\leq 3$ <sup>24</sup>. Para a forma cutânea difusa, a mediana foi 19 e percentil 25 e 75 respectivamente 14,5 e 23,5 e para a forma limitada, mediana 11 e percentil 25 e 75 respectivamente 8,5 e 16. Sampaio-Barros e cols. encontraram mediana do ECRm 25 para forma cutânea difusa e 11,5 para forma cutânea limitada, valores semelhantes aos deste estudo

para forma cutânea limitada<sup>25</sup>. O ECRm mostrou valores maiores na forma cutânea difusa que na limitada, sendo esta diferença estatisticamente significativa. A extensão e gravidade do envolvimento cutâneo têm sido reconhecidas como um marcador substituto para envolvimento orgânico interno<sup>23,24</sup>, ou a ferramenta mais útil para avaliar o prognóstico clínico<sup>18</sup>. Hanitsch e cols. mostraram que escores mais elevados foram significativamente associados com mais alta frequência de fibrose pulmonar e sintomas do trato gastrointestinal superior, como também de úlceras digitais e contraturas articulares<sup>24</sup>. Por outro lado, verificaram que pacientes com valores baixos do ECRm têm manifestações orgânicas semelhantes àqueles com valores altos, e acreditam que a esclerose cutânea tem um valor limitado para identificar pacientes com manifestações orgânicas graves<sup>24</sup>.

A leucomelanoderma foi verificada em 38% da população total desse estudo, porém em apenas 22,8% na EScl, e 73,3% na EScd, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Áreas de despigmentação focal com hiperpigmentação perifollicular que lembra vitiligo pode ser vista em mais de 30% dos pacientes com ES<sup>26,27</sup>. Czirják e cols. mostraram leucomelanoderma em 36,9% da população estudada<sup>17</sup>. Sampaio-Barros e cols. observaram distúrbios da pigmentação em 58,9% dos pacientes, associados com EScd<sup>25</sup>. Guidolin e cols. encontraram leucomelanoderma em 55% dos pacientes com EScl e 25% dos pacientes com EScd, dados diferentes aos deste estudo<sup>7</sup>.

O prurido é frequente tanto na fase inflamatória quanto na fase atrófica da doença, sendo observado em 50% do total dos pacientes deste estudo, não diferindo entre EScl e EScd. Guidolin e cols. encontraram prurido em apenas 28,1% dos pacientes<sup>7</sup>.

Telangiectasias foram observadas em 94% do total dos pacientes, número muito superior aos encontrados em estudos recentes. Krishna Sumanth e cols. mostraram telangiectasias em 39,4% dos pacientes<sup>28</sup>, Guidolin e cols. observaram em 43,7% dos pacientes<sup>7</sup>, Ashida e cols. encontraram em 56%,<sup>9</sup> Czirják e cols. mostraram em 58,5%<sup>17</sup>, Sampaio-Barros observaram em 60,7%<sup>25</sup>, Arias-Nuñez e cols. observaram em 74%<sup>21</sup> e Ferri e cols. encontraram em 79%<sup>18</sup>. Essa variação ocorre possivelmente devido as diferentes etnias avaliadas nesses estudos. Não observamos diferença estatística da porcentagem de telangiectasias entre as formas cutâneas da ES. Estudo recente associa

fortemente número aumentado de telangiectasias com presença de doença vascular pulmonar<sup>29</sup>.

Calcinose subcutânea foi encontrada em 40% da população total dos pacientes, em 28,5% dos pacientes com EScl e 66,6% daqueles com EScd, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Mayes relata que calcinose subcutânea é uma manifestação tardia da doença e ocorre mais frequentemente na forma cutânea limitada, porém pode ocorrer também na forma cutânea difusa tardia<sup>6</sup>. Thonhofer e Siegel relatam que a calcinose ocorre em 20 a 40% dos pacientes com ES<sup>30</sup>. Steen refere que aproximadamente 50% dos pacientes com EScl apresentam calcinose subcutânea<sup>31</sup>. Estudos recentes de Czirják e cols. encontraram calcinose em apenas 10,7% dos pacientes<sup>17</sup>. Guidolin e cols. somaram 12,5% dos pacientes com calcinose e não houve diferença significativa entre as formas cutânea limitada e difusa<sup>7</sup>. Ferri e cols. observaram em 22% dos pacientes e também não houve diferença entre as formas cutâneas<sup>18</sup>. Arias-Nuñez e cols. em 30% dos pacientes<sup>21</sup>. Sampaio-Barros e cols. em 44,6% dos pacientes, associada a EScl<sup>25</sup>.

Microstomia foi observada em 62% do total dos pacientes deste estudo, em 51,4% dos pacientes com EScl e em 86,6% dos pacientes com EScd, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Guidolin e cols. observaram microstomia em apenas 31,2% dos pacientes e não encontraram diferença entre as formas cutânea difusa e limitada<sup>7</sup>. Arias-Nuñez e cols. somaram 41% de pacientes com microstomia<sup>21</sup>.

O fenômeno de Raynaud, manifestação vascular mais característica da ES, estava presente em 100% dos pacientes. A alta prevalência do FR na ES é fato reconhecido na literatura, variando de 90 a 100%<sup>7,18,21</sup>. Os vasos sanguíneos têm uma reatividade anormal aos estímulos que levam a isquemia digital com o desenvolvimento a longo tempo de complicações como úlceras digitais e necroses<sup>32,33</sup>, que cicatrizados são chamadas cicatrizes estelares.

Cicatrizes estelares estiveram presentes em 66% do total de pacientes deste estudo, em 60% dos pacientes com EScl e em 80% dos pacientes com EScd. Guidolin e cols. encontraram cicatrizes estelares em 65,5% dos seus pacientes, valor semelhante ao encontrado neste estudo<sup>7</sup>.

As úlceras digitais (UD) são uma complicação freqüente nos pacientes com ES, com uma freqüência estimada de 30% a 50%<sup>10,18</sup> e influenciam a vida pessoal e profissional do paciente porque são extremamente dolorosas e causam deteriora-

ção significativa da função das mãos<sup>10</sup>.

Neste trabalho, foram avaliadas úlceras cutâneas atuais e pregressas, considerando úlceras em polpas digitais, úlceras sobre as articulações interfalangeanas das mãos e dos pés, úlceras nos pés e tornozelos. Úlceras cutâneas foram observadas em 58% dos pacientes, 42,8% dos pacientes com EScl e 93,3% dos pacientes com EScd, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Alivernini e cols. mostraram que a ocorrência de úlceras cutâneas é mais freqüente em pacientes com envolvimento cutâneo difuso, apesar de encontrarem úlceras em apenas 26,2% do total de sua população<sup>33</sup>. A freqüência de úlceras digitais em uma grande coorte de pacientes italianos foi recentemente estimada por Ferri e cols., em 48% no início e 54% após um período de sete anos de acompanhamento<sup>18,33</sup>. Hanitsch e cols. encontraram úlceras digitais em 23,8% do total de sua população que contou com 1200 pacientes, e mostrou que quanto maior o ECRm, maior a freqüência de úlceras digitais, sendo que em pacientes com ECRm maior que 14, a freqüência de úlceras digitais foi 39,6%<sup>24</sup>. Arias-Nuñez e cols. observaram úlceras digitais em 41% dos pacientes<sup>21</sup>. Sunderkötter e cols. em 22% dos pacientes com EScl e em 34% dos pacientes com EScd<sup>34</sup>.

## Conclusão

Manifestações cutâneas são muito freqüentes nos pacientes com ES, e apesar de não contribuir para o aumento da mortalidade dos pacientes, colabora bastante com o aumento da morbidade dos mesmos.

Surpreendeu-nos o maior número de pacientes com telangiectasias, calcinose, microstomia e úlceras cutâneas quando comparados com estudos recentes, principalmente a freqüência elevada de calcinose subcutânea e úlceras cutâneas na EScd.

## Correspondência para

Glauce Rejane Leonardi Bertazzi  
Rua Max Brandt no 355 Damha II  
São José do Rio Preto-SP  
Brasil CEP-15061-746  
E-mail: glbertazzi@netsite.com.br

## Referências

1. Varga J. Systemic Sclerosis: Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, and White PH, Editors. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Thirteenth Edition. New York: Springer, 2008:351-358.

2. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud J-P et al. Predicting mortality in systemic sclerosis analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002;81:154-167.
3. Hummers LK, Wigley FM. Escleroderma. In: Imboden J, Hellmann D, Stone J, Editors. *Current Rheumatology Diagnosis & Treatment*. Second Edition. Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2007:228-236.
4. Czirják L, Foeldvari I, Müller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008; 47:44-45.
5. Leroy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis) - classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-205.
6. Mayes MD. Systemic Sclerosis: Clinical Features In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, and White PH, Editors. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Thirteenth Edition. New York: Springer, 2008:334-362.
7. Guidolin F, Esmanhotto L, Magro CE, Silva MB, Skare TL. Prevalência de achados cutâneos em portadores de esclerose sistêmica - Experiência de um hospital universitário. *An Bras Dermatol* 2005;80:481-486.
8. Hettema ME, Zhang D, Stienstra Y, Smit AJ, Bootsma H, Kallenberg CGM. No effects of bosentan on microvasculature in patients with limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2009;28:825-833.
9. Ashida R, Ihn H, Mimura Y, Jinnin M, Asano Y, Kubo M, Tamaki K. Clinical and laboratory features of Japanese patients with scleroderma and telangiectasia. *Clin and Exp Dermatol* 2009;34:781-783.
10. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M et al, to the study group RAPIDS-1. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-3993.
11. Masi, AT. 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.
12. Akesson A, Fiori G, Krieg T, van den Hoogen FHJ, Seibold JR. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S5-S8.
13. Black C. Measurement of skin involvement in scleroderma. *J Rheumatol* 1995;22:1217-1219.
14. Clements PJ, Lachenbruch P, Seibold JR et al. Inter- and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281-1285.
15. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J et al. Prevalence, Incidence, Survival, and Disease Characteristics of Systemic Sclerosis in a Large Population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-2255.
16. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004;43:1129-1137.
17. Czirják L, Kumánovics G, Varjú C et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:59-63.
18. Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic Sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine* 2002;81:139-153.
19. Steen VD and Medsger TAJr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437-2444.
20. Coral-Alvarado P, Pardo AL, Castaño-Rodríguez N, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Systemic sclerosis: A world wide global analysis. *Clin Rheumatol* 2009;28:757-765.
21. Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodríguez TR et al. Systemic sclerosis in Northwestern Spain. A 19-year epidemiologic study. *Medicine* 2008;87:272-280.
22. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998;57:682-686.
23. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum* 2001;44:2828-2835.
24. Hanitsch LG, Burmester G-R, 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.
25. Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Estudo sobre as diferentes formas clínicas e escores cutâneos na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol* 2004;44:1-8.
26. Sanchez JL, Vasquez M, Sanchez NP. Vitiligo like macules in systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1983;119:129-133.
27. Ee HL, Tan SH. Reticulate hyperpigmented scleroderma: a new pigmentary manifestation. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:131-133.
28. Krishna Sumanth M, Sharma VK, Khaitan BK et al. Evaluation of oral methotrexate in the treatment of systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 2007;46: 218-223.
29. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2010;37:98-104.
30. Thonhofer R, Siegel C. Extensive calcinosis cutis in limited cutaneous scleroderma. *J Rheumatol* 2009;36:2834-2835.
31. Steen VD. Clinical manifestations of systemic sclerosis. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:48-54.
32. Wigley F, Flavahan N. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:765-781.
33. Alivernini S, De Santis M, Tulusso B et al. Skin ulcers in systemic sclerosis: determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:426-435.
34. Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 2009;160:835-843.

PATIENTS' AND PHYSICIANS'  
PRIORITIES FOR IMPROVEMENT.  
THE CASE OF RHEUMATIC DISEASES

J.A. P. da Silva\*, S. Ramiro\*\*, S. Pedro\*\*\*, A. Rodrigues\*\*\*, J.C. Vasconcelos\*\*\*, E. Benito-Garcia\*\*\*

## Abstract

**Objectives:** To compare the health priorities elected by patients with rheumatic diseases and by their attending rheumatologists.

**Patients and Methods:** We undertook a cross-sectional study among patients and rheumatologists in Portuguese rheumatology outpatient clinics. 75% of all Portuguese Rheumatology Departments agreed to participate. Rheumatologists from non-participating hospital departments were asked to collaborate through their private practices. All patients were eligible for inclusion except if they were under 18 years of age or had a mental disorder that would affect their participation. Data were collected through dedicated questionnaires. Patients were asked to indicate 3 priorities for improvement out of 12 health domains (Arthritis Impact Measurement Scale 2) regarding their rheumatic disease. Rheumatologists were asked similar questions focused around rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA).

**Results:** 1,868 patients and 56 rheumatologists entered the study. The most commonly selected priorities by patients with rheumatic diseases were: "Rheumatic pain" (70%), "Walking and bending" (45%), and "Hand and Finger Function" (40%). The main priority for improvement among patients with RA was "Rheumatic Pain" (69%), while rheumatologists more commonly elected "Work" (55%) as their main priority for these patients. Among patients with OA, "Rheumatic Pain" was the first priority for both patients and doctors (elected by 75%, and 55% of respondents, respectively).

**Conclusions:** Our study showed discordance between the priorities for improvement elected by patients and by their respective physicians. This

was more pronounced in RA than in OA. Studying and addressing such differences may support physicians and institutions to better achieve the prime goal of incorporating and responding to patients' needs and preferences.

**Keywords:** Patients report priorities; Pain; Function.

### «What this paper adds» box

- Physicians seem to have a tendency to focus on markers of biological processes and long-term structural prognoses rather than patients' needs and preferences. There is a consistent call by diverse international groups and regulatory bodies towards the development and regular use of patient-reported outcomes in clinical research. However, current knowledge on patient's preferences is scarce.
- This paper finds that priorities elected by Portuguese patients with rheumatic conditions are quite consistent with those observed in different European countries; however, there is considerable discordance between patient and their rheumatologists' elected priorities. Such studies may assist physicians in giving appropriate consideration to patients' values and expectations when designing their clinical strategies.

## Introduction

Physician and patient assessment of patients' health status and health priorities may diverge<sup>1</sup>. Physicians may have a tendency to focus on markers of biological processes and long term structural prognosis rather than patients' needs and preferences<sup>2</sup>. In a recent study, the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) of WHO was used to contrast patient and physician's views. Patient focused groups confirmed 74 out of 76 ICF

\*Department of Rheumatology, Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal, \*\*Department of Rheumatology, Hospital Garcia de Orta, Portugal,

\*\*\*Bioepi Clinical & Translational Research Center, Taguspark, Núcleo Central, 241, 2740-122 Oeiras, Portugal.

categories previously selected by physicians to be included in the Comprehensive ICF Core Set for RA. However they identified 62 additional categories which should be considered, mainly related to bodily functions, environmental factors, activities and social participation<sup>3</sup>.

Shared patient and physician decision-making in disease management ranks very high among patient's concerns and inclusion of patients' views in assessment and research can contribute to better doctor-patient communication, leading to more appropriate therapeutic options<sup>4-7</sup>. Workshops at OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) reviewed outcome measures used in rheumatoid arthritis<sup>5</sup> and suggested the inclusion of patients' perspectives including their priorities for treatment, using measures like the Arthritis Impact Measurement Scale 2<sup>3,8</sup>. The same group has recently promoted the concept of PLIMs (Personal Life Impact Measures)<sup>9</sup>. The Food and Drug administration of the USA has recommended that patient reported outcomes should be developed and used to incorporate patient's perspectives in clinical trials<sup>10</sup>. The National Institutes of Health of the USA are actively promoting an ambitious program to address the same needs (PROMIS – Patient Reported Outcomes Measurement Information System)<sup>11</sup>.

Literature on patient's preferences is scarce and few studies have been specifically applied to the rheumatic diseases. Patients with rheumatic diseases tend to prefer treatments that increase their degree of independence<sup>12,13</sup>. However, cultural diversity in patients' preferences in some particular aspects of health care has been demonstrated and several other factors might be influential<sup>6,14-16</sup>. Portuguese patients, for instance, seem to be less proactive and more dependent on their physicians' views and tend to give more importance to an individualized approach with a focus on emotional and personal issues rather than on shared decision-making regarding their treatment<sup>6</sup>.

Understanding such diversities will be pivotal to incorporate patients' perspectives and fine tuning therapeutic strategies towards endpoints that are relevant to patients<sup>5</sup>. We determined and compared the aspects of rheumatic diseases where Portuguese patients and physicians would most like to see improvements. We investigated whether these priorities were affected by sex, age, profession, and educational level, type of rheumatic disease, pain or emotional status of patients.

## Patient and Methods

**Setting and patients.** This cross-sectional multicenter study was carried out between March 2007 and January 2008 in outpatient clinics of Portuguese rheumatology departments. Rheumatologists from non-participating hospital departments were asked to collaborate through their private practices.

*Patients.* All patients attending the rheumatology outpatient clinics of the collaborating hospitals were invited to participate. Patients were only excluded if they were aged under 18, refused to participate, presented any mental disturbance which could affect the interview or if they were attending their first appointment, as no diagnosis or therapeutic management could be assigned to the visit. The number of patients included from each hospital was proportional to the hospitals' affluence, varying from 60 to 300. Private practices included 30 to 50 patients per rheumatologist.

Patients were interviewed in the waiting room and questionnaires included demographic variables, diagnoses, drug treatments currently used, pain level, and the identification of the rheumatologist responsible for their treatment.

*Rheumatologists.* All rheumatologists working at the collaborating Hospitals were invited to participate. Rheumatologists from non-participating hospitals were invited to allow access to patients from their private practices. Information from physicians was collected by a self-administered questionnaire, which included physician's demographic characteristics (age and gender), and a self-reported measure of "aggressiveness" in the treatment of pain.

**Assessment of priorities for health improvement.** Patients were asked to elect three priorities for improvement in their disease by answering question 60 of Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS2). This includes 12 areas of health (level of mobility, walking and bending, hand and finger function, arm function, self-care tasks, household tasks, social activity, support from family and friends, rheumatic pain, work, level of tension and mood). Rheumatologists were asked to answer the same question, separately considering their patients with rheumatoid arthritis (RA) and with osteoarthritis (OA).

**Other variables of interest.** Since many factors may influence patients' priorities, we registered patients' age, gender, educational level, marital



and work status, profession, diagnosis, disease duration, pain severity and emotional status. Rheumatologists' age and gender were also recorded.

**Profession.** We used the national classification of professions (Portuguese Institute for National Statistics) and grouped them into two categories: non-active (unemployed, domestic, retired and students), and active. The latter included: non-qualified workers, manual workers (services and sales; farmers and qualified workers of the agricultural and fishing industries; workers, artifices, and installations and mounting workers) and intellectual workers (armed forces; public administration senior managers, company leaders and senior managers; intellectual and scientific professions specialists and scientific professionals; technicians and professionals of intermediate level; administration personnel).

**Diagnoses:** Patients' self-reported diagnoses were used and a main diagnosis was attributed. These included RA, systemic lupus erythematosus (SLE), psoriatic arthritis (PA), other seronegative spondyloarthropathies (SpA), fibromyalgia (FM), localized soft-tissue disease (STD), osteoporosis, and osteoarthritis (OA). Other diagnoses were grouped into 3 categories: 1) Other Connective Tissue Diseases (OCTD), including systemic sclerosis (Scl), Behçet's disease (BD), Sjögren's syndrome (SS) and overlapping syndromes (ex: RA and SLE or RA and Scl); 2) Peripheral/Axial joint pain (PAJP): cervical pain, low back pain, spine disturbances and non-specific arthralgia; 3) Other diseases, including gout, Paget's disease (PD) and diverse rare diagnoses. Whenever patients referred having more than one disease, the main diagnosis was established in accordance with the highest of the following hierarchy: RA, SLE, OCTD, PA, SpA, OP, OA, FM, PAJP, STD and other diseases.

**Patient's self-reported bodily pain.** The bodily pain dimension of health status from the Short-Form-36 was chosen. Bodily pain is scored as a continuous variable ranging from 0 to 100, where 0 indicates worst pain. It is constructed based on 2 variables, each assessed by a question – Pain Intensity (“How much bodily pain have you had during the past 4 weeks?”) and Pain Interference with Work (“During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work?”). The construction of these instruments is explained in detail elsewhere and they have been validated for the Portuguese population<sup>17,18</sup>.

**Patients' mental health status.** This was assessed

through the SF-36 Mental Component, ranging from 0 to 100, where 0 indicates worst mental health status. The mental health subscale of SF-36 is composed of 5 questions: “How much of the time during the past 4 weeks”: 1) “have you been a very nervous person?”; 2) “have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?”; 3) “have you felt calm and peaceful?”; 4) “have you felt downhearted and blue?”; 5) “have you been a happy person?”.

**Confidentiality and ethical approval:** Patients' confidentiality was assured by the non-existence of personal identifiers. Patients identified their rheumatologist but this information was only used if the physician expressed the wish to receive a personalized analysis regarding his group of patients (with no patient identifiers, since these were non-existent). This option was introduced with the aim of contributing to physicians' education. Otherwise, data was confidential. The study was approved by each Hospital's Ethics Committee.

**Statistical analyses.** Descriptive statistics were used to describe demographic and clinical characteristics. Continuous data were presented as means and standard deviations (SD). Categorical data were described as percentage (number).

Logistic regression models were used to determine which sociodemographic and clinical factors were associated with the choice health priorities by patients. We present *Odds Ratios* (OR) and respective 95% confidence intervals. Univariate and age and sex-adjusted models were carried out. Statistical significance was considered at the 5% level.

Data were analysed using the statistical software package Stata version SE 10.

## Results

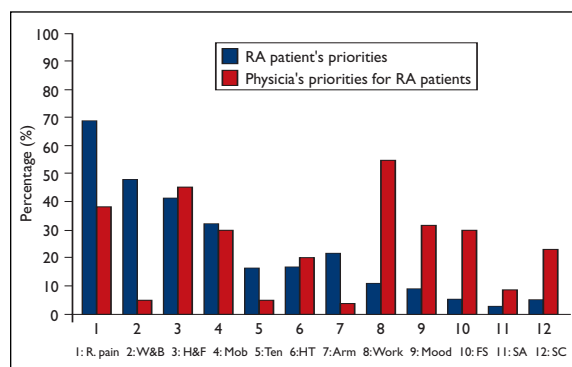
### Socio-demographic and clinical characteristics.

Nine of the twelve Portuguese public hospital rheumatology departments agreed to participate. Demographic and clinical characteristics of patients are shown in **Table I**. Data from 1,868 patients, 79% women, with a mean age of 56.8 years and a mean educational level of 7.1 (SD 4.5) years, were analyzed. Eighty-one percent were followed in outpatient clinics of nine public hospitals and 19% were recruited in private practices. Thirty-six percent of the patients were professionally active, and 64% were non-active, 41% being retired. RA was the most commonly reported main diagnosis (37%),

**Table I. Socio-demographic and clinical patient characteristics**

Variables	Mean (SD) or % (n) (n=1868)
Sex, female	79 (1468)
Age, years	56.8 (14.2)
Level of Education, years	7.1 (4.5)
Retired	41 (770)
Active	36 (671)
Married/living together	73 (1354)
Duration of rheumatic disease, years	11.4 (10.9)
SF-36 Mental health (0-100,0 is worst)	53.5 (24.3)
SF-36 Bodily Pain (0-100,0 is worst)	37 (23)
Main Diagnosis:	
RA	37 (667)
SLE	5 (94)
OA	19 (336)
OCTD	5 (96)
FM	7 (125)
SpA + PA	4 (71)
OP	12 (209)
Other diseases	2 (32)

Note. Missing data: age – 3 cases; gender – 4 cases; Education – 20 cases; Mental health – 2 cases.



**Figure 1.** Rheumatoid arthritis: patients and physicians' priorities. Columns represent the percentages of RA patients (n=667) and physicians who included the respective area among their three main priorities for improvement in RA. (R. pain: Rheumatic pain; W&B: Walking and bending; H&F: Hands and finger function; Mob: Mobility; Ten: Psychological tension and anxiety; HT: Household tasks; Arm: Arm function; FS: Family support; SA: Social activities; SC: Self care)

followed by OA (19%) and OP (12%). The average duration of the rheumatic disease was 11.4 (SD 10.8) years.

Fifty-six rheumatologists (27 women), 11 representing private practices, entered the study. This represents over 50% of all rheumatologists practicing in Portugal. The average age of these physicians was 42.3 (SD 9.7) years.

### Overall priorities of patients with rheumatic diseases and their relation with pain severity.

Overall, the top 3 priorities for improvement elected by the patients were: "Rheumatic pain" (70%, n=1,315), "Walking and bending" (45%, n=841), and Hand and Finger Function (40%, n=747). These were followed by "Mobility" (29%, n=545), "Level of tension" (21%, n=388), "Arm function" (21%, n=383), "Household tasks" (17%, n=325), "Mood" (12%, n=223), "Family support" (5%, n=101), "Social activities" (4%, n=75), "Self-care" (4% (n=74). To study the impact of pain severity on the selection of priorities we performed a similar analysis restricted to the patients who reported more pain (the top 25%): there were no relevant differences (data not shown).

### Priorities for RA: patients' and rheumatologists' perspectives

Priorities for improvement for RA, by rheumatologists and by patients with this disease (n=667) are presented in Figure 1. Physicians and patients agreed in electing "Hand and finger function" as their second most important priority, with a similar expression in both groups (51% of patients and 45% of physicians). However, the first priority for RA patients, "Rheumatic pain", elected by 69% of patients, was selected by only 38% of physicians (third in rank). The third of patients' priorities, "Walking and bending" was elected out by 48% of patients but only by 5% of rheumatologists.

"Work" was the most commonly elected priority by physicians regarding RA (55%). This that was not so important for RA patients (11% of patients elected work, making it the 8<sup>th</sup> priority in ranking). Two other areas showed a greater gap (>10%) between patients and doctors selections. These were "Arm function", selected by 22% of the patients and 4% physicians, and "Self-care" (5% patients and 23% physicians).

Investigating the factors that might be associated with the choice of "Rheumatic pain" as a priority among RA patients, we found that only the severity of pain reported by the patient (by the SF-36 bodily pain) was significantly associated. The election of "rheumatic pain" as a priority was more fre-

**Table II. Univariate and age and sex-adjusted logistic models for the first priority of RA and OA patients.**

Independent Variables	Rheumatic pain for RA patients		Rheumatic pain for OA patients	
	Univariate model	Age and sex-adjusted model	Univariate model	Age and sex-adjusted model
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Age (ref age>67)				
58-67	0.76 (0.49, 1.16)	n.a	0.79 (0.42, 1.45)	n.a
48-57	1.05 (0.66, 1.67)		0.74 (0.38, 1.45)	
38-47	1.20 (0.67, 2.14)		1.12 (0.38, 3.27)	
18-37	0.83 (0.41, 1.71)		0.17* (0.04, 0.75)	
Sex (male= 1)	1.02 (0.68, 1.52)	n.a.	1.09 (0.62, 1.92)	n.a.
Education (years)	1.02 (0.99, 1.07)	1.02 (0.98, 1.07)	0.97 (0.92, 1.03)	0.98 (0.93, 1.05)
Marital status (married/ living together= 1)	0.97 (0.67, 1.40)	0.96 (0.65, 1.40)	1.04 (0.59, 1.83)	1.00 (0.55, 1.82)
Profession (active vs. non active)	1.15 (0.80, 1.65)	1.08 (0.70, 1.67)	0.50* (0.30, 0.84)	0.47* (0.26, 0.86)
Public (yes)	0.74 (0.48, 1.16)	0.74 (0.47, 1.16)	1.49 (0.84, 2.64)	1.58 (0.88, 2.81)
Rheumatic disease duration (median >8 years)	0.84 (0.60, 1.17)	0.86 (0.61, 1.21)	1.43 (0.87, 2.36)	1.41 (0.84, 2.38)
Bodily Pain (sub-scale SF-36)	0.989* (0.982, 0.996)*	0.989* (0.982, 0.996)*	0.998* (0.977, 0.999)	0.987* (0.975, 0.999)*
Mental health (sub-scale SF-36)	0.99 (0.99, 1.001)	0.99 (0.99, 1.001)	1.00 (0.99, 1.01)	1.00 (0.99, 1.01)

\* Statistically significant factors; n.a: not applicable

quent among patients with more pain (Table II).

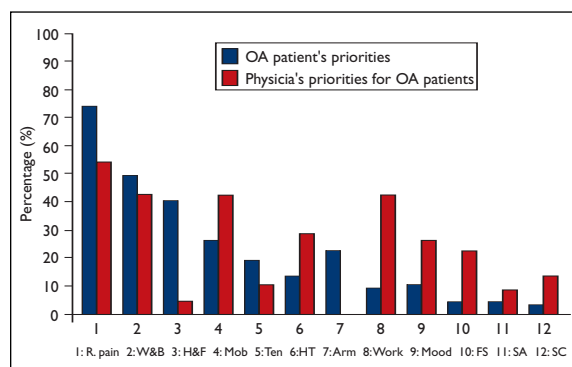
**Priorities for OA: patients’ and doctors’ perspective.**

Regarding OA (Figure 2), patients (n=336) and rheumatologists agreed on the election of “Rheumatic Pain” as the first priority (elected by 75% patients and 55% physicians). “Walking and bending” was the second choice for patients (50%) and physicians (43%). The third priority for patients, “Hand and Finger Function” was selected by 41% of respondents but was highlighted by only 5% of the rheumatologists. Together with “Walking and bending” physicians elected “Mobility” and “Work” as their second most popular priority regarding their OA patients, but “Mobility” was only chosen by 27% of the patients (4<sup>th</sup> in rank) and “Work” by 10% (8<sup>th</sup> in rank).

Physicians and patients also diverged in the

ranking of other priorities. None of the Rheumatologists chose “Arm function” as a priority while 23% of the patients did. On the contrary, 23% of the physician’s chose “Family support” as a priority whereas only 5% of the patients felt this was among their most pressing problems.

The exploration of factors related to the selection of “Rheumatic Pain” as a top priority among patients with OA (Table II), showed that this was especially common among those professionally “non-active” (twice as much when compared to active patients, OR 0.50; 95% CI 0.30-0.84) even when adjusted for age and sex. Younger patients with OA (below 37 years of age) tended to elect rheumatic pain less often than older patients. Patients with more severe bodily pain also elected pain more often as priority.



**Figure 2.** Osteoarthritis: patients and physicians' priorities. Columns represent the percentages of OA patients (n=336) and physicians who included the respective area among their three main priorities for improvement in OA. (R. pain: Rheumatic pain; W&B: Walking and bending; H&F: Hands and finger function; Mob: Mobility; Ten: Psychological tension and anxiety; HT: Household tasks; Arm: Arm function; FS Family support; SA: Social activities; SC: Self care)

## Discussion

Overall, the most commonly selected priorities for improvement among patients with rheumatic diseases were “Rheumatic pain”, “Walking and bending”, and “Hand and Finger Function”. Results showed differences in priorities between patients with RA and OA: as expected, patients with different diagnoses had different health needs.

For patients with RA the most important priorities were “Rheumatic Pain”, “Hand and Finger Function”, and “Walking and bending”. Our results showed relevant and meaningful differences between patients' and rheumatologists' priorities. Doctors priorities for RA were “Work”, “Hands and Finger Function”, and “Rheumatic Pain”. The election of “Rheumatic Pain” as a priority by RA patients was only associated with the severity of reported pain and it was not related to age, gender, profession, educational level, disease duration or mental health status.

OA patients referred “Rheumatic Pain”, “Walking and bending”, and “Hands and Finger Function” as the most important areas in need of improvement, and Rheumatologists also elected “Rheumatic Pain” as the first priority, but this was followed by “Mobility” and “Work” and only then by “Walking and bending”. The choice of “Rheumatic Pain” as a priority by OA patients, was more common among those who reported more severe bodily, were aged more than 37 years and were profes-

sionally non-active. This was not related to gender, educational level, disease duration or mental health status. Interestingly, in both diseases, physicians gave higher priority to psychological and social aspects of the disease than patients did.

We are very confident that our results are a good representation of reality in Portugal: we included patients and rheumatologists from the vast majority of rheumatology departments in the country and all patients attending the outpatients department were invited to participate with very limited exclusion criteria. Very few patients refused to answer the questionnaires. However, while interpreting our results it is important to keep in mind that physicians selected their priorities based on a general view of their practice and concerns for RA and OA, but not specific to each patient. Although the inclusion of a large number of patients and physicians can be expected to reduce the influence of individual variations, it is not impossible that priorities of doctors and patients would have been closer if we had asked doctors to respond to this question considering specific cases.

Patients' and physicians' priorities may be expected to differ according to cultural background. Although we did not find a significant influence of educational level on the selection of the main priority by patients and despite a good parallel with published studies from other countries, our results cannot be generalised to other settings without caution. The number of years of formal education (quite low in our case compared with European standards), the universal access to the national health system and to social security are just a few of many confounders that can come into play. Therefore, we do not mean that our conclusions apply elsewhere but rather wish to stress that similar studies may be equally useful in other settings.

Overall, our findings followed a trend also seen in other European countries: the first choices of improvement were seen among physical aspects of disease and the last choices were made on emotional and social aspects of life<sup>6,13,19</sup>. They may be interpreted in line with Ahlmen et al., who found, in a qualitative study, that patients with rheumatic diseases wanted improvements in areas related to increased independence and undertaking of daily living activities<sup>12</sup>.

Our results are in close agreement with those of studies performed in Norway and in the Netherlands where pain was also the major cause for concern among RA patients<sup>13,19</sup>. The second and third

priorities are also similar: “Hand and Finger function” was considered more important than “Walking and bending”. It is interesting to note that, in a recent study, patients with RA from 10 different European countries reached very similar conclusions when asked to identify and rank the most important domains of their disease<sup>20</sup>.

Regarding RA, our physicians elected “Work” as their most pressing priority, in clear contrast with patients. The same first priority was elected by four American rheumatologists according to Kwoh and Ibrahim, but this was also the case with 62% of the 79 rheumatic patients included<sup>21</sup>. Regarding OA, “Work” was, again in our study, given a higher priority by physicians than by patients.

The priorities set by physicians and their comparison with those of patients in the present study raise three main considerations:

Physicians may be too focused on classical paradigms of the disease: High rank for “hands and finger function” with low rank for “Walking and bending” in RA. High rank for “Walking and bending” as well as for “Mobility” with low rank for “hands and finger function” in OA. Patient’s priorities seem to call physicians for a broader perspective of the disease in terms of anatomical areas of impact.

Physicians rank the ability to work as a much higher priority than patients. Although, this may be related to the reasonable access of our patients to social security support, the reasons behind this remarkable discrepancy cannot be addressed on the basis of this study. However, they certainly deserve attention as efforts to keep patients professionally active can drive physicians into more aggressive therapies whilst not serving the patient’s objectives and values.

Physicians gave the psycho-social dimensions of these rheumatic diseases a higher priority than patients did. This may represent a true difference in the representation of the disease, but other factors, including patients’ formal educational level and education about the disease, need to be considered before practical implications can be drawn.

Facing the results of this and similar studies, physicians and policy makers may find reasons to reconsider how much (scientific and personal) attention we are paying to the diseases we treat as opposed to the persons we care for. They also give us reason to re-visit our paradigms regarding the main objectives of treatment: disease process and productivity versus quality of life.

We see no reason why these issues would be limited to rheumatic diseases. Similar observations have been made in other areas and more will surely emerge if more studies are performed<sup>10,11,22-24</sup>. This supports the need to promote the incorporation of validated patient reported outcomes in the evaluation of diseases and treatments if physicians are to achieve the most noblest aim of the profession: patient’s satisfaction and quality of life.

#### Acknowledgements

This work was partially supported by an unrestricted educational grant by Grunenthal Foundation, Portugal. The authors wish to thank all the clinicians who participated in this work: Hospital da Universidade de Coimbra – A. Malcata, J.A.P. Silva, J. Silva, L. Inês, M.J. Salvador, M.A. Oliveira, C. Ambrósio, C. Duarte, M. Coutinho, P. Abreu, and P. Machado; Hospital Conde de Bertiandos Ponte de Lima – D. Araújo, L. Costa, S. Alcino, and M. C. Afonso; Hospital Infante D. Pedro Aveiro – I. Cunha, and A. Barcelos; Centro Hospitalar das Caldas da Rainha – M. Cruz; Hospital Garcia de Orta: J. Canas da Silva, M. J. Santos, F. Godinho, A. Cordeiro, V. Tavares, P. Gonçalves, F. Vinagre, and S. Garcês; Hospital Egas Moniz Lisboa – J. Branco, A. Matos, B. Pimentão, F. Pimentel, P. Nero, M. Mateus, W. Castelão, P. Araújo, S. Falcão, L. Pinto, A. F. Mourão, and M. J. Correia; Hospital Militar Principal Lisboa – R. André and M. Parente; Hospital Santa Maria Lisboa – M. Costa; Hospital do Divino Espírito Santo Ponta Delgada – G. Figueiredo, L. Maurício, and M. T. Nóvoa; Private Practice – A. Faustino, J. R. Silva, J. A. P. Silva, A. Vilar, F. Saraiva, P. Coelho, J. C. Romeu, C. Vaz, A. Neto, J. E. Santo, and E. Simões.

#### Correspondence to

José António Pereira da Silva, MD, PhD, Professor of Rheumatology  
Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra  
3000-075 Coimbra  
E-mail: jdasilva@huc.min-saude.pt

#### References

1. Kwoh CK, O'Connor GT, Regan-Smith MG et al. Concordance between clinician and patient assessment of physical and mental health status. *J Rheumatol* 1992;19:1031-1037.
2. Tallon D, Chard J, Dieppe P. Exploring the priorities of patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Care Res* 2000;13:312-319.
3. Coenen M, Cieza A, Stamm TA, Amann E, Kollerits B, Stucki G. Validation of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Set for rheumatoid arthritis from the patient perspective using focus groups. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R84.
4. Heller JE, Shadick NA. Outcomes in rheumatoid arthritis: incorporating the patient perspective. *Curr*

- Opin Rheumatol 2007;19:101-105.
5. Kirwan J, Heiberg T, Hewlett S et al. Outcomes from the Patient Perspective Workshop at OMERACT 6. *J Rheumatol* 2003;30:868-872.
  6. Grol R, Wensing M, Mainz J et al. Patients' priorities with respect to general practice care: an international comparison. European Task Force on Patient Evaluations of General Practice (EUROPEP). *Fam Pract* 1999;16:4-11.
  7. Schattner A, Bronstein A, Jellin N. Information and shared decision-making are top patients' priorities. *BMC Health Serv Res* 2006;6:21.
  8. Kirwan JR, Ahlmen M, de Wit M et al. Progress since OMERACT 6 on including patient perspective in rheumatoid arthritis outcome assessment. *J Rheumatol* 2005;32(11):2246-2249.
  9. Sanderson T, Kirwan J. Patient-reported outcomes for arthritis: time to focus on personal life impact measures? *Arthritis Rheum* 2009;61:1-3.
  10. Guidance for industry: patient reported outcome measures. Use in medical product development to support labeling claims.: Food and Drug Administration, 2006.
  11. Fries JF, Krishnan E. What constitutes progress in assessing patient outcomes? *J Clin Epidemiol* 2009;62:779-780.
  12. Ahlmen M, Nordenskiöld U, Archenholtz B et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. A multicentre focus group interview study of Swedish rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:105-110.
  13. Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis Rheum* 2002;47:391-397.
  14. Schnittker J, Bhatt M. The role of income and race/ethnicity in experiences with medical care in the United States and United Kingdom. *Int J Health Serv* 2008;38:671-695.
  15. Crawley LM. Racial, cultural, and ethnic factors influencing end-of-life care. *J Palliat Med* 2005;8:S58-69.
  16. Schouten BC, Meeuwesen L, Tromp F, Harmsen HA. Cultural diversity in patient participation: the influence of patients' characteristics and doctors' communicative behaviour. *Patient Educ Couns* 2007;67:214-223.
  17. Severo M S, A S, Lopes, C, Barros, H. Reliability and validity in measuring physical and mental health construct of the Portuguese version of MOS SF-36. *Acta Med Port* 2006;19:281-288.
  18. Ferreira P. A Medição do Estado de Saúde: Criação da Versão Portuguesa do MOS SF-36. 1998.
  19. ten Klooster PM, Veehof MM, Taal E, van Riel PL, van de Laar MA. Changes in priorities for improvement in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1485-1490.
  20. Gossec L, Dougados M, Rincheval N et al. The elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1680-1685.
  21. Kwok CK, Ibrahim SA. Rheumatology patient and physician concordance with respect to important health and symptom status outcomes. *Arthritis Rheum* 2001;45:372-377.
  22. Chartier-Kastler E, Amar E, Chevallier D et al. Does management of erectile dysfunction after radical prostatectomy meet patients' expectations? Results of a national survey (REPAIR) by the French Urological Association. *J Sex Med* 2008;5:693-704.
  23. Varonen H, Sainio S. Patients' and physicians' views on the management of acute maxillary sinusitis. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:22-26.
  24. Hall JA, Stein TS, Roter DL, Rieser N. Inaccuracies in physicians' perceptions of their patients. *Med Care* 1999;37:1164-1168.

## VI Jornadas de Reumatologia e Medicina Familiar do Algarve

**Vilamoura, Portugal  
22 a 23 de Outubro 2010**

## MENSURAÇÃO DE PREFERÊNCIAS EM SAÚDE: UMA COMPARAÇÃO DO SF-6D BRASIL COM DERIVAÇÕES DO SF-36, EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Alessandro Gonçalves Campolina\*, Adriana Bruscato Bortoluzzo\*\*, Marcos Bosi Ferraz\*, Rozana Mesquita Ciconelli\*

### Resumo

**Objetivo:** Comparar as medidas de preferência derivadas do SF-36, por diferentes métodos, com medidas de preferência obtidas a partir da versão brasileira do questionário Short-Form 6 Dimensions - Brasil (SF-6D Brasil). **Métodos:** Estudo observacional e transversal. Foram aplicados os instrumentos de avaliação de qualidade de vida: HAQ, SF-36 e SF-6D. Foram obtidas medidas de preferência derivadas do SF-36 conforme os algoritmos desenvolvidos por Fryback, Nichol, Lundberg e Shmueli. Estatísticas descritivas e coeficientes de correlação foram usados para a análise dos resultados. **Resultados:** Foram avaliados 200 pacientes portadores de artrite reumatóide. O SF-6D e as preferências derivadas a partir do SF-36 apresentaram correlações significativas entre si, com coeficientes de Pearson variando de 0,69 a 0,92 ( $p < 0,01$ ). **Conclusão:** O SF-6D e os diferentes métodos de derivação de preferência a partir do SF-36 apresentam correlações moderadas a fortes entre si. Tanto a aplicação do questionário SF-36, como a do questionário SF-6D Brasil, podem ser fontes importantes de medidas de preferência para a aplicação em análises econômicas em saúde, no contexto brasileiro.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatóide; SF-36; SF-6D; Utilidade; Qualidade de Vida.

### Abstract

**Objective:** To compare the preference measures derived from the SF-36 by different methods, with preference measures derived from the Brazilian

version of the Short Form-6 Dimensions - Brazil (SF-6D Brazil). **Methods:** Observational cross-sectional study. Quality of life measures were applied: HAQ, SF-36 and SF-6D. We obtained preference measures derived from the SF-36 in accordance to the algorithms developed by Fryback, Nichol, Lundberg and Shmueli. Descriptive statistics and correlation coefficients were used to analyze the results. **Results:** We studied 200 patients with rheumatoid arthritis. The SF-6D and preferences derived from the SF-36 showed significant correlations with each other, with Pearson coefficients varying from 0.69 to 0.92 ( $p < 0.01$ ). **Conclusion:** The SF-6D and the different methods of preference derivation from the SF-36 showed moderate to strong correlations between them. Both application of the SF-36, as the SF-6D, may be important sources of preference measures for the implementation of economic analysis in health.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; SF-36; SF-6D; Utility; Quality of Life.

### Introdução

Recentemente, as análises de decisão em saúde e as análises econômicas têm empregado amplamente os anos de vida ajustados por qualidade (QALYs) como desfecho clínico e como medida de benefício, capaz de integrar quantidade e qualidade de vida<sup>1</sup>.

O conceito do indicador QALYs foi desenvolvido na década de 70 a partir dos estudos pioneiros de Torrance, no Canadá, e Kaplan e colaboradores, nos Estados Unidos. A vantagem da utilização deste indicador de saúde é que ele permite simultaneamente capturar ganhos com a redução da morbidade (ganhos em qualidade) e ganhos com a redução da mortalidade (ganhos em quantidade), integrando-os em uma única medida; ao mesmo

\*Disciplina de Reumatologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Brasil

\*\*Inspêr – Instituto de Ensino e Pesquisa, São Paulo, Brasil

tempo em que permite somar benefícios obtidos por intervenções distintas, em diferentes condições de saúde<sup>2</sup>.

O modelo QALYs é o mais amplamente empregado para a avaliação de desfechos em análises econômicas de cuidados de saúde por ser intuitivo, prático e de fácil compreensão para clínicos e tomadores de decisão. A construção desta medida só é possível, entretanto, pelo fato de que qualidade de vida pode ser quantificada aplicando o conceito de utilidade, com base na teoria da decisão sob incerteza publicada em 1944 por John von Neumann e Oscar Morgenstern, a partir da qual, se entende que indivíduos têm preferências por diferentes estados de saúde<sup>3</sup>.

Nos últimos anos, vários autores têm procurado meios para construir QALYs a partir de preferências extraídas do instrumento genérico de qualidade de vida «Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey» (SF-36), por ser este um questionário amplamente avaliado, aplicado em mais de 200 doenças e traduzido em 40 países<sup>4</sup>.

Até o presente, seis publicações, com oito algoritmos diferentes, têm detalhado métodos para derivar utilidades do SF-36<sup>1,5-9</sup>. A crescente aplicação das medidas de preferência e do modelo QALYs para a análise econômica do impacto de novas drogas faz com que o aperfeiçoamento destas técnicas de mensuração seja fundamental.

## Objectivos

O presente estudo tem por objetivo comparar as medidas de preferência derivadas do SF-36, por diferentes métodos, com medidas de preferência obtidas a partir da versão brasileira do questionário Short-Form 6 Dimensions – Brasil (SF-6D Brasil).

## Material e Métodos

### Participantes

A amostra foi selecionada no ambulatório de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), de Abril de 2005 a Abril de 2006.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide, conforme os critérios do Colégio Americano de Reumatologia – ACR<sup>10</sup>, com idade maior que 18 anos e menor ou igual a 65 anos, em acompanhamento no serviço, que concordaram em colaborar com o estudo e assinar o termo

de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp. Esta população foi escolhida por ser a mesma avaliada previamente para a tradução, adaptação cultural e validação do questionário SF-36 para o Brasil.

Foram excluídos pacientes que apresentam outras doenças reumáticas associadas, doenças psiquiátricas ou fibromialgia diagnosticadas e/ou na vigência de tratamento para estas condições. Pacientes com déficit cognitivo grave que impossibilitem a compreensão dos instrumentos de pesquisa, também foram excluídos.

### Instrumentos de Avaliação

#### *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)*

O SF-36 é um questionário genérico de qualidade de vida formado por 36 itens (questões), englobados em 8 domínios e sumarizados em um componente físico e um componente mental. A pontuação para cada um dos 8 domínios varia de 0 (pior estado de saúde) a 100 (melhor estado de saúde). A versão brasileira do questionário já encontra-se disponível na literatura científica e foi utilizada para este estudo<sup>11</sup>.

#### *O Short-Form 6 Dimensions (SF-6D)*

O SF-6D é um questionário estruturado em 6 domínios (capacidade funcional, limitação global, aspectos sociais, dor, saúde mental e vitalidade); com itens extraídos do SF-36, com escore que varia da 0 a 1 (0 = pior estado de saúde); capaz de descrever 18.000 estados de saúde diferentes, permitindo a obtenção de medidas de preferência em saúde. Este questionário foi desenvolvido a partir de duas técnicas para a mensuração direta de preferências: a escala visual analógica (EVA) e o standard gamble (SG), em duas versões publicadas em 1998 e 2002. A versão brasileira do questionário SF-6D, baseada no modelo de 1998, já se encontra disponível na literatura científica, com validação realizada nesta mesma amostra<sup>12</sup>. Assim, neste estudo optamos por trabalhar com a segunda versão do questionário, apresentando sua tradução para o contexto brasileiro em anexo (SF-6D Brasil).

A partir da aplicação do SF-36, pode-se também obter o escore único do SF-6D, já que seus itens foram extraídos daquele questionário, conforme os modelos de 1998 e 2002 de Brazier e colaboradores<sup>5,6</sup>.

#### *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*

O *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) é um ins-



trumento específico de qualidade de vida desenvolvido para permitir a avaliação de estados de saúde em ensaios terapêuticos envolvendo pacientes com artrite reumatóide<sup>13</sup>. A escala possui um total de 20 itens, agrupados em 8 categorias, com duas ou três questões, de acordo com as atividades de vida diária a que se referem. O escore para cada categoria varia de 0, atribuído para a ausência de dificuldade, a 3, para a incapacidade de realizar determinada atividade. A partir dos escores das categorias obtém-se o escore final do instrumento que também varia de 0 a 3.

### **Derivação de Preferências do SF-36**

As medidas de preferência foram derivadas a partir do SF-36 conforme quatro publicações, que têm detalhado algoritmos diferentes para a derivação de preferências.

Fryback e colaboradores predizem escores do questionário para a mensuração de preferências Quality of Well-Being (QWB) a partir dos domínios do SF-36, através de técnicas de regressão linear múltipla. A equação final obtida contou com a participação de seis variáveis, obtidas de 5 domínios do SF-36, capazes de prever 57% da variação do QWB<sup>8</sup>.

Shmueli utilizou-se de um modelo de regressão linear múltipla, tratando os oito domínios do SF-36 como variáveis independentes e as preferências (medidas pela técnica de escala visual analógica) como variável resposta<sup>7</sup>.

Lundberg e colaboradores utilizaram a análise de regressão linear e estimaram preferências medidas pelas técnicas de escala visual analógica (EVA) e time trade-off (TTO), a partir de questões do SF-36. Neste estudo os itens do questionário Short Form – 12 (SF-12) foram utilizados por reproduzir os 8 domínios do SF-36 em estudos de grande amostragem. A idade, o sexo e 11 itens do SF-12 foram incluídos no modelo de regressão múltipla para a estimativa dos valores de EVA e TTO<sup>9</sup>.

Nichol e colaboradores utilizaram-se de um modelo de regressão linear, empregando escores do questionário para mensuração de preferência Health Utilities Index Mark 2 (HUI2) para estruturar uma equação preditiva, contendo os oito domínios do SF-36<sup>1</sup>.

### **Análise Estatística**

O foco da análise é a comparação das medidas derivadas do SF-36, pelos 4 algoritmos descritos, com a medida de preferência obtida com o questionário SF-6D Brasil.

As análises foram realizadas através do pacote estatístico SPSS® Versão 11.0 para Windows®. Estatísticas descritivas foram empregadas para a caracterização da amostra, a partir da avaliação clínica e sócio-demográfica da amostra. As correlações entre as preferências derivadas do SF-36 e as obtidas pelo SF-6D foram determinadas utilizando o coeficiente de correlação de Pearson. Para este estudo, adotamos  $p < 0,05$  (alfa = 5%) para valores estatisticamente significativos.

## **Resultados**

Foram avaliados 200 pacientes que preenchiam os critérios da ACR para artrite reumatóide e que concordaram em participar do estudo. Dos 200 indivíduos avaliados, 200 completaram o SF-36 e o SF-6D, e 199 completaram o HAQ.

A idade média dos participantes foi de 49,22 anos (DP = 10,0), sendo 78,0% deles, pertencentes ao sexo feminino. A maior parte dos indivíduos referia apresentar cor de pele branca (41,0%) e parca (56,5%). A maioria era casada (56,5%) e inativa no mercado de trabalho (62,0%). A média da escolaridade foi de 6,38 anos (DP = 4,1); a média da renda *per capita* familiar foi de 366,88 reais (DP = 367,6) e a média do número de habitantes por domicílio foi de 3,80 habitantes (DP = 1,8).

O tempo médio de doença foi de 11,16 anos (DP = 8,4), sendo que a maior parte dos participantes pertenciam às classes funcionais mais leves da doença (I e II, 33,0% e 38,5%, respectivamente) e apresentavam um HAQ médio de 1,02. Setenta e quatro e meio por cento dos indivíduos não apresentavam manifestações extra-articulares e 73,0% apresentavam deformidades articulares. No momento da avaliação, a média do número de articulações dolorosas foi de 5,56 e o de articulações edemaciadas foi de 7,35. A auto-avaliação de dor e de estado geral pela EVA teve uma média de 41,42 mm (DP = 25,1) e 67,30 mm (DP = 20,7), respectivamente, onde 100mm = dor intensa ou melhor estado de saúde.

A Tabela I apresenta a média dos domínios e componentes sumários obtidos a partir do SF-36.

A Tabela II apresenta as médias obtidas para as medidas de preferência obtidas a partir do SF-6D e pelos algoritmos de derivação, a partir do SF-36.

A Tabela III revela correlações significativas ( $p < 0,01$ ) entre os algoritmos de derivação de preferências a partir do SF-36 e o SF-6D, com coeficientes de correlação variando de 0,69 a 0,92.

**Tabela I. Média dos domínios e sumários do SF-36 de 200 pacientes com artrite reumatóide**

	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Domínio <sup>1</sup>				
Capacidade funcional	47,97	25,6	0,00	100,00
Limitação por aspectos físicos	43,62	43,5	0,00	100,00
Dor	51,28	22,8	0,00	100,00
Estado geral de saúde	52,03	17,2	5,00	92,00
Vitalidade	55,00	19,9	5,00	100,00
Limitação por aspectos sociais	71,46	25,9	13,00	100,00
Limitação por aspectos emocionais	61,33	44,4	0,00	100,00
Saúde mental	63,74	20,4	12,00	100,00
Sumário <sup>2</sup>				
Físico	36,20	11,1	14,27	61,82
Mental	48,12	9,7	21,15	68,04

<sup>1</sup> 0= pior estado de saúde e 100 = melhor estado de saúde

<sup>2</sup> média da população americana = 50, DP = 10

**Tabela II. Média das medidas de preferência por estados de saúde dos pacientes com artrite reumatóide**

<b>Medida de preferência</b>	<b>n</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
SF-6D <sup>1</sup>	200	0,81	0,1	0,41	0,99
Shmueli EVA <sup>2</sup>	200	0,55	0,1	0,27	0,82
Lundberg EVA <sup>3</sup>	200	0,66	0,1	0,41	0,93
Lundberg TTO <sup>3</sup>	200	0,77	0,1	0,60	0,96
Nichol HUI2 <sup>4</sup>	200	0,70	0,1	0,43	1,00
Fryback QWB <sup>5</sup>	200	0,62	0,1	0,51	0,81

<sup>1</sup> Brazier J et al. J Health Econ 2002; 21: 271-292.

<sup>2</sup> Shmueli A. Med Decis Making 1999; 19: 122-127.

<sup>3</sup> Lundberg L et al. Med Decis Making 1999; 19: 128-140.

<sup>4</sup> Nichol MB et al. Med Decis Making 2001; 21: 105 -112.

<sup>5</sup> Fryback DG et al. Med Decis Making 1997; 17: 1-9.

## Discussão

Com o número crescente de análises econômicas publicadas na literatura científica, sem dúvida, o aprimoramento das ferramentas de medida tem sido objeto de especial interesse, inclusive no que se refere à praticidade de aplicação.

Os métodos classicamente empregados para a mensuração de preferências têm empregado técnicas trabalhosas e de difícil compreensão por parte dos pacientes, como a escala visual analógica, o *time trade-off* e o *standard gamble*. Estas técnicas têm tido sua aplicação questionada em populações com baixa escolaridade ou comprometimento cognitivo, em função dos vieses que podem produzir. Lenert e Kaplan chamam a atenção para o fato de que a habilidade cognitiva, a aversão ao risco e as

habilidades numéricas podem afetar a mensuração pelo SG, efeito conhecido como variação irrelevante de construto<sup>14</sup>. Mesmo assim, estas ferramentas têm sido consideradas como as mais adequadas para as análises de custo-utilidade, em função de serem teoricamente mais fundamentadas.

Ao longo dos anos os sistemas multi-atributos, baseados em questionários, tiveram um papel importante na disseminação da aplicação das medidas de preferência, por tornarem mais práticos os processos de avaliação e por sofrerem menos influência do estado cognitivo e das condições sócio-econômicas dos indivíduos avaliados<sup>15</sup>.

Especificamente em relação à derivação de medidas de preferência a partir do SF-36, as informações disponíveis na literatura têm-se revelado inconclusivas. Primeiramente, os 8 algoritmos exis-

**Tabela III. Correlação entre as medidas de preferência derivadas do SF-36, por diferentes equações, em 200 pacientes com artrite reumatóide**

	SF-6D	Shmueli	Nichol	Fryback	Lundberg EVA	Lundberg TTO
SF-6D <sup>1</sup>	1,00					
Shmueli <sup>2</sup>	0,75**	1,00				
Nichol <sup>3</sup>	0,84**	0,92**	1,00			
Fryback <sup>4</sup>	0,82**	0,88**	0,75**	1,00		
Lundberg EVA <sup>5</sup>	0,72**	0,89**	0,84**	0,86**	1,00	
Lundberg TTO <sup>5</sup>	0,78**	0,78**	0,69**	0,82**	0,88**	1,00

\*\*p < 0,01

<sup>1</sup> Brazier J et al. *J Health Econ* 2002; 21: 271-292.

<sup>2</sup> Shmueli A. *Med Decis Making* 1999; 19: 122-127.

<sup>3</sup> Nichol MB et al. *Med Decis Making* 2001; 21: 105 -112.

<sup>4</sup> Fryback DG et al. *Med Decis Making* 1997; 17: 1-9.

<sup>5</sup> Lundberg L et al. *Med Decis Making* 1999; 19: 128-140.

tentes derivam diferentes medidas de preferência e foram obtidos por procedimentos metodológicos distintos e em populações diversas. Os métodos desenvolvidos por Brazier em 1998 e 2002 derivam medidas diretas de preferência (EVA e SG), foram obtidos a partir de valorações de cenários hipotéticos construídos a partir do SF-36 em uma amostra da população inglesa<sup>5,6</sup>, passando a constituir o questionário SF-6D. O método desenvolvido por Nichol deriva uma medida indireta de preferência (HUI2), que originalmente foi construído a partir de utilidades mensuradas com a técnica de SG, em uma população norte-americana que realizou a valoração do seu próprio estado de saúde<sup>1</sup>. O método desenvolvido por Shmueli estimou medidas de EVA em uma população israelense, também não empregando cenários hipotéticos<sup>7</sup>. Já Fryback, estimou medidas indiretas de preferência (QWB) em uma amostra da população norte-americana, também empregando auto-avaliação de estados de saúde<sup>8</sup>. E por fim Lundberg, em uma amostra da população sueca, estimou medidas de EVA e TTO, usando procedimentos parecidos com os de Fryback<sup>9</sup>. Assim, como a literatura aponta diferenças entre preferências obtidas por diferentes métodos, a princípio já se espera que os algoritmos apresentem comportamento distintos, exibindo resultados diferentes<sup>16</sup>.

A medida que estima o SG (SF-6D), revelou os valores mais altos, as medidas que estimam EVA (Shmueli e Lundberg EVA) revelaram os valores mais baixos, com os demais métodos gerando valores intermediários. Apesar das diferenças geradas, que podem prejudicar a comparação de estu-

dos que utilizem métodos diferentes, os algoritmos avaliados apresentaram correlações de moderada a forte entre si, o que a princípio sugere que estejam medindo o mesmo construto.

De uma maneira geral, os métodos apresentaram comportamentos muito semelhantes quando comparados entre si. Entretanto, as diferenças apresentadas dificultam a comparação de estudos que empregam ferramentas de mensuração distintas e mesmo desencorajam abordagens de tomada de decisão baseadas em League Tables<sup>16</sup>. Em revisão sobre as diferentes abordagens para a mensuração de preferência, Torrance, Furlong e Feeny chamam atenção para este fato, aconselhando a utilização de medidas diretas de preferência (em especial o SG) em estudos de análise de decisão, reservando as abordagens baseadas em questionários para estudos do tipo custo por QALYs<sup>15</sup>.

Apesar de não ser possível precisar um melhor desempenho de um ou outro método para a derivação de preferências, algumas características dos algoritmos de derivação podem ser ressaltadas para facilitar a opção por um destes métodos em futuros estudos. Dos algoritmos existentes, apenas os de Nichol, Fryback e Shmueli permitem trabalhar com dados secundários, convertendo os escores dos domínios do SF-36 de estudos realizados previamente em medidas de preferência, mesmo se os 36 itens do instrumento não estiverem disponíveis. Estes algoritmos podem, assim, ter papel importante em modelagens e meta-análises. Os únicos métodos que estimam medidas diretas de preferência são os de Brazier (SF-6D), Shmueli e Lundberg, os demais derivam medidas indiretas.

O método de Brazier é o único que estima o SG, mas também é o único que utiliza cenários hipotéticos na valoração, ou seja, os indivíduos avaliados não avaliam seus próprios estados de saúde. A literatura destaca uma tendência à obtenção de valores mais altos, quando se utiliza cenários hipotéticos, conforme também observamos em nosso estudo<sup>17</sup>. Por outro lado, o Painel de Custo-Efetividade em Saúde e Medicina tem defendido a utilização de valores obtidos na comunidade, e não em pacientes, na realização de análises econômicas<sup>18</sup>. A amplitude das escalas oferecidas pelos métodos também é diferente, o que pode implicar em efeitos teto ou solo, em especial nas estimativas do QWB, que tem apresentado desempenho limitante em indivíduos gravemente enfermos ou com mínimo comprometimento de saúde. O método de Brazier tem sido mais usado em estudos mais recentes, em especial a versão de 2002, o que pode no futuro contribuir para uma melhor avaliação da validade de construto do SF-6D.

Algumas limitações deste estudo devem ser destacadas. Em primeiro lugar, a amostra selecionada a partir de um centro de referência pode não ser uma boa representação do universo de pacientes com artrite reumatóide. Em segundo lugar, neste estudo não avaliamos a responsividade dos algoritmos às mudanças no quadro clínico da doença ao longo do tempo. Entretanto, o estudo de Kaplan e colaboradores revelou boa responsividade dos algoritmos de Fryback, Nichol e Brazier<sup>19</sup>.

## Conclusões

Os diferentes métodos de derivação de preferência a partir do SF-36 apresentam correlações moderadas a fortes com as preferências medidas com o SF-6D. Este comportamento sugere que tanto a aplicação do questionário SF-36, como a do questionário SF-6D Brasil, podem ser fontes importantes de medidas de preferência para a aplicação em análises econômicas em saúde, no contexto brasileiro.

### Correspondência para

Alessandro Gonçalves Campolina  
R. Cincinato Braga 463 / 21 São Paulo –SP Brazil  
Cep 01333-011  
Tel: 55 11 82636376 / Fax 55 11 5579 6665  
E-mail: alecampolina@gmail.com

### Referências

1. Nichol MB, Sengupta N, Globe DR. Evaluating qua-

lity-adjusted life years: estimation of the health utility index (HUI2) from the SF-36. *Med Decis Making* 2001; 21: 105-12.

2. Torrance GW. Designing and Conducting Cost-Utility Analyses. In: Spilker B, editor. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia(USA): Lippincott-Raven Publishers; 1996: 1105-1111.
3. Torrance GW, Feeny D H. Utilities and Quality-Adjusted Life Years. *Intl J of Technology Assessment in Health Care* 1989; 5: 559-575.
4. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
5. Brazier J, Usherwood T, Harper R et al. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51: 1115-1128.
6. Brazier JB, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002; 21: 271-292.
7. Shmueli A. Subjective health status and health values in the general population. *Med Decis Making* 2001; 21: 105-112.
8. Fryback DG, Lawrence WF, Martin PA et al. Predicting Quality of Well-Being scores from the SF-36: results from the Beaver Dam Health Outcomes Study. *Med Decis Making* 1997; 17:1-9.
9. Lundberg L, Johannesson M, Isacson DG et al. The relationship between health-state utilities and the SF-12 in a general population. *Med Decis Making* 1999; 19: 128-140.
10. 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.
11. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Revista Brasileira de Reumatologia* 1999; 39: 143-150.
12. Gonçalves Campolina A, Bruscatto Bortoluzzo A, Bosi Ferraz M, Mesquita Ciconelli R. Validity of the SF-6D index in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:237-245.
13. Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathey MA et al. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire functional disability index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1480-1488.
14. Lenert L, Kaplan RM. Validity and Interpretation of preference-based measures of health-related quality of life. *Med Care* 2000; 28: 138-150.
15. Torrance GW, Furlong W, Feeny D. Health utility estimation. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2002; 2: 99-108.
16. Kopec JA, Willison KD. A comparative review of four preference-weighted measures of health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 317-325.
17. De Wit GA, Busschbach JJ, De Charro FT. Sensitivity and perspective in the valuation of a health status: whose values count? *Health Econ* 2000; 9: 109-126.

18. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR et al. Recommendations of the Panel of Cost-Effectiveness in Health and Medicine. JAMA 1996; 276: 1253-1258.

19. Kaplan RM, Groessler EJ, Sengupta N et al. Comparison of Measure Utility Scores and Imputed Scores From the SF-36 in Patients With Rheumatoid Arthritis. Med Care 2005; 43: 79-87.

## ANEXO

### SF-6D ADAPTADO PARA LINGUA PORTUGUESA - BRASIL (SF-6D BRASIL)

**Instruções:** Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quanto você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Por favor, marque para cada questão o item que mais se aproxima da maneira como vocês se sente. Se estiver em dúvida de como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

#### Capacidade Funcional

1. Sua saúde não dificulta que você faça atividades vigorosas
2. Sua saúde dificulta um pouco que você faça atividades vigorosas
3. Sua saúde dificulta um pouco que você faça atividades moderadas
4. Sua saúde dificulta muito que você faça atividades moderadas
5. Sua saúde dificulta um pouco para você tomar banho ou vestir-se
6. Sua saúde dificulta muito para você tomar banho ou vestir-se

#### Limitação Global

1. Você não teve problemas com o seu trabalho ou alguma outra atividade diária regular como consequência de sua saúde física ou algum problema emocional
2. Você esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades como consequência de sua saúde física
3. Você realizou menos tarefas do que você gostaria como consequência de algum problema emocional
4. Você esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades como consequência de sua saúde física e realizou menos tarefas do que você gostaria como consequência de algum problema emocional

#### Aspectos Sociais

1. Sua saúde física ou problemas emocionais não interferiram com as suas atividades sociais em nenhuma parte do tempo
2. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais em uma pequena parte do tempo
3. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais em alguma parte do tempo

4. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais na maior parte do tempo
5. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais todo o tempo

#### Dor

1. Você não teve nenhuma dor no corpo
2. Você teve dor, mas a dor não interferiu de maneira alguma com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
3. Você teve dor que interferiu um pouco com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
4. Você teve dor que interferiu moderadamente com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
5. Você teve dor que interferiu bastante com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
6. Você teve dor que interferiu extremamente com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)

#### Saúde Mental

1. Você nunca tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida
2. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida em uma pequena parte do tempo
3. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida em alguma parte do tempo
4. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida na maior parte do tempo
5. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida todo o tempo

#### Vitalidade

1. Você tem se sentido com muita energia todo o tempo
2. Você tem se sentido com muita energia na maior parte do tempo
3. Você tem se sentido com muita energia em alguma parte do tempo
4. Você tem se sentido com muita energia em uma pequena parte do tempo
5. Você tem se sentido com muita energia nunca

## DEVELOPMENT AND USE OF TOUCH-SCREEN COMPUTER-ASSISTED SELF INTERVIEWING IN PORTUGUESE PATIENTS WITH CHRONIC IMMUNE DISEASES: EVALUATION OF AN ELECTRONIC VERSION OF SF-36V2

Claudia Ribeiro\*, Luis Moreira\*\*, Augusta Silveira\*\*\*, Isabel Silva\*\*\*\*, Juan Gestal\*\*\*\*\*, Carlos Vasconcelos\*\*\*\*\*

### Abstract

**Aim:** The major purpose of this study was to evaluate alternative automated methods of collecting data on health related quality of life (HR-QoL). In order to achieve this, we developed a study with the following objectives: (1) to evaluate the feasibility of electronic version in patients with different chronic pathologies of the immune system using Short Form 36version2 (SF-36v2), (2) to evaluate the construct validity of SF-36v2 using the electronic data capture, and (3) to compare electronic version questionnaires with paper questionnaires in terms of patients' acceptance, data quality, and reliability.

**Methods:** Out-patients with chronic immune diseases (HIV infection, lupus, scleroderma, rheumatoid arthritis, Behçet and Sjögren), were randomly selected to completed electronic and paper SF-36v2 ( $n=50$ ) before consultation in Clinical Immunology Unit, in Hospital Santo António-Centro Hospitalar do Porto (CI-HGSA).

**Results:** There were very high correlations in SF-36v2 responses ( $p < .001$ ) between the paper and electronic forms. Internal reliability coefficients (Cronbach's  $\alpha$ ) showed good internal consistency for all reported responses in either, computer and paper. There were no missing data in electronic version or paper. About 84% of the patients prefer to

use the computer version in future.

**Conclusion:** The electronic HR-QoL assessment is technically possible and it can provide reliable and valid clinically significant information which can either be used in routine care appointments.

**Keywords:** SF-36v2; Electronic Data Capture; Quality of Life; Immune Chronic Diseases.

### Introduction

Chronic dysfunction of the immune system, like immunodeficiency and pathogenic autoimmunity can affect multiple organ systems and lead to increased mortality. However, with more effective treatment<sup>1,2</sup>, chronic long-term morbidity and relapse are now the most significant aspects of such diseases. Improved survival with continuing morbidity highlights the need for accurate assessment of patients suffering from these diseases and their response to therapy<sup>3</sup>.

Systematic health related quality of life (HR-QOL) assessment might facilitate patient management<sup>4,5</sup>, detection of health problems<sup>6,7</sup> and communication between patients and physicians<sup>8</sup> without prolonging encounters. Nevertheless, patients' HR-QOL has rarely been systematically monitored on a regular basis, because there are several requirements to be achieved to optimally utilize this procedure in routine medical care: (1) data should be collected completely and accurately with little effort<sup>9</sup>; (2) data scoring and comparisons to previously collected information should be automated and take place during the office visit<sup>10</sup>; (3) results should be presented in a user-friendly format, for patients and physicians be able to easily understand and discuss them<sup>11</sup>; (4) results should be assigned to the respective electronic patient record<sup>12</sup> to allow easily monitoring and follow-up over time.

\*Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto, Faculdade de Medicina Santiago de Compostela, Universidade Católica Portuguesa

\*\*Instituto Piaget

\*\*\*Universidade Fernando Pessoa e Instituto Ciências Abel Salazar

\*\*\*\*Universidade Fernando Pessoa

\*\*\*\*\*Cátedra y Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Santiago de Compostela, Espanha

\*\*\*\*\*Unidade de Imunologia Clínica, Hospital Santo António – Centro Hospitalar do Porto e UMIB, Instituto Biomedicas Abel Salazar, Porto

Successful evaluation of disease status relies upon efficient information collection and management and the immediate availability of results. With continual improvement in technology, the development and implementation of electronic information systems aimed at addressing clinical problems is desirable and is becoming more common<sup>11,13</sup>.

Thorough plotting of all procedures concerning complex interventions (such as the implementation of electronic questionnaires into routine care) is recommended before their effect can be studied within larger representative studies<sup>14</sup>.

The aim of our study is to implement a tool for electronic HR-QOL assessment and evaluation, comparatively, the original paper methods and newly developed simple electronic system for SF-36v2 data capture, in the population of patients with disorders of the immune system followed in ambulatory CI-HGSA.

## Methods

### Procedure

The survey was conducted from May 2009 to July 2009. The sample under study was selected by convenience. During medical consultation, all patients followed in this service were approached and invited to participate in this research. The patients were informed of our intention to conduct the study and what it entailed, including the need to use a computer. All patients invited, have agreed to participate. Patient's written informed consent was obtained either for the electronic assessment and paper version. Each patient was asked either to complete the computerized version before and the paper version after their clinical consultation.

### Study Population and Recruitment

#### Patients

The project enrolled 50 participants of both gender and was developed in the ambulatory CI-HGSA. This unit is dedicated to treatment of patients with diagnosis of immune system diseases, like systemic autoimmune diseases and primary and secondary (HIV) immunodeficiency's. As a criterion for inclusion of patients it was considered the diagnosis: infection with HIV or autoimmune disease.

A total of 50 participants completed version pa-

per and digital form, 35 women and 15 men, with a mean age of 45.2 years with a SD = 15.3. Regarding the marital status, 48.0% ( $n = 24$ ) the individuals are married, 28.0% ( $n = 14$ ) are single 6.0% ( $n = 3$ ) are widow and 18.0% ( $n = 9$ ) have other marital status. About 13.0% ( $n = 26$ ) of the individuals are employed and 46% ( $n = 23$ ) (had less than five years of schooling. According to the diagnosis, 74% ( $n = 37$ ) had autoimmune disease (24% of individuals have lupus, 6% have scleroderma, 34% have rheumatoid arthritis, 6% have Behçet, 4.0% have Sjögren) and 26% ( $n = 13$ ) was infected by HIV. The mean disease duration is 7.0 years with a SD = 6.9 and the mean follow-up is 6.8 years with a SD=5.8. (Table I summarizes the main characteristics of the sample studied).

**Table I. Sample characteristics according to demographic, socioeconomic and clinical variables ( $n = 50$ )**

Characteristics	n	%
Gender		
Male	15	30
Female	35	70
Marital Status		
Married	24	48
Single	14	28
Widow	3	6
Other	9	18
Education years		
0-4	27	54
5-12	15	30
>12	8	16
Diagnosis		
Rheumatoid arthritis	17	34
Behçet	3	6
HIV	13	26
Lupus	12	24
Scleroderma	3	6
Sjögren	2	4
Employment Status		
Employed	13	26
Student	10	20
Retired	13	26
Unemployed	14	28
Age: X (SD)	45.2 (15.3)	–
Disease Duration: X (SD)	7.0 (6.9)	–
Follow Up Disease: X (SD)	6.8 (5.8)	–

X – Mean; SD – Standard Deviation

## Instruments and Technical Procedures

### QOL instruments

SF-36v2 was originally designed as a generic indicator of health status for use in population surveys and evaluative studies of health policy, and more recently, is being used to complement disease-specific measures in clinical trials<sup>15</sup>. HR-QOL refers to functioning and well-being in physical, mental and social dimensions of life.

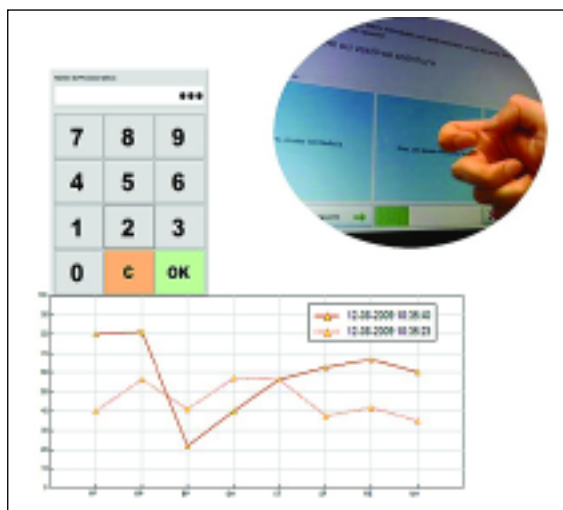
The SF-36 is the most frequently used multi-item HR-QOL instrument<sup>16,17</sup>. The SF-36 is composed of 8 multi-item scales (35 items) assessing physical function (10 items), role limitations due to physical health problems (4 items), bodily pain (2 items), general health (5 items), vitality (4 items), social function (2 items), role limitations due to emotional problems (3 items), emotional well-being (5 items)<sup>16</sup> and one single item dimension on health transition. This item, which asks about health change, is not included in the scale or summary scores. These eight scales can be aggregated into two summary measures: the Physical (bodily pain, general health, physical function and physical problems) and Mental (vitality, social function, mental health and emotional problems) Component Summary scores<sup>18</sup>. Both components were obtained from factor analysis of components key after the data has been subjected to orthogonal rotations<sup>18</sup>.

Studies have suggested that electronic data-capture methods were preferred over traditional paper-and-pen methods by volunteers and patients<sup>19,20</sup>. Surveys conducted in patients with chronic diseases reported that the interactive computer programs were well accepted by the patients and provided reliable information<sup>21,22</sup>.

### Design of touch-screen questionnaire

The electronic interface was designed using a simple computer interface of an Access 97 form programmed with Visual Basic for Applications (Microsoft), the data being collected in underlying tables. The questions posed on the computer screen were phrased exactly the same way as those in the paper questionnaire and were presented in the same style (with the same words underlined and the same punctuation). The design of the interface (Figure 1) was such that the text was presented in large, easily read type and the buttons were large and easily navigable.

A computerized version of the SF-36v2 test was developed and a touch screen computer was set up



**Figure 1.** Screen showing graphical user interface for an electronic version.

in a relatively undisturbed area of the outpatient department. Questions were presented individually on the screen, and respondents entered their answers by touching the corresponding buttons on the screen. Questions were presented with the same instructions and in the same response as the originals. It was not possible to move on the next question without completing the previous one, but it was possible to go back and change previous responses. As this study involved a change to the normal routine of SF-36v2 data collection in Clinical Immunology Unit, we used unique identifiers for the patient. All patients invited to participate agreed to do so. Each patient was asked either to complete the computerized and paper version (or vice versa) before their clinical consultation. The median time between the two administrations was 1 hour. Each patient was assessed individually in a private room of the main patient reception area, thus maintaining patient confidentiality throughout the study and also reducing disruption to the normal functions of the clinic. The study initiated after obtaining Institutional Ethics Committee approval.

### Analyses

#### RELIABILITY

We compared the answers reported on the paper form *vs* the electronic version using split-half. The internal reliability of the SF-36v2 scales scores was measured using Cronbach's alpha coefficient. A Cronbach's alpha value of .70 or higher was gene-



rally considered to be satisfactory to demonstrate internal consistency<sup>23</sup>.

**PATIENT'S PREFERENCE**

Patient's preferences for the two versions of SF-36v2 were recorded. This included their opinions on the ease of use and clarity of the layout. We asked the patients which system they prefer to use and which one they would like to see adopted for future use.

**RESULTS**

**Paper and Stencil VS Digital Data Analysis**

**RELIABILITY**

Internal consistency coefficients (Cronbach's  $\alpha$  and split-half reliability) showed that all reported responses had good to excellent internal consistency for both the digital and the paper form, which were very similar to those reported for each SF-36 dimension. Cronbach's  $\alpha$  ranged from .627 to .954 (paper and pencil version) and .647 to .939 (digital version). The split-half reliability coefficient ranged .627 to .956 (paper and pencil version) to .647 to .950 (digital version) (Table II).

**VALIDITY**

**1. Factor Analysis**

Eight factors were created with a cumulative variance proportion of 76.345% to paper and pencil version, and 74.733% to digital version. The dimensions were in accordance with the theoretical construction of SF-36v2.

**2. Convergent validity**

Spearman correlation analysis showed that the correlations between the dimensions and items inside were higher than those between the dimensions and items outside (Table II).

**Test-retest reliability Digital and paper Data Analysis**

The responses given to any on the facets of the SF-36v2 by all patients when they used the electronic system or the standard paper questionnaires are related. Correlations ranged from  $r = .711$  (VT) to  $r = .892$  (MH) for the whole patient group (Table III). These were all highly significant ( $p < .001$ ).

**PATIENT PREFERENCE**

Of the 50 patients tested on the computer, all were

Table II. Paper and pencil data vs digital data: Reliability and Validity Analysis (n=50)

Dimension	Item Amount	RELIABILITY		CORRELATION			
		Paper and pencil data		Paper and pencil data		Digital data	
		Split-half reliability	Cronbach's alfa	Correlations between dimensions and items inside	Correlations between dimensions and items outside	Correlations between dimensions and items inside	Correlations between dimensions and items outside
Physical Function	10	0,956	0,894	0,466 - 0,826	0,031 - 0,717	0,531 - 0,841	0,004 - 0,598
Physical Problems	4	0,930	0,936	0,850 - 0,953	0,127 - 0,659	0,826 - 0,908	0,122 - 0,698
Bodily Pain	2	0,862	0,862	0,929 - 0,941	0,122 - 0,669	0,922 - 0,949	0,030 - 0,647
General Health	5	0,709	0,792	0,552 - 0,803	0,082 - 0,480	0,430 - 0,832	0,045 - 0,551
Vitality	4	0,857	0,733	0,654 - 0,815	0,212 - 0,698	0,624 - 0,786	0,008 - 0,549
Social Function	2	0,627	0,627	0,819 - 0,867	0,084 - 0,727	0,854 - 0,873	0,113 - 0,772
Emotional Problems	3	0,863	0,954	0,940 - 0,963	0,034 - 0,642	0,920 - 0,964	0,054 - 0,638
Mental Health	5	0,900	0,924	0,816 - 0,919	0,016 - 0,671	0,763 - 0,875	0,070 - 0,689

**Table III. Test-Retest reliability digital and paper data analysis (n=50)**

<b>Paired samples correlations</b>				
		<b>N</b>	<b>Correlation</b>	<b>Sig.</b>
Pair 1	Physical Function (digital data) & Physical Function (paper and pencil)	50	,831	,0001
Pair 2	Physical problems (digital data) & Physical problems (paper and pencil)	50	,828	,0001
Pair 3	Body Pain (digital data) & Body Pain (paper and pencil)	50	,857	,0001
Pair 4	General Health (digital data) & General Health (paper and pencil)	50	,889	,0001
Pair 5	Vitality (digital data) & Vitality (paper and pencil)	50	,711	,0001
Pair 6	Social Function (digital data) & Social Function (paper and pencil)	50	,809	,0001
Pair 7	Emotional Problems (digital data) & Emotional problems (paper and pencil)	50	,829	,0001
Pair 8	Mental Health (digital data) & Mental Health (paper and pencil)	50	,892	,0001

very keen to complete the task; no-one refuse to finish the paper or computer test. Eighty four per cent, 42 of patients preferred the computerized version to the paper version. When asked their preferences for adoption of these systems in future, the same 84% ( $n=42$ ) requested the computerized version. Nevertheless, participants did not skip a question. Although results could be immediately printed out we did not take advantage of this option in this pilot study.

## Discussion

For many years, paper questionnaires have been the rule. When information is simple and requires little post-translation, this may be adequate. However, in the case of assessments used for monitoring chronic diseases, which would benefit from immediate feedback and the ability to monitor change against previous responses, this is not feasible solely with paper forms.

With the burgeoning developments in information technology, simple and effective yet highly specialized electronic data capture systems can be easily developed and implemented with the intention of improving practices<sup>24,25</sup>.

The literature review showed a very high correlation in SF-36 responses ( $p<0.001$ ) between the paper and electronic forms. Internal reliability coefficients (Cronbach's alpha) showed good internal consistency for all reported responses in either computer or paper forms<sup>26</sup>. Electronic methods of data collection (QOL recorders<sup>21</sup> and interactive computer programs) look promising for implementation in clinical practice.

These studies suggest that ease of use and ac-

ceptance by patients with immunological chronic diseases present no barrier to use of digital version questionnaires in Clinical Immunology and digital version questionnaires need take no longer to complete than the equivalent paper and pencil version.

It was developed a system which allows effective collection of SF-36v2 data from patients with little or no intervention by the clinical or nursing staff. This circumvents the need to transpose the information from the paper questionnaires which the patient has previously completed. This facilitates the information-gathering process and reduces the delay in monitoring the changes in patient responses, and the information becomes available to the clinician immediately.

The results of this study suggest the electronic assessment of HR-QOL data is technically feasible in general practice, it is welcomed by patients and can provide clinically significant information and indicators to marked HR-QOL impairments, which can be useful for clinical or research purposes. We have developed a simple electronic graphical (Figure 1) user interface for the SF-36v2, prepared in line with guidelines for such design<sup>27,28</sup>.

Although this was an initial version tested for usability, we tried to incorporate into the design aspects which we thought would be helpful to patients hindered by the limitations of conditions such as HIV infection, lupus, scleroderma, rheumatoid arthritis, Behçet and Sjögren. This included large, easy-to-read text, easy navigable interfaces and large, simple-to-use buttons for them to record their responses.

The computerized version of the SF-36v2 was well accepted by patients, the majority preferring it to the paper version. With better design of the

computerized SF-36v2, it may be possible to introduce a system which is acceptable to all patients.

Internal consistency coefficients (Cronbach's  $\alpha$  and Spearman's correlation) showed that all reported responses had good to excellent internal consistency for both the computer and paper form, which were very similar to those previously reported for each SF-36v2. Cronbach's  $\alpha$  was high for the touch-screen score and for the paper score, demonstrating that the touch-screen version had a high level of internal consistency. There was good comparability of the touch-screen and paper SF-36v2.

The literature shows as hypothesized, that the routine collection and dissemination of HR-QOL – related information in the outpatient with chronic disease resulted in a significant increase in the frequency with which HR-QOL issues were discussed. Like other study<sup>29</sup> we demonstrated that the use of touch screen questionnaires is a feasible way of data collection in chronic immune diseases. Application of interactive computer systems in practice daily routine may be the provision of health information.

With the use of electronic questionnaires, some of the problems with the process of data entry may be overcome<sup>30</sup>. Results can be compiled automatically in a database and can be immediately available for use in clinical practice health services outcome studies, and clinical trials. A major advantage of the computerized questionnaires is the ability to collect good quality data without missing or problematic responses.

## Conclusion

The integration of electronic HR-QOL assessment into general practice brings it the prospect of reciprocal transfer of knowledge from patient rated outcomes research into clinical practice and from clinical practice to research. Combining such HR-QOL data with information from electronic patient records would provide a basis for scientific analyses of associations between HRQoL and patients' characteristics, disease and treatment.

The availability of HR-QOL score immediately during the consultation could contribute to patient centered care, help to focus the patient-physician consultation, supporting the definition of therapeutic goals as well as the evaluation of their

achievement, and provides standardized data, which can be compared intra- and inter- individually.

In this pilot study we have demonstrated that the use of touch-screen digital questionnaires in the clinic is a feasible way of overcoming many practical issues that currently limit the collection and utilization of outcome data in routine immunology practice. Touch-screen questionnaires can produce comparable results to paper, eliminate the need for data entry, afford immediate access to results and to be a highly acceptable and in many cases a preferable option to paper and pencil version.

## Correspondence to

Claudia Ribeiro  
Universidade Católica Portuguesa, Campus Viseu  
Estrada da Circunvalação  
3504-505 Viseu, Portugal  
Tel: +351934292772  
E-mail: Claudiaribeiro.usc@gmail.com

## References

1. Emery P. Systemic lupus erythematosus. In: Butler RC, Jayson MIV, eds. Collected reports on the rheumatic diseases. Arthritis Research Campaign, 1998: 87- 92.
2. Adu D, Luqmani RA, Bacon PA. Polyarteritis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. In: Maddison PJ, Isenberg D, Woo P, Glass DN, eds. Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford: Oxford University Press, 1993: 846-859.
3. Bacon PA, Moots RJ, Exley A, Luqmani R, Rasmussen N. VITAL (Vasculitis Integrated Assessment Log) assessment of vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13: 275-278.
4. Himmelfarb W, Rogausch A, Kochen MM. Principles of patient management. In: Jones R, Britten N, Culpepper L, Gass DA, Grol R, Mant D, Silagy C, editor. Oxford Textbook of Primary Medical Care. Vol. 1. New York: Oxford University Press; 2004:227-230.
5. Boyes A, Newell S, Girgis A, McElduff P, Sanson-Fisher R. Does routine assessment and real-time feedback improve cancer patients' psychosocial well-being? *Eur J Cancer Care* 200;15:163-171.
6. Greenhalgh J, Meadows K. The effectiveness of the use of patient-based measures of health in routine practice in improving the process and outcomes of patient care: a literature review. *J Eval Clin Pract* 1999;5:401-416.
7. Taenzer P, Bultz BD, Carlson LE, Specia M, DeGagne T, Olson K, Doll R, Rosberger Z. Impact of computerized quality-of-life screening on physician behaviour and patient satisfaction in lung cancer outpatients. *Psycho-Oncology* 2000;9:203-213.
8. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P,

- Brown JM, Selby PJ. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004;22:714-724.
9. Bushnell DM, Martin ML, Parasuraman B. Electronic versus paper questionnaires: a further comparison in persons with asthma. *J Asthma* 2003;40: 751-762.
  10. Chang CH, Cella D, Masters GA et al. Real-time clinical application of quality-of-life assessment in advanced lung cancer *Clin Lung Cancer* 2002;4: 104-109.
  11. Halyard MY, Frost MH, Dueck A. Integrating QOL assessments for clinical and research purposes. *Curr Probl Cancer* 2006;30: 319-330.
  12. Gutteling JJ, Busschbach JJ, de Man RA, Darlington AS. Logistic feasibility of health related quality of life measurement in clinical practice: results of a prospective study in a large population of chronic liver patients. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:97.
  13. Jastremski CA. Nursing informatics: issues for critical care medicine. *Crit Care Clin* 1999;15: 563-576.
  14. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M., Medical Research Council Guidance. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008;337:1655.
  15. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30: 473-483
  16. Ware JE, Kosinski M, Gandek B. SF-36 © Health Survey: Manual & Interpretation Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated;1993;2000
  17. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. How to Score Version 2 of the SF-12 Health Survey (With a Supplement Documenting Version 1). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2002.
  18. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: The Health Institute; 1994.
  19. Yarnold PR, Stewart MJ, Stille FC et al. Assessing functional status of elderly adults via microcomputer. *Percept Mot Skills* 1996; 82:689-690.
  20. O'Connor KP, Hallam RS, Hinchcliffe R. Evaluation of a computer interview system for use with neurology patients. *Clin Otolaryngol* 1989;14:3-9.
  21. Skinner HA, Allen BA. Does the computer make a difference? Computerized versus face-to-face versus self-report assessment of alcohol, drug, and tobacco use. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51:267-275.
  22. Pouwer F, Snoek FJ, van der Ploeg HM et al. A comparison of the standard and the computerized versions of the Well-Being Questionnaire (WBQ) and the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DT-SQ). *Qual Life Res* 1998; 7:33-38.
  23. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951; 16: 297-334.
  24. Kenney N, MacFarlane A. Identifying problems with data collection at a local level: survey of NHS maternity units in England. *Br Med J* 1999; 319:619-622.
  25. Law M, King G, Russell D, Mackinnon E, Hurley P, Murphy C. Measuring outcomes in children's rehabilitation: a decision protocol. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:629-636.
  26. Wilson AS, Kitas GD, Carruthers DM et al. Computerised information gathering in two specialist rheumatology clinics: an evaluation of an initial electronic version of the Short Form 36. *Rheumatology* 2002; 41:268-273.
  27. Fowler SL, Stanwick VR. The GUI style guide. AP Professional, 1995.
  28. Sneiderman B. Designing the user interface: strategies for effective human-computer interaction, 2nd edn. Reading (MA): Addison-Wesley Publishing Company, 1992.
  29. Lofland JH, Schaffer M, Goldfarb N. Evaluating health-related quality of life: cost comparison of computerized touch-screen technology and traditional paper systems. *Pharmacotherapy*. 2000;20: 1390-1395.
  30. Cella DE. Methods and problems in measuring quality of life. *Support Care Cancer* 1995; 3:11-22.

## XXXI Curso de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Coimbra, Portugal  
22 a 23 de Outubro 2010

## PREVALENCE OF RHEUMATIC OCCUPATIONAL DISEASES – PROUD STUDY

Luís Cunha-Miranda\*, Filomena Carnide\*\*, M. Fátima Lopes\*\*\*

**Abstract**

**Introduction:** Work related musculoskeletal diseases (WRMSDs) have a huge social and economic impact being a public health problem.

**Objectives:** To determine the prevalence of WRMSDs in Portuguese active workers.

**Methods:** A questionnaire was sent by regular mail to the occupational physician of 822 large dimension companies in Portugal (over 250 employees). This questionnaire was addressed to the physician and contemplated data on file from the occupational medical doctor of clinically relevant WRMSDs (rather than addressing workers complaints). A reply form and a telephone reminder were used to assure a higher number of respondents.

**Results:** Of the selected 822 companies, 515 responded (response rate of 62.3%) involving a total population of 410 496 workers.

The prevalence of clinically relevant WRMSD was of 5.9% (24 269 cases). The more prevalent WRMSD were back pain with a prevalence of low back pain of 2.27% (n=9310, 38.4% of total WRMSD). Thoracic pain 0.82% (n= 3379, 13.9% of total WRMSDs) and cervical pain 1.13% (n=4651, 19.2% of total WRMSD). Back pain accounts for 4.22% (n= 17340) and a total of 74.9% of all WRMSDs.

Regarding the upper limb we found a prevalence of 1.61% (n= 6493). From this total, shoulder tendonitis was 0.59% (n= 2398, 9.9% of total WRMSDs), carpal tunnel syndrome 0.29% (n=1170, 4.8% of total WRMSDs), elbow tendonitis 0.29% (n=1202, 5% of total WRMSDs) and hand tendonitis 0.44% (n=1823, 7.5% of total WRMSDs). A lower prevalence

was observed in the lower limbs with lower limb tendonitis of 0.08% (n=336, 0.01% of total WRMSDs).

**Discussion/Conclusion:** Our work was representative of 11% of the working Portuguese population. We have found a prevalence of clinically relevant WRMSD of 5,9%. If we extrapolate for the total of the working population we would have 220 467 workers with WRMSDs.

Our data are in conflict with national social security services regarding these diseases with much lower reported diseases that proves the inefficacy of the national reporting system.

There are clear differences in our data when compared with the literature. We found a higher number of back pain, and in proportion of cervical pain, and lower numbers of upper and lower limb WRMSDs. In the upper limb we found a higher level of hand tendonitis and a decrease of elbow tendonitis and carpal tunnel syndrome.

This work was a first effort to characterize WRMSDs in Portugal. Due to the study design we believe that further studies aimed for higher risk populations should be performed.

**Keywords:** Occupational Health; Work Related Musculoskeletal Diseases (WRMSDs); Tendonitis; Back Pain.

**Introduction**

Currently, work related musculoskeletal diseases (WRMSDs) are a worldwide problem, constituting a public health issue with remarkable social and economic impact.

As stated before, WRMSDs have a worldwide economic impact. For example, in 2002, in Canada, the costs were over 16 billion dollars in medical expenses and reduction in incomes and productivity, numbers surpassed only by cardiovascular diseases. The increase of figures from 1991 to 2001 was progressive, with more than 500,000 cases reported

\*Reumatologista, Médico do Trabalho, Instituto Português de Reumatologia

\*\*Ergonomista, Professora da Faculdade de Motricidade Humana

\*\*\*Médica do Trabalho, em representação da Sociedade

Portuguesa de Medicina do Trabalho

Trabalho realizado no Âmbito do Plano Nacional de Luta Contra as Doenças Reumáticas da Direcção Geral de Saúde

from 1996 to 2001 (representing a 2% increase)<sup>1,2</sup>. In 1994, 332,000 WRMSDs were reported in the United States, which represents 65% of all occupational diseases. The associated costs were of 2.1 billion dollars in wage costs and of 90 millions in indirect costs per year<sup>3</sup>. In United Kingdom, occupational rheumatic diseases are the most frequent in the workplace. In 1995, 1 million workers believed that the muscle skeletal diseases had been caused or aggravated because of the working conditions<sup>4</sup>. In 2003, the WRMSDs in France represented 2/3 of the occupational diseases; the incidence rate was higher than 1 per 1,000 workers<sup>5</sup>.

WRMSDs cover a wide range of inflammatory and degenerative conditions affecting muscles, tendons, nerves, joints and vessels. These diseases include clinical syndromes, such as tendinopathies and related conditions (tendonitis, tenosynovitis, epicondylitis and bursitis), compression of nerves (Carpal tunnel syndrome, sciatica) and osteoarthritis. These also include myalgia, low back pain and other regional painful syndromes with an unknown aetiology.

The body regions more frequently affected are the lumbar area, cervical spine, shoulders, elbows, hands and also, with a lower incidence, the lower limbs.

Incidence and prevalence indicators of the muscle skeletal injuries present discrepancies among different geographic areas. This fact seems to be related with the definition given by each country to what is legally considered a professional disease and, within this one, what is understood by occupational muscle skeletal disorders. Therefore, there are several classification of occupational disorders. This fact does not allow to accurately assessing the real dimension of the problem and it makes the evaluation of the impact on the active working population harder to achieve.

Effectively, workers' compensation statistics are probably showing only one part of the occupational muscle skeletal injuries, not only because its clinical definition is not perfectly clear (i.e. of what is considered an acceptable complaint), but also because other mechanisms may be involved and may have an impact on the number of disorders registered (e.g. high turnover or the "healthy worker effect").

In Portugal there are few data on the prevalence of occupational muscle skeletal disorders, as the responsible organizations, namely Social Security and insurance institutions, do not treat them syste-

matically. The pathology is frequently unidentified and included in a wider undifferentiated group.

Social Security data points out to an increase in certified occupational rheumatic diseases without incapacity that includes tendonitis, tenosynovitis and chronic myotenosynovitis, humeroscapular periartthritis among others. From 296 cases in 2003, 662 in 2004 we achieved 1,274 in 2005 and 1,103 in 2006.

If we consider the certified occupational diseases with occupational incapacity within the same period, we can find 321 in 2003, 751 in 2004, 201 in 2005 and 164 in 2006. This evidences that, unlike in other countries, there are no sustained results. These are extremely variable in each year, with an increase of around 100% from 2003 to 2005 in the diseases without incapacity followed by a reduction in 2006. Even less understandable was the increase of diseases with incapacity in 2003 and 2004 (increase of 2.3 folds) followed by a reduction in 2005 and 2006 (to values 4 to 5 folds lower to the ones from 2004).

A better strategy to assess WRMSDs in Portugal would be the use of a method similar to the one used in the United Kingdom, where there are two different methods to report WRMSDs: one is focused on the rheumatologist (MOSS musculoskeletal occupational surveillance scheme) and the other one on the occupational physician (OPRA – occupational physicians reporting activity).

Although there are two different methods of data collecting we still can find some discrepancies. The annual mean/million rate of this diseases reported by the occupational physicians was of 1,643 and rheumatologists reported an annual mean rate/million of 94 mean rate/million. This difference may demonstrate that only a minority of patients is seen by a rheumatologist. Many are assessed by primary health care providers or do not seek for any medical help apart from the occupational physician<sup>6</sup>.

Several active population self-questionnaires have reported a prevalence of upper limbs symptoms of approximately 20 to 30%<sup>5</sup>.

Low back pain and wrist injuries have received a major attention in literature because of the high prevalence and the high costs associated to injuries affecting these body segments<sup>7-16</sup>.

Cervical pain prevalence has been increasing in the last years. This contributes to a higher demand for health services and resources and it also has an impact in work absenteeism and reduced working

capacity<sup>17</sup>. In 1998, in United Kingdom, the cost associated to low back pain was calculated in 12 million pounds. From these costs the higher percentage was due to lower productivity and health costs.

This concurs to the wide increase in subsidies due to disease and disability associated to low back pain. If we consider that only low back pain is a huge burden to society we can see however that this disease is just a fraction of the total burden of WRMSDs<sup>18</sup>.

In recent years there is an increase of work-associated injuries involving the shoulder joint that are currently the second site most frequent for injury, because of that there is a growing need to concentrate efforts to conduct epidemiologic studies, as well as of developing ergonomic and correspondent validation of ergonomic interventions in this specific area<sup>19-22</sup>.

This work has the purpose of assessing the Portuguese prevalence of occupational muscle skeletal disorders within the active population in general and by economic activity sector and also trying to understand the best surveillance strategy for these injuries.

## Material and Methods

A questionnaire was sent to the occupational physician from 822 large dimension companies in Portugal (with more than 250 collaborators), in accordance to the data supplied by the Ministry of Work. This instrument was elaborated for collecting data regarding the muscle skeletal injuries diagnosed by a specialist: cervical pain, shoulder tendonitis, wrist/hand tendonitis, carpal tunnel syndrome, thoracic pain, low back pain and lower limbs tendonitis – and included questions about demographic characteristics of the company workers, the sector of activity and complementary information concerning the diagnosis and prevention measures. The clinical questionnaire referred to clinically significant diagnoses, which required the occupational physician's intervention rather than complaints self-referred by the patient. The patient was maintained anonymous and only the global numbers of each company was considered.

The questionnaire was sent by the Direção Geral da Saúde (Portuguese Health Authority) by regular mail at the attention of the occupational physician of the selected companies. A one-month

deadline was established for the reply. The return of the questionnaire was also made by regular mail through a RSF envelope. This last stage took place between June and July 2006.

After the pre-established deadline, a contact by telephone was conducted to the companies that did not reply and the questionnaire was sent again, this time by e-mail. The data collection process was concluded in November 2006.

The statistical evaluation was conducted with the statistic analysis software SPSS, version 14.0<sup>®</sup>. Taking into consideration the information concerning the number of injuries diagnosed, the demographic characteristics and the type of activity, a descriptive statistical analysis was obtained as well as a Spearman bivariate correlation statistical analysis. A Kruskal-Wallis test for the analysis of the multiple and confirmatory comparison of the bivariate analysis was applied assuming the relevant results of the previous treatment.

## Results

From the 822 selected companies 515 replied to the inquiry. 3 companies were excluded because they did not fulfil the eligibility criteria. This resulted in a response rate of 62.3%. This corresponds to a total amount of 410,496 workers.

The relative frequency of responses was higher among the "Services" companies (34.8%), followed by "Other Industry" (25.2%) (Table I).

Among the studied companies, a balance in the distribution of the mean number of workers per sex, activity sector and mean age was observed (Table II).

From the 515 companies that replied, we had a total amount of 410,496 workers, which represents 11.1% of the Portuguese working population and 0.3% of the Portuguese companies. If we take the micro-enterprises (less than 9 workers) out of these figures, we observe that the universe of workers reaches 19.8% of the Portuguese working population, which corresponds to 11.1% of all companies in these conditions.

There is a predominance of man in our group with a mean age of 39,5 years. Workers are mostly from the production activity sector.

When we analysis by activity sector, it has been observed that the prevalence of male workers occurs mainly in the auto Industry, construction industry, Fishing and Mining. The production areas

**Table I. Absolute and relative frequency of the number of companies per economic activity sector**

	Company		Workers	
	N	%	N	%
Automotive Industry	29	5.66	16,994	4.14
Assembling of electric or electronic components industry	14	2.73	10,861	2.65
Building Industry	34	6.64	20,799	5.07
Machinery industry	32	6.25	12,228	2.98
Fishing	1	0.20	596	0.15
Mining	1	0.20	821	0.2
Other industry	129	25.20	64,745	15.77
Services company	178	34.77	224,979	54.80
Other	89	17.38	52,726	12.84
Total	507	99.02	40,4749	98.6
Did not reply	5	0.98	5,747	1.4

**Table II. Description of the parameters of the demographic characteristics main trend**

Nr. of Workers	N	Mean	sd	Median	Min.	Max.
Sex						
Female	498	425	1,524	165	1	22,760
Male	497	3,990.4	7,060.8	233	3	9,647
Sector						
Administrative	462	1,440.4	402.9	60.5	2	5,749
Production	408	478.5	642.4	294	3	5,905
Age						
More than 45 years old	486	221.9	436.3	123	1	5,605
Female mean	461	37.9	5.1	38	18	55
Male mean	462	39.5	5.7	40	18.5	60

with mainly female labour are the Electric and Electronic Components Industry and Services Companies (Table III).

If we consider the distribution of workers per age over 45 years, in relation to sex and activity sector we found that the Fishing and Mining sectors present workers with mean age higher than 49 and 42 years, respectively. All workers present a median value, for both sexes, higher than 35 years old. In other sectors of activity we found a relevant higher age (over 45 years) in construction industry and service industry (Table IV).

Globally, the higher prevalence of muscle skeletal injuries was reported for the three segments of the vertebral spine and shoulder.

The most prevalent injury was low back pain ( $X=18.2$ ), followed by cervical pain ( $X=9.1$ ), dorsal pain ( $X=6.6$ ) and shoulder tendonitis ( $X=4.7$ ) (Table V).

Regarding the total amount of workers involved in the study, it may be observed that the number of clinically relevant injuries was of 5.9% (24 269 cases). From these, 4.22% (17,340 cases) resulted from diagnoses of back pain, 1.13% (4,651 cases) of cervical pain; 0.82% (3,379 cases) of dorsal pain and 2.27% (9,310 cases) of low back pain. The other identified injuries involved the upper limb, in which the number of cases was higher for the shoulder tendonitis – 0.6%.

Analyzing the distribution of the injuries prevalence by activity sectors, we have observed that, in the Construction Industry, Machinery and “Other Industry”, low back pain prevail (2.85%, 2.92%, 3.66%, respectively), and that in the Automobile, Electric and Electronic Components Assembly Industries, the upper limbs injuries are the most prevalent ones (2.43%, 2.16% and 1.5%, respectively),



**Table III. Distribution of workers per sex, regarding the activity sector**

	Gender					
	Male			Female		
	X	Sd	med	X	Sd	med
Automotive Industry	433.93	495.02	312	152.07	175.05	62
Assembling of electric or electronic components industry	311.71	318.59	311.71	464.07	367.75	373.50
Building Industry	553.65	575.82	403.00	58.09	42.00	42.00
Machinery industry	315.25	239.84	256.00	66.88	46.00	60.19
Fishing	473.00		473.00	123.00		123.00
Mining	756.00		756.00	65.00		65.00
Other industry	263.77	454.13	197.00	246.03	431.35	162.00
Services company	522.56	1,048.72	218.00	811.77	2,526.10	263.00
Other	322.76	342.20	226.50	290.34	352.74	193.50

**Table IV. Characterization of the mean age and number of workers with more than 45 years old, by activity sector**

Activity Sector	Mean Age						> 45 years old (n)		
	Female			Male			x	Sd	med
	x	Sd	Med	X	Sd	med			
Automotive Industry	35.72	3.57	36.00	35.95	4.29	35.00	95.66	85.48	75.00
Assembling of electric or electronic components industry	36.56	5.61	38.00	36.56	5.05	35.00	106.29	88.53	99.50
Building Industry	36.71	4.68	36.34	41.17	2.55	41.00	244.55	282.37	153.00
Machinery industry	38.51	4.54	39.00	39.32	4.95	40.00	133.16	142.62	98.50
Fishing	49.00		49.00	49.00		49.00	450.00		450.00
Mining	42.00		42.00	41.00		41.00	281.00		281.00
Other industry	39.15	4.56	39.00	40.77	4.75	41.00	180.34	453.19	117.50
Services company	37.45	5.38	38.39	38.37	6.45	40.00	309.28	594.03	137.00
Other	38.12	5.23	38.50	40.60	6.19	40.95	209.44	232.03	133.00

especially shoulder and wrist tendonitis. The prevalence differences were owed, very likely, to the specificity of the nature of the working conditions.

In the Mining and Fishing activity sectors we found a very high level of diseases but because of the small numbers of companies evaluated we cannot extrapolate for the whole of this activity sector. However these numbers should be viewed as an indicator of severity.

These facts have been confirmed by the multiple comparison analysis results, in which it was possible to observe significant statistical differences between the activity sectors in the number of diagnosed cases of, shoulder tendonitis, carpal tunnel syndrome, elbow tendonitis and wrist tendonitis (Table VI).

Along with the absolute mean values of muscle skeletal injuries, the relative frequency analysis of injuries by activity sector was also conducted in relation with the total number of operators in each sector (Table VII). We found that the relative values kept the same trend of the observed for the analysis of the absolute values of the injuries, i.e., the predominance of low back pain, followed by the other injuries in the vertebral spine. The Electric and Electronic Components Assembly Industry and Services presented higher prevalence relative values of muscle skeletal injuries related to work.

Sex is positively correlated with all injuries (with the exception of lower limbs tendonitis). In males, there are correlations only with the elbow and lower limbs tendonitis (Table VIII).

**Table V. Description of central trend parameters of the injuries studied, concerning the number of evaluated companies**

	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>sd</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Cervicodynia	511	9.1	24.4	2	0	400
Shoulder tendinitis	512	4.7	27.9	1	0	600
Carpal tunnel syndrome	512	2.3	5.8	0	0	70
Shoulder tendonitis	511	2.4	5.8	0	0	60
Hand and fist tendinitis	512	3.6	9.3	1	0	110
Dorsal pain	510	6.6	14.2	2	0	200
Low back pain	512	18.2	40.4	2	0	500
Lower limb tendinitis	512	0.7	2.7	0	0	36

**Table VI. Results of the multiple comparison analysis between activity sectors by type of analyzed injury**

	<b>Cervicodynia</b>	<b>Shoulder tendinitis</b>	<b>Carpal tunnel syndrome</b>	<b>Elbow tendinitis</b>	<b>Hand and fist tendinitis</b>	<b>Dorsal pain</b>	<b>Low back pain</b>	<b>Lower limb tendinitis</b>
QK	43.53	46.86	44.72	34.08	16.69	15.29	15.39	12.62
Df	8	8	8	8	8	8	8	8
pp	0.000	0.000	0.000	0.000	0.034	0.056	0.052	0.125

**Table VII. Relative frequency of skeletal muscle injuries in relation with the activity sector**

<b>%</b>	<b>A.I.</b>	<b>E.E.I.</b>	<b>B.</b>	<b>M.I.</b>	<b>M.</b>	<b>O.I.</b>	<b>S.C.</b>	<b>OTH.</b>
Cerv	2.10±1.77	1.31±2.38	1.13±2.20	1.39±2.00	11.81	2.54±3.91	1.40±3.00	1.70±3.28
S.T.	0.76±1.95	2.04±3.72	0.40±1.20	0.63±1.10	3.05	1.09±2.52	0.41±1.37	0.76±1.88
CTS	0.47±1.13	1.00±1.23	0.25±0.72	0.34±0.57	0.12	0.81±1.68	0.29±0.65	0.35±1.19
E.T.	0.46±1.09	0.83±1.09	0.33±0.72	0.41±0.46	0.97	0.69±1.57	0.27±0.86	0.34±0.73
H.F.T.	0.75±1.82	1.39±2.16	0.47±1.47	1.00±2.28	0.97	1.00±1.99	0.38±0.88	0.77±2.22
Dors.	1.36±2.56	0.84±0.97	1.09±1.69	0.78±0.98	4.02	2.08±3.05	1.44±2.32	1.34±2.71
B.P.	3.61±5.78	1.61±2.45	3.91±5.94	3.71±6.08	36.18	4.74±6.29	2.82±4.95	3.46±5.73
L.L.T.	0.97±5.78	0.29±0.10	0.26±0.80	0.04±0.11	2.31	0.13±0.40	0.48±0.17	0.97±0.30

When performing the same analysis per activity sector, we found positive correlations between the Administrative Sector and the shoulder tendonitis. In the Production Sector, we found positive correlations in all pathologies analyzed.

The results confirm the ones previously obtained for the characterization of the companies in which there is a balanced distribution of workers per sex and a predominance of effective workers in the production sector. It must also be mentioned that 26% of the workers have more than 45 years old (Table IX).

Regarding the distribution of workers per sex, we observe that the automobile, construction and

machinery industries active population is mostly male, contrasting to the services companies where there are mostly female effective workers.

As for the organization of sectors, most workers are integrated in the production sector, independently of the company's economic activity sector.

Finally, the sectors of Construction, Machinery Industry, Services Companies and Other Activity Sector present a marked frequency of workers with more than 45 years old (>30%) (Table X).

Considering the total amount of the workers' sample, we identified that the most prevalent pathologies were low back pain and cervical pain (Table XI).

Table VIII. Correlative analysis between demographic variables and the number of injuries diagnosed

		Cervicodynia	Shoulder tendinitis	Carpal tunnel syndrome	Elbow tendinitis	Hand and fist tendinitis	Dorsal pain	Low back pain	Lower limb tendinitis
Nr. of female workers	Correlation Coefficient	0.09	0.15	0.24	0.12	0.20	0.11	0.09	0.06
	Sig. (2-tailed)	0.05	0.00	0.00	0.01	0.00	0.02	0.04	0.16
	N	497	496	498	497	496	496	498	498
Nr. of male workers	Correlation Coefficient	0.05	0.07	-0.07	0.11	-0.03	0.03	0.06	0.13
	Sig. (2-tailed)	0.31	0.10	0.14	0.01	0.56	0.51	0.15	0.00
	N	496	497	497	496	497	495	497	497
Nr. of workers from the Administrative Sector	Correlation 0.13 Coefficient 0.13	0.07	0.10	0.03	0.06	0.01	0.01	0.03	0.09
	Sig. (2-tailed)	0.13	0.04	0.53	0.09	0.85	0.90	0.47	0.06
	N	461	462	462	461	462	460	462	462
Nr. of workers from the Production Sector	Correlation Coefficient	0.13	0.19	0.17	0.26	0.21	0.13	0.16	0.19
	Sig. (2-tailed)	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
	N	407	408	408	407	408	407	408	408
Nr. of workers with more than 45 years old	Correlation Coefficient	0.18	0.17	0.13	0.14	0.06	0.13	0.18	0.20
	Sig. (2-tailed)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00
	N	485	486	486	485	486	484	486	86
Mean age of the female workers	Correlation Coefficient	0.11	0.05	0.05	0.04	-0.03	0.05	0.06	0.12
	Sig. (2-tailed)	0.02	0.27	0.31	0.35	0.47	0.30	0.21	0.01
	N	461	461	461	460	461	459	461	461
Mean age of the male workers	Correlation Coefficient	0.13	0.02	0.07	-0.01	-0.04	0.07	0.11	0.09
	Sig. (2-tailed)	0.01	0.60	0.14	0.78	0.44	0.12	0.02	0.05
	N	462	462	462	461	462	460	462	462

**Table IX. Characterization of the companies' workers by sex, sector and older than 45 years old (absolute and relative frequency)**

	N	%
Sex		
Female	212012	51.56
Male	198484	48.35
Sector		
Administrative	66701	16.25
Production	107841	47.56
Age > 45 years old	107841	26.27

In an identical analysis by the activity sector, it has been observed that, along with these pathologies, others deserve to be mentioned, such as shoulder tendonitis (automobile industry, electric and electronic components assembly industry, mi-

ning and other sector of activity), hand tendonitis (auto industry, machinery industry and mining), lower limb tendonitis (mining) and dorsal pain (other activity sector) (Table XII).

## Discussion

In our study the presence of clinically relevant WRMSDs is of 5.9% in a population of 410,496, which is thought to be representative of the Portuguese business sector, i.e. 24,269 workers have a muscle skeletal pathology related to work considered to be clinically relevant by the occupational physician.

The good response rate (62.3%) is probably related, on the one hand, with the fact that the questionnaire was sent in the scope of a relevant national entity within the clinical practice and, on the

**Table X. Characterization of the companies' workers by sex, sector and older than 45 years old (absolute and relative frequency), in relation with the activity sector**

	Sex		Sector		Age higher than 45 y.o. N(%)
	Female N(%)	Male N(%)	Administrative N(%)	Production N(%)	
	<b>222012 (51,6)</b>	<b>198484 (48,4)</b>	<b>66701 (16,3)</b>	<b>195225 (47,6)</b>	<b>107841 (26,3)</b>
AI	4,410 (26%)	12,584 (74%)	3,086 (18.2)	13,185 (77.6%)	2,274 (26.3%)
EEL	6,497 (59.1%)	4,364 (40.2%)	1,996 (4.4%)	8,419 (77.5%)	1,488 (13.7%)
B	1,975 (9.5%)	18,824 (90.5%)	3,109 (14.9%)	16,517 (79.4%)	8,070 (38.8%)
MI	2,140 (17.5%)	10,088 (82.5%)	1,943 (15.9%)	10,032 (82%)	4,261 (34.8%)
SC	137,189 (61%)	87,790 (39%)	30,113 (13.4%)	69,406 (30.9%)	49,484 (30%)
OAS	56,215 (47.9%)	61,256 (52.2%)	25,432 (21.7%)	71,533 (60.9%)	40,525 (34.5%)

AI – Automotive Industry; EEL – Electric and Electronic Components Assembly Industry; B – Building; MI – Machinery Industry; SC – Services Companies; OAS – Other Activity Sectors

**Table XI. Characterization of the pathologies diagnosed in the replying companies (absolute and relative frequency)**

	Absolute Frequency	Relative Frequency	WRMSIs Percentage
Cervicodynia	4,651	1.13	19.2
Shoulder tendinitis	2,398	0.59	9.9
Carpal tunnel syndrome	1,170	0.29	4.8
Shoulder tendinitis	1,202	0.29	5
Hand Tendinitis	1,823	0.44	7.5
Dorsal pain	3,379	0.82	13.9
Low back pain	9,310	20.27	38.4
Lower limb tendinitis	333	0.08	0.01
Total	24,269	5.91	

**Table XII. Characterization of the pathologies diagnosed in the companies that responded to the questionnaire, by activity sector (absolute and relative frequency)**

	<b>AI</b>	<b>EEI</b>	<b>B</b>	<b>MI</b>	<b>SC</b>	<b>OAS</b>
Cervicodynia	1.41	0.72	0.91	1.07	0.86	1.63
Shoulder tendinitis	10.3	1.29	0.35	0.54	0.46	0.74
Carpal tunnel syndrome	0.37	0.81	0.14	0.29	0.16	0.50
Shoulder tendinitis	0.86	0.52	0.22	0.42	0.16	0.44
Hand tendinitis	1.40	0.87	0.22	1.00	0.20	0.73
Dorsal pain	0.61	0.66	0.73	0.62	0.60	1.35
Low back pain	2.26	1.10	2.85	2.92	1.64	3.0
Lower limb tendinitis	0.06	0.0	0.18	0.01	0.05	0.11

other hand, with the simplicity and reduced size of the questionnaire. This simplification had improved the response rate but limited some of the conclusions intended. Nevertheless, the balance between simplicity and relevance seemed to have been achieved.

The request for a clinically relevant diagnosis to the occupational physician and not just a complaint, and the fact that the occupational physician was the one that made the diagnosis is considered to be a strength of this work. The absence of credible and large dimension national data makes this work a simple first approach of the WRMSDs impact in Portugal.

With these results, we point out the predominance of back pain, with the prevalence for low back pain of 2.27% ( $n = 9,310$ , 38.4% of the WRMSDs), dorsal pain of 0.82% ( $n = 3,379$ , 13.9% of the WRMSDs) and cervical pain of 1.13% ( $n = 4,651$ , 19.2% of the WRMSDs). Back pain corresponds to 4.22% ( $n = 17,340$ ) and to 74.9% of all WRMSDs identified.

Upper limb injury showed a prevalence of 1.61%, corresponding to 6,493 collaborators with upper limb injuries, divided in shoulder tendinopathy 0.59% ( $n = 2,398$ , 9.9% of the WRMSDs), carpal tunnel syndrome 0.29% ( $n = 1,170$ , 4.8% of the WRMSDs), elbow tendinopathy 0.29% ( $n = 1,202$ , 5% of the WRMSDs) and hand tendinopathy 0.44% ( $n = 1,823$ , 7.5% of the WRMSDs). We had a much lower value for lower limb tendinopathy, with 0.08% ( $n = 336$ , 0.01% of the WRMSDs).

From the literature, we know that the muscle skeletal disorders of the upper limbs and neck are a common cause of morbidity and, in some professional groups, represent an important contribution to the loss of time derived from work<sup>23-27</sup>.

Community-based inquiries have stated a prevalence of 4-20% in specific places for neck pain and upper limb, with prevalence throughout life as high as 60%<sup>28-30</sup>.

In another study involving inquiry directed to the population ( $n = 5,133$ ), it was assessed a pain prevalence in the last month of 50.5% (2,539/5,032) of the ones replied. The prevalence of pain in each one of the areas was as follows: neck, 24.0%; shoulder (s), 31.7%; elbow (s), 13.9%; forearm(s), 14.9%; hand(s), 19.2%.

The prevalence of pain associated to work was around 44%<sup>31</sup>.

In OPRA (Occupational Physicians Reporting Activity) study, from 1996 to 1999, 800 occupational physicians observed that 49.1% of the reported cases were of WRMSDs, with an annual incidence of 20.6 per 100,000 workers, in a total amount of 21,480 cases preferentially distributed by the upper limb (37.5% of the cases), lower spine and trunk (27.9%), elbow (9.5%), cervical and thoracic spine (7.7%), shoulder (7.4%) and, in a lower percentage, hip and knee (4.8%)<sup>32</sup>.

In the subsequent registry, OPRA demonstrated that 47% of the reported occupational diseases were WRMSDs, preferentially distributed by the upper limbs (54%), vertebral spine (35%), lower limbs (6%) and other diagnosis (4%). In the United Kingdom, 12% of the working population has access to an occupational physician.

After 6 years, this registry reached a total amount of 66.000 cases of occupational diseases from these 48% WRMSDs. In another registry of rheumatic occupational diseases conducted by rheumatologists (MOSS - Musculoskeletal Occupational Surveillance Scheme) in the first 3 years, revealed 8,442 new cases reaching hand/wrist (44%), shoulder

(12%), elbow (10%), neck/spine (25%), hip/knee (3%) and foot/ankle (4%) in most of the cases attributable to repetitive traumas and not single trauma<sup>33</sup>.

In other countries, the WRMSDs prevalence data are similar. In one Canadian study, 1.3 million occupational diseases were found. Approximately 50% were WRMSDs. 63.3% of these were upper limb diseases and 36% were in the spine and lower limbs. The most affected areas were wrist/hand (39%), shoulder (29%) and elbow (27%)<sup>2</sup>.

In Netherlands, on the other hand, the prevalence of low back pain is of 44%, cervical pain is of 31%, shoulder pain is of 30%, elbow pain 11% and wrist pain of 18%.

It is known that, given the prevalence, the multiple location in these cases is frequent and, and patients who report pain in more than one location, may vary from 37% to 66%. In a study Ijzelenberg W, et confirmed that patients with low back pain had a higher possibility (68%) of having other co-morbidities and that these are associated to the intensity of low back pain reported<sup>34</sup>.

In a population based study in a region of France that corresponded to 5% of the country workers, there was an upper limb WRMSDs prevalence rate of 58% in women and 53% in men throughout the 12 previous months and 35% of women and 27% of men reported symptoms during the last week. The clinically diagnosed injuries were of 11% in men and 15% in women. The most prevalent situations were the rotator cuff syndrome (6.8% of men and 9% of women), followed by carpal tunnel syndrome (2.3%/4%) and epicondylitis (2.2%/2.7%)<sup>5</sup>.

Over the last years, the carpal tunnel syndrome (CTS) has become a very relevant disease within WRMSDs. For example, in the United States, in 1993, it represented 13% of all WRMSDs and it was estimated that 50% of all CTS cases had an occupational origin. In this study, there are in Portugal obvious differences from what was observed in the international literature. On one hand, there is a larger supremacy of the back pain and, relatively, an important cervical pain value; on the other hand, there is a clear decrease in the values of upper and lower limbs WRMSDs.

Furthermore, within upper limb WRMSDs, a higher value for hand tendinopathy and a reduced value of the elbow tendinopathies and of the carpal tunnel syndrome were observed.

The reason for this fact may not be clear. As this

is the first transversal study on the prevalence of WRMSDs within the large Portuguese companies, these results may demonstrate only that the Portuguese business sector, of its working population and the anthropometric, social, and labour training characteristics, result in relevant clinical pathologies different from the international literature. Another explanation is that the clinical relevance given by Portuguese occupational physicians may be different from the one given by physicians from other countries or by patients themselves in international studies.

Finally, and given the simplicity of this questionnaire, these results may have several design or response biases that were not anticipated by its authors.

The global data found is clearly contrary to the social security data, in what concerns to the reported occupational diseases and, therefore, corroborate the deficit in the national registry system of these diseases.

If we consider that our work review the impact of WRMSDs in 11% of the Portuguese working force and found a prevalence of 5,9% (24,249 patients) we could try to extrapolate to the entire Portuguese workforce and we would found 220,467 workers with a relevant pathology for the occupational physician. This is not so linear and it is just an exercise because other issues can influence the result of the global work force (type of activity, size of the company, presence of occupational health services etc.).

Nevertheless, in the 2005 Social Security data reported 1,274 occupational diseases without incapacity and 201 with incapacity, in a total amount of 1,475 certified WRMSDs<sup>35</sup>. The important question here is to understand the reason for this difference. Maybe the occupational physicians do not systematically report the diseases because of difficulties related with the occupational medicine practice in Portugal or maybe they do not perceive them as important for the workers or for the country. Other reasons would be the inexistence of a simplified system for working pathologies or maybe it is understood that the sending of this information for the *Centro Nacional para Prevenção das Doenças Profissionais* (National Centre for the Prevention of Occupational Diseases) (CNPRP) does not give any added-value for the workers, for the company or for the occupational physician itself. In any case, these pathologies correspond to 40.7% of all diseases certified in Portugal in 2005

which, despite being below the numbers from other countries, demonstrates its clinical and social importance<sup>36-38</sup>.

## Conclusion

WRMSDs have replaced other occupational diseases worldwide, such as deafness or respiratory pathology, in terms of labour and social impact.

However, the data that we have obtained demonstrate that, in Portugal, there are still some obvious needs in the appreciation of these diseases and in the occupational physicians, employers and state structure responsibility.

The absence of clinical guidelines and the difficult in identifying these diseases has been influencing for many years the true reality of these injuries in Portugal. New registry and clinical guidance systems must be implemented in order to prevent a non-controlled increase of these injuries, with clear implications in the use of health resources.

The data obtained, which point out to a prevalence of around 6%, was obtained by of a short and simple questionnaire, the number of replies and the sample size as well as clinical evaluation instead of workers complaints are a strength of this study. However we should consider some weaknesses. The non-identification of the diseases relation with the type of work or a better characterization of the affected group in relation to sex, age and work description has weakened the extrapolations we could have obtained. Nevertheless, these limitations were contemplated in the study design having into account the multiple types of training of the specialists who replied, the type of contract, the time to reply to the questionnaire, the several types of registry systems for medical appointments and diseases implemented by the several occupational physicians and the need to design a representative study of the Portuguese business sector.

With this study, we were able to have a better vision on the number, location and type of WRMSDs in Portugal.

This study was a first epidemiologic approach to the theme and, due to its design, it will be necessary to perform further studies focused on specific pathologies or added-risk activity sectors, in order to more accurately understand the real impact of these diseases in Portugal.

## Acknowledgments

The authors would like to sincerely acknowledge Dr. Carlos Pipa, from the Direção Geral da Saúde (Health General Directorate), Dr. Pedro Aguiar, from the Escola Nacional de Saúde Pública (National School of Public Health) – Universidade Nova de Lisboa, Prof. Doutor Jaime Branco, Coordinator of the National Plan Against Rheumatic Diseases, Prof. Doutor António Sousa-Uva, from the Escola Nacional de Saúde Pública (National School of Public Health) - Universidade Nova de Lisboa and Dr. Mário Carreira, from the Direção Geral da Saúde (Health General Directorate).

## Correspondence to

Luís Cunha-Miranda  
Rua da Benificência nº 7 1050-034 Lisboa  
E-mail: luis.miranda@ipr.pt

## References

1. Tjepkema M. Repetitive strain injury. *Health Rep* 2003;14:11-30.
2. Ratzlaff C R, Gillies J H, Koehoorn M W. Work related repetitive strain injury and leisure-time physical activity. *Arth & Rheum* 2007;57:495-500.
3. Piligian G, Herbert R, Hearn M, Dropkin J, Landsbergis P, Cherniack M. Evaluation and management of chronic work-related musculoskeletal disorders of the distal upper extremity. *Am J Ind Med* 2000;37:75-93.
4. Cherry N M, Meyer J D, Chen Y, Holt D L, McDonald J C. The reported incidence of musculoskeletal disease in the UK: MOSS 1997-2000. *Occup Med* 2001;51:450-455.
5. Roquelaure Y, Ha C, Leclerc A et al. Epidemiological surveillance of upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arth & Rheum* 2006;55:765-778.
6. Chen Y, McDonald J C, Cherry N M. Incidence and suspected cause of work-related musculoskeletal disorders, United Kingdom, 1996-2001. *Occup Med* 2006;56:406-413.
7. Armstrong TJ, Foulke JA, Joseph B, Goldstein S. Investigation of cumulative trauma disorders in a poultry processing plant. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1982;43:103-116.
8. Burdorf A, Van Riel M. Design of strategies to assess lumbar posture during work. *International Journal of Industrial Ergonomics* 1996;18:239-249.
9. Devereux JJ, Buckle P, Vlachonikolis IG. Interactions between physical and psychosocial risk factors at work increase the risk of back disorders: an epidemiological approach. *Occupational Environmental Medicine* 1999;56:343-353.
10. Hagg G, Milerad E. Forearm extensor and flexor exertion during simulated gripping work - an electromyographic study. *Clinical Biomechanics* 1997; 12:39-43.
11. Hagg G, Oster J, Bystrom S. Forearm muscular load and wrist angle among automobile assembly line

- workers in relation to symptoms. *Applied Ergonomics* 1997;28:41-47.
12. Loslever P, Ranaivosoa A. (1993). Biomechanical and epidemiological investigations of carpal tunnel
  13. Marras W, Schoenmarklin RW. Wrist motion in industry. *Ergonomics* 1993;36:341-351.
  14. Moore A, Gard A. Upper extremity disorders in a pork processing plant: Relationships between job risk factors and morbidity. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1994;56:443-458.
  15. Riihimaki H. Hands-up or back to work-future challenges in epidemiologic research on musculoskeletal diseases. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health* 1995;21: 401-403.
  16. Van der Beek AJ, Frings-Dresen MH, van Dijk FJ. Loading and unloading by lorry drivers and musculoskeletal complaints. *International Journal of Industrial Ergonomics* 1993;12:13-24.
  17. Walker-Bone K, Cooper C. Hard work never hurt anyone: or did it? A review of occupational associations with soft tissue musculoskeletal disorders of the neck and upper limb. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1391-1396.
  18. Harkness EF, Macfarlane GJ, Silman AJ, McBeth J. Is musculoskeletal pain more common now than 40 years ago? Two population-based cross-sectional studies. *Rheumatology* 2005;44:890-895.
  19. Sommerich C, McGlothing JD, Marras W. Occupational risk factors associated with soft tissue disorders of the shoulder: a review of recent investigations in the literature. *Ergonomics* 1993;36:697-717.
  20. Van der Windt D, Thomas E, Pope D et al. Occupational risk factors for shoulder pain: a systematic review. *Occupational Environmental Medicine* 2000;57:433-442.
  21. Viikari-Juntura ER. The scientific basis for making guidelines and standards to prevent work-related musculoskeletal disorders. *Ergonomics* 1997;40: 1097-1117.
  22. Winkel J, Westgaard RH. Occupational and individual risk factors for shoulder-neck complaints. Part II-The scientific basis (literature review) for the guide. *International Journal of Industrial Ergonomics* 1992;10:85-104.
  23. Nakaseko M, Tokunga R, Hosokawa M. History of occupational cervicobrachial disorder in Japan. *J Hum Ergol* 1982;11:7-16.
  24. Hocking B. Epidemiological aspects of "repetitive strain injury" in Telecom Australia. *Med J Aust* 1987;147:218-222.
  25. Gun RT. The incidence and distribution of RSI in South Australia 1980-81 to 1986-87. *Med J Aust* 1990;153:376-380.
  26. Darmawan J, Vallenburg HA, Muirden KD, Wigley RD. The prevalence of soft tissue rheumatism - a WHO-ILAR copcord study. *Rheumatol Int* 1995;15:121-124.
  27. Pålsson B, Horstmann V, Attewell RG, Ohlsson K, Skerfving S. Sickleave and disability pensions among female assembly workers. *Eur J Public Health* 1997;7:162-168.
  28. Bergenudd H, Lindgarde F, Nilsson B, Petersson CJ. Shoulder pain in middle age. A study of prevalence and relation to occupational work load and psychosocial factors. *Clin Orthop* 1988;231:234-238.
  29. Jacobsson L, Lindgarde F, Manthorpe R. The commonest rheumatic complaints of over six weeks' duration in a twelve-month period in a defined Swedish population. Prevalences and relationships. *Scand J Rheumatol* 1989;18:353-360.
  30. McCormack RR Jr, Inman RD, Wells A, Berntsen C, Imbus HR. Prevalence of tendonitis and related disorders of the upper extremity in a manufacturing workforce. *J Rheumatol* 1990;17:958-964.
  31. Sim J, Lacey RJ, Lewis M. The impact of workplace risk factors on the occurrence of neck and upper limb pain: a general population study. *BMC Public Health* 2006;6:234.
  32. Cherry NM, Meyer JD, Holt DL, Chen Y, McDonald JC. Surveillance of work-related diseases by occupational physicians in the UK: OPRA 1996-1999. *Occup Med* 2000;50:496-503.
  33. Chen Y, Turner S, Hussey L, Agius R. A study of work-related musculoskeletal case reports to The Health and Occupation Reporting network (THOR) from 2002 to 2003. *Occup Med* 2005;55:268-274.
  34. Ijzelenberg W, Burdorf A. Impact of musculoskeletal co-morbidity of neck and upper extremities on healthcare utilization and sickness absence for low back pain. *Occup Environ Med* 2004;61:801-810.
  35. <http://www2.seg-social.pt/left.asp?02.21.03.07> last accessed on May 5, 2009.
  36. [http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=7075976&PUBLICACOESmodo=2](http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=7075976&PUBLICACOESmodo=2) last accessed on May 5, 2009.
  37. [http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0001543&contexto=pi&selTab=tab0](http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0001543&contexto=pi&selTab=tab0) last accessed on May 5, 2009.
  38. [http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0001544&contexto=pi&selTab=tab0](http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0001544&contexto=pi&selTab=tab0) last accessed on May 5, 2009.



## FROM A NEUTROPHILIC SYNOVIAL TISSUE INFILTRATE TO A CHALLENGING CASE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Ana Filipa Mourão\*, Helena Canhão\*\*, Elsa Sousa\*\*\*, Rita Cascão\*, João Borges da Costa\*\*\*, Luís Soares de Almeida\*\*, Maria Emília Oliveira\*\*\*\*, Manuel Marques Gomes\*\*, Mário Viana Queiroz\*, João Eurico Fonseca\*\*

### Abstract

The herein report illustrates how a synovial tissue heavily infiltrated by neutrophils in the first weeks of arthritis, can evolve in few months to a synovial infiltration by lymphocytes with a characteristic pattern of rheumatoid arthritis (RA). This observation suggests a critical initial role of neutrophils in RA onset, which is eventually surpassed by the activation of the adaptive immune system. In addition, this patient, despite the absence of rheumatoid factors and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, progressed to a highly destructive and disabling disease, that was only controlled adequately with rituximab, due to the lack of response to methotrexate and serious adverse effects with TNF blockers therapy.

**Keywords:** Early Rheumatoid Arthritis; Synovitis; Neutrophils; Adverse Drug Reaction; Anti-Tumour Necrosis Factor Agents.

### Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease characterized by synovial hyperplasia caused by a large cellular leukocyte infiltrate and high expression of proinflammatory cytokines, leading to erosions and increased remodelling of joint cartilage and bone. The herein case report demonstrates how the presence of a syno-

vial tissue heavily infiltrated by neutrophils can occur during RA onset, being latter on converted into the classic synovial pattern of this disease. Despite the absence of rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), the clinical evolution of this patient was poor. The difficulties in the clinical management were increased by the lack of response to methotrexate and to the occurrence of severe adverse events with TNF antagonists. These drawbacks led to the introduction of rituximab therapy with an adequate clinical response.

### Case report

A 33 year-old woman presented with an acute asymmetric oligoarthritis initiated in the previous week, involving the left ankle, right knee and wrist with associated tenosynovitis. She also referred morning stiffness lasting 30 minutes and on clinical observation no skin lesions or fever could be detected. Her past and family history were irrelevant. Laboratorial evaluation showed normal blood count, elevated erythrocyte sedimentation rate (38 mm/1<sup>st</sup> hour) and C reactive protein (2.5 mg/dL). Serum RF anti-CCP antibody, antinuclear antibodies were not detectable and HLA B27 was also negative. Serological tests to Human Immunodeficiency Virus, *Borrelia burgdorferi*, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, B and C hepatitis virus were negative as well as urinary sediment and bacteriological exam of vaginal swab. Hands and wrists, ankles and knees, feet, chest and sacroiliac radiographs were normal. Synovial biopsy of the right knee revealed the presence of an acute inflammatory infiltrate with predominance of polymorphonuclear cells, suggesting an infectious process (Figure 1a). Despite of a negative synovial fluid culture she was treated with ceftriaxone (1 g im/day), du-

\*Rheumatology Research Unit, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisbon

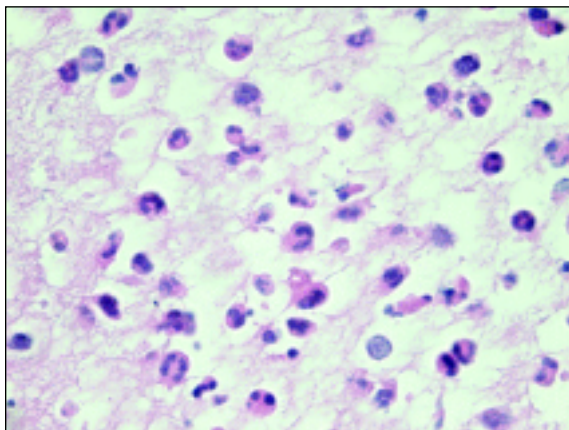
\*\*Rheumatology Department of Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, EPE, Lisbon

\*\*\*Dermatology Department of Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, EPE, Lisbon

\*\*\*\*Pathology Department of Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, EPE, Lisbon

ring 8 days, due to the diagnostic hypothesis of gonococcal arthritis, and with diclofenac 150mg/dL. As no clinical improvement occurred she was started on a low dose of oral prednisone with a partial clinical response. Two months later, she developed additional involvement of the left wrist and metacarpophalangeal joints of the left hand. By that time, she began treatment with sulphasalazine (up to 2.5 g daily), later associated with methotrexate (up to 20 mg weekly), again only achieving a partial clinical and laboratorial response. Due to signs of high inflammatory activity in the left wrist a second synovial biopsy was performed, 8 months after disease onset. This second biopsy showed fibrosis, moderate diffuse lympho-plasmocitary infiltrate and a few scattered neutrophils (Figure 1b). By this time, she already presented hand and feet erosions and clearly fulfilled the ACR classification criteria for RA<sup>1</sup>.

The disease became aggressive and disabling, with the need for surgical synovectomy and partial arthrodesis of the wrist. At that time (two years after disease onset) she was started on infliximab (3mg/Kg iv every 8 weeks, plus 15 mg/week of methotrexate), due to intolerance to 20 mg/week of methotrexate and persistent disease activity (DAS28: 5.8). In the day after the first infusion she developed sneezing and on the second infusion a severe angioedema occurred after 10 minutes of perfusion, requiring hydrocortisone treatment. She was switched to adalimumab (40 mg sc eow) and after 2 months she developed erythematous-descamative plaques involving both hands, feet



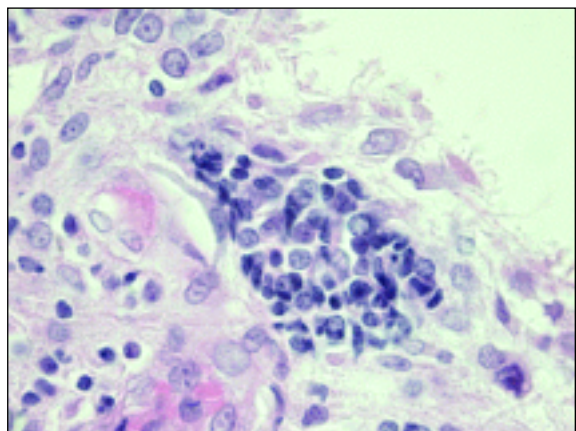
**Figure 1a.** Synovial biopsy of the right knee in the first weeks of the disease revealing the presence of an acute inflammatory infiltrate with predominance of neutrophils. (Hematoxilin- Eosin, 1000 X).

and scalp with total alopecia (Figures 2a and 2b). The skin biopsy was compatible with a psoriatic like skin reaction (Figure 3). These skin lesions disappeared 4 months after stopping adalimumab therapy and application of calcipotriol+dipropionate of betamethasone in the lesions. As described, there was no family history of psoriasis and there was a complete remission of the skin lesions after stopping adalimumab without subsequent psoriatic lesions recurrence. She was then proposed for treatment with rituximab (DAS28: 5.6).

Currently, 6 months after rituximab treatment and on 15 mg/week of methotrexate, she has a low disease activity (DAS28: 2.8) with no side effects reported. She only maintains tenderness of the left ankle, which will be treated surgically due to progressive radiological damage.

## Discussion

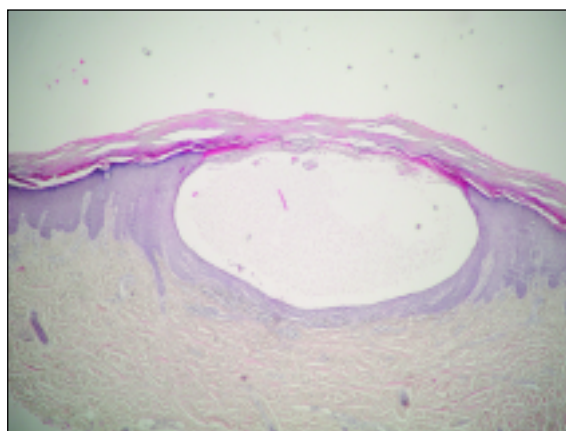
This case report has interesting implication for the concept of early RA pathogenesis. In fact, the first biopsy, obtained in the initial weeks of RA onset, showed a synovial tissue highly infiltrated by neutrophils, which evolved into a different synovial cellular pattern as the disease became chronic. This observation reinforces a critical initial role of neutrophils in RA onset, which is later surpassed by the activation of the adaptive immune system. Despite the fact that RA has been classically considered as a T cell driven disease, recent studies showed that neutrophils are also prominent players in this disease<sup>2</sup>. In fact, neutrophils are the



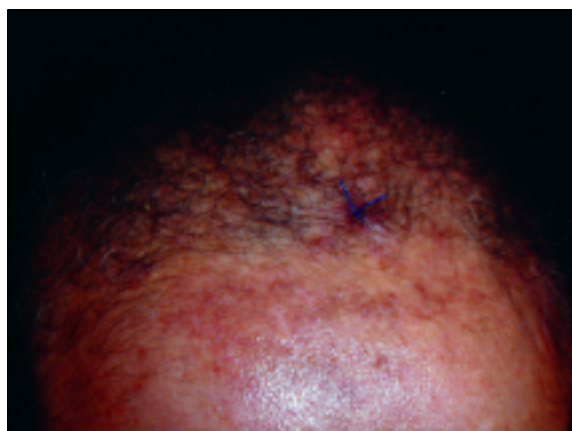
**Figure 1b.** Synovial biopsy of the left wrist 8 months after disease onset showing fibrosis and moderate diffuse lympho-plasmocitary infiltrate (Hematoxilin-Eosin, 1000 X).



**Figure 2a.** Erythematous and well demarcated papulosquamous lesion of left hand with a few sterile pustules on the palm.



**Figure 3.** Spongiform vesicle with neutrophils on the top close to the corneal layer, with parakeratosis, compatible with psoriasis (Hematoxylin-Eosin, 1000 X).



**Figure 2b.** Alopecia of the frontal area.

most abundant cells in the synovial fluid of patients with active RA and this fluid contains large quantities of cytokines that are secreted by these cells and macrophages [e.g. interleukin (IL) 1 $\beta$ , IL6, IL8, tumour necrosis factor (TNF) and transforming growth factor (TGF)  $\beta$ ]<sup>3,4,5,6</sup>. Moreover, the disturbed neutrophils apoptosis that was previously reported both in synovial fluid and peripheral blood of RA patients<sup>7,8</sup> may create the appropriate conditions for an inflammatory vicious cycle that might contribute to the self-perpetuation of an acute arthritis episode and creating the appropriate conditions for the onset of an unremitting joint inflammatory disease.

In addition, this case report also illustrates how a RF and anti-CCP antibody negative RA can be also aggressive and documents two serious adverse events that can occur with TNF antagonist the-

rapy: allergic reaction and psoriasis-like skin manifestations. Other reports of new-onset psoriasis during TNF blockers therapy have been published<sup>9-14</sup>. We emphasize the absence of a family history of psoriasis and the clear cut coincidence between starting adalimumab and the onset of the skin lesions in the absence of other treatment modifications. Moreover, there was a complete clearance of the skin lesions after stopping adalimumab without future psoriatic lesions recurrence. Finally, despite the possible reduced efficacy of rituximab in RF and anti-CCP antibody negative RA patients<sup>15</sup>, this particular patient exhibited an excellent clinical response.

#### 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. 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.
2. Kitsis E, Weissman G. The role of the neutrophil in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1991; 265: 63-72.
3. Edwards S, Hallett M. Seeing the wood for the trees: the forgotten role of neutrophils in rheumatoid

- arthritis. *Immunol Today* 1997; 18:320-324.
4. Firestein GS, Alvaro-Garcia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990; 144: 3347-3353.
  5. Westacott CI, Whicher JT, Barnes IC, Thompson D, Swan AJ, Dieppe PA. Synovial fluid concentration of five different cytokines in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 676-681.
  6. Feldmann M, Brennan FM, Chantry D et al. Cytokine production in the rheumatoid joint: implications for treatment. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:480-486.
  7. Weinmann P, Moura R, J Caetano-Lopes, et al. Delayed neutrophil apoptosis in very early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 885-887.
  8. Raza K, Scheel-Toellner D et al. Synovial fluid leukocyte apoptosis is inhibited in patients with very early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8: R120.
  9. Roux C, Brocq O, Leccia N et al. New-onset psoriatic palmoplantar pustulosis following infliximab therapy: a class effect? *J Rheumatol* 2007; 34: 434-437.
  10. Kary S, Worm M, Audring H et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving TNF alpha antagonists. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 405-407.
  11. Sfikakis PF, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratis A. Psoriasis induced by anti-tumour necrosis factor therapy. A paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2513-2518.
  12. Sari I, Akar S, Birlik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-a-induced psoriasis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1411-1414.
  13. de Gannes G, Ghoreishi M, Pope J et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-a inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143: 223-231.
  14. Mourão AF, Rustin MHA, Isenberg D. Exacerbation of psoriatic skin lesions in 3 patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2009 (in press).
  15. Szodoray P, Alex P, Dandapani V et al. Apoptotic effect of rituximab on peripheral blood B cells in rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 2004; 60:209-218.

## 74th American College of Rheumatology Annual Meeting

Atlanta, EUA

7 a 11 de Novembro 2010

## CENTRAL DIABETES INSIPIDUS INDUCED BY TUBERCULOSIS IN A RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENT

Diogo Souza Domiciano, Jozélio Freire de Carvalho, André Régis Macedo, Ieda Maria Magalhães Laurindo\*

### Abstract

Tuberculosis, a polymorphic disease, is a diagnostic challenge, particularly when arises concomitantly to an autoimmune disease such as rheumatoid arthritis (RA). Herein, the authors describe a 33-year-old woman with nodular RA who was being treated with methotrexate, sulfasalazine and corticosteroids and presented with subcutaneous nodules simultaneously with aseptic meningitis. *Mycobacterium tuberculosis* was identified in cultures from a biopsy of an axillary nodule. The patient also developed polyuria and polydipsia with normal glycemia; antidiuretic hormone (ADH) treatment before and after a 3% saline infusion test was performed and diabetes insipidus was diagnosed. An encephalic MRI showed sellar and suprasellar masses, suggesting central diabetes insipidus (CDI). The patient received standard tuberculosis (TB) treatment for 6 months and also DDAVP (desmopressin acetate) during this period. Control of CDI was observed. A pre-surgical magnetic resonance imaging (MRI) showed no pituitary mass. It is known that intrasellar tuberculoma occurs in only 1% of TB patients. TB should be considered in the differential diagnosis of CDI, especially in immunosuppressed patients and in countries where this infection is a serious public health problem.

**Keywords:** Diabetes Insipidus; Rheumatoid Arthritis; Tuberculosis; Tuberculoma; Nodulosis.

### Introduction

Tuberculosis (TB) is a granulomatous disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* bacilli that

mainly affects the lungs. Before the era of HIV, the risk of contracting this infection in most developing countries had been declining by 1-5% per year. Since the mid-1980s, however, with the explosion of HIV, the incidence of TB has increased considerably. Even in industrialized countries, significant TB incidences are observed due to increased immigration from developing countries, the interaction between tuberculosis and HIV infection and the decline in the health care infrastructure related to tuberculosis control programs<sup>1</sup>.

The most common form of infection is by inhalation of bacilli, which are then engulfed by alveolar macrophages. These bacilli continue replicating and are disseminated throughout the body inside infected macrophages. Once a cell-mediated immune response develops, the infection is brought under control, and granulomas develop in a process mediated by cytokines, primarily tumor necrosis factor (TNF). In approximately 90% of affected individuals, the infection remains latent, with the bacilli inside the granulomas. In some patients (particularly those who are immunocompromised), the infection progresses to tuberculosis disease<sup>2</sup>. Due to its polymorphic presentation, tuberculosis is always a difficult diagnosis, a statement that is supported by epidemiological data.

Aside from concern about co-infection of tuberculosis and HIV, another serious issue is the development of active tuberculosis disease in patients receiving anti-TNF therapy, which is primarily used to treat rheumatoid arthritis<sup>3</sup>. TNF is the crucial cytokine in responding to a variety of infectious agents, particularly intracellular pathogens such as *Mycobacterium tuberculosis*. TNF is essential in the formation and maintenance of the granulomas that physically contain the infection<sup>2</sup>. Moreover, TNF directly activates macrophages, which are responsible for phagocytosis and pathogen death<sup>4</sup>. As with HIV-positive individuals, TB frequently occurs in anti-TNF-treated patients in an atypical fashion, with extra-pulmonary manifestations or dissemi-

\*Rheumatology Division, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brazil

JF Carvalho received a Grant from Federico Foundation

nated disease, resulting in a serious diagnostic challenge<sup>5</sup>.

We describe the occurrence of a pituitary tuberculoma that manifested as central diabetes insipidus (CDI) in a patient with RA and nodulosis. In this case, the main goal was to differentiate the rheumatoid nodule in the CNS from other mass lesions, primarily tumors or infections.

## Case Report

A 33-year-old woman was admitted to investigate an asymptomatic pulmonary nodule. She had suffered from Rheumatoid Arthritis (RA) for 10 years (ACR criteria). The disease was controlled with methotrexate (MTX) (17.5 mg weekly), sulfasalazine (SSA) (1 g daily), deflazacort (15 mg daily) and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The histopathology of the nodule, obtained by open lung biopsy, was compatible with a rheumatoid nodule. At that time, chloroquine (250 mg daily) was introduced, the SSA dose was increased to 2 g daily and MTX was maintained at a lower dose (10 mg weekly).

After remaining asymptomatic for the next seven months, the patient developed subcutaneous nodules in the left axilla, supraclavicular area, right arm, forearms and legs. Some of the nodules in the arms and legs became painfully ulcerated, and their biopsy result was suggestive of rheumatoid nodules with negative cultures. The axillary nodule evolved into an abscess, which was submitted to surgical intervention, after which the material was sent for culture (fungus and mycobacterium included). Antibiotic therapy led to complete resolution of the abscess.

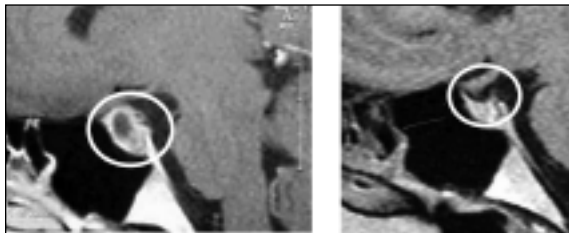
Concomitantly, the patient presented with hea-

dache, vomiting and photophobia. Examination of the cerebrospinal fluid revealed lymphocytic meningitis (550 cells, 69% lymphocytes, 19% monocytes, protein 72 mg/dL, glucose 46 mg/dL). Thoracic radiographs were unremarkable, tuberculin and anti-HIV tests were negative, but *Mycobacterium tuberculosis* was identified in the material from the axillary abscess. Next, the patient developed polyuria and polydipsia with normal glycemia; a saline 3% infusion test and antidiuretic hormone (ADH) treatment before and after infusion were performed, and diagnosis of diabetes insipidus was presupposed. Encephalic magnetic resonance imaging (MRI) showed sellar and suprasellar masses (Figs. 1 and 2), strengthening the diagnosis of central diabetes insipidus (CDI). Surgery was scheduled and the patient was placed under careful medical supervision while receiving standard TB treatment (Rifampin, Isoniazid and Pyrazinamide) for 6 months and DDAVP (desmopressin acetate) during diabetes insipidus symptoms. Regression of the subcutaneous lesions and control of CDI were observed. A pre-surgical MRI showed no pituitary mass (Figs. 1 and 2). At the time of the last visit, the patient's RA activity was controlled with SSA and chloroquine diphosphate. No new nodules or CDI manifestations were reported.

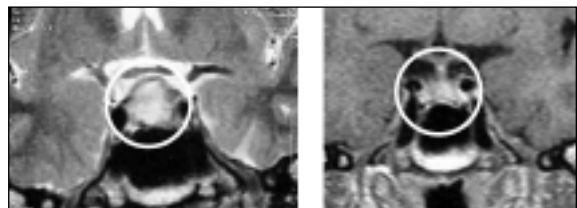
## Discussion

More than 34 cases of intrasellar tuberculoma have been documented in the literature, most of them in India. It is an unusual condition, reported in autopsy series, rarely with clinical manifestations<sup>6</sup>.

TB central nervous system (CNS) involvement, more commonly manifested as meningitis, results from a distant focus of *Mycobacterium tuberculo-*



**Figure 1.** Mass lesion with cystic aspect in sellar and suprasellar regions before and after treatment. Magnetic resonance imaging (MRI) on T1 sequence, sagittal incidence.



**Figure 2.** Mass lesion with cystic aspect in sellar and suprasellar regions before and after treatment. Gadolinium-enhanced Magnetic resonance imaging (MRI), coronal incidence.

sis, secondary to hematogenous spreading. In developing countries such as Brazil, CNS is affected in about 20% of the cases of extra-pulmonary infection. Even in these endemic areas, intracranial tuberculoma is uncommon (1% of TB patients) and is frequently associated with miliary tuberculosis. It is usually located in the cerebral cortex and cerebellum but has also been reported in the thalamus, cavernous sinus, cerebellopontine angle and very rarely in the pituitary<sup>6</sup>.

This is the first case of pituitary tuberculoma in an immunosuppressed patient with RA. The majority of cases described in the literature were observed in healthy individuals with no evidence of immunosuppression<sup>6</sup>.

Similar to the symptoms of our patient, headache and visual symptoms were the most frequent initial complaints<sup>6</sup>. Hypopituitarism was observed in about 60% of the cases. Other cases presented with hypogonadism, hyperprolactinemia or no endocrine manifestations. CID has already been reported as occurring subsequent to successfully treated tuberculosis meningitis<sup>7</sup> but not as a consequence of pituitary compression by tuberculoma.

This patient had ganglionic and cutaneous TB, in addition to a cerebrospinal fluid examination compatible with lymphocytic meningitis. Clinical or laboratory evidence of concomitant meningitis in patients with CNS tuberculoma is extremely variable and is observed in 10% to 50% of patients<sup>8,9</sup>. The recommended treatment for tuberculoma is an anti-tuberculosis traditional therapeutic scheme (Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide), adding ethambutol or other drugs only in the presence of previous treatment for TB or antibiotic-resistant *Mycobacterium*<sup>10</sup>. During follow-up, cases demonstrated a reduction in size or disappearance of the lesion or, in cases of mass persistence, surgical excision.

The recent increase in morbidity and mortality from tuberculosis is mainly related to HIV infection, but is also related to age-related immunosuppression or immunosuppressive drugs used for autoimmune diseases<sup>3</sup>, as was the case of our patient. This RA patient did not receive anti-TNF therapy, but she could be considered immunosuppressed due to methotrexate and corticosteroid treatment, as well as to RA itself. Anergy or decreased delayed-type hypersensitive responses to recall antigens, including tuberculin, has been observed in RA patients and could explain the negative PPD test even

in the presence of active TB<sup>11,12</sup>.

In this case, one important differential diagnosis was the CNS rheumatoid nodule, especially under MTX therapy, which accelerates nodulosis formation. Nodules in RA occur in 50-60% of patients and are commonly localized in the subcutaneous tissue, but have also been described in the heart, lungs, gastrointestinal tract and CNS<sup>13</sup>.

Jackson et al<sup>14</sup>, in their review of 14 cases of CNS rheumatoid nodules, reported that RA was longstanding and erosive. Subcutaneous nodules were also observed concomitantly in most reported cases. CNS nodulosis was largely asymptomatic unless there was concomitant vasculitis or meningitis. In this series, meningeal involvement was more common than parenchymal disease, which was observed in only 1 patient with nodules in the left cerebral hemisphere.

In another review of inflammatory CNS involvement in RA<sup>15</sup>, less than half of the patients had active articular RA when CNS nodulosis was diagnosed. The majority of cases had debilitating cutaneous disease with important subcutaneous nodulosis, leg ulcers and gangrene, although the frequency of other RA extraarticular features was not reported. Our patient did not have aggressive RA and had been in remission when the neurological problem developed.

This case highlighted the importance of tuberculoma in the differential diagnosis of an intracranial mass lesion. It also should be considered an alert for considering a TB diagnosis in the most varied clinical settings, particularly in immunosuppressed patients, and especially at the present time with the widespread use of anti-TNF drugs.

#### Correspondence to

Ieda Maria Magalhães Laurindo  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Av. Dr. Arnaldo, 455 – 3o andar – Reumatologia,  
sala 3107 São Paulo, SP, 01246-000 – Brazil.  
Phone: 5511-30617490  
Fax: 5511-30617490  
E-mail: monocyte@lim17.fm.usp.br

#### References

1. Porter JDH, McAdam KPWJ. The re-emergence of tuberculosis. *Rev. Public Health* 1994; 15: 303-323.
2. Gardam MA et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-155.
3. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated

- with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 602-610.
4. Bekker LG et al. TNF- $\alpha$  controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol* 2001; 166: 6728-6734.
  5. Keane J et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- $\alpha$  neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104.
  6. Sharma MC, Arora R, Mahapatra AK, Sarat-Chandra P, Gaikwad SB, Sarkar C. Intracranial tuberculoma – an enigmatic pituitary infection: a series of 18 cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102:72-77.
  7. Hay DR. Diabetes insipidus after tuberculous meningitis. *Br Med J* 1960; 1: 707.
  8. Giese A, Kucinski T, Hagel C, Lohmann F. Intracranial tuberculomas mimicking a malignant disease in an immunocompetent patient. *Acta Neurochir* 2003; 145: 513-519.
  9. Wasay M, Moolani MK, Zaheer J, Kheleani BA, Smego RA, Sarwari RA. Prognostic indicators in patients with intracranial tuberculoma: a review of 102 cases. *J Pak Med Assoc* 2004; 54: 83-87.
  10. Bayindir C, Mete O, Bilgic B. Retrospective study of 23 pathologically proven cases of central nervous system tuberculomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 353-357.
  11. Emery P, Panayi G, Symmons D, Brown G. Mechanisms of depressed delayed-type hypersensitivity in rheumatoid arthritis: the role of protein energy malnutrition. *Ann Rheum Dis* 1984;4:430-434.
  12. Pope RM, Kniker WT, Talal N, Dauphinee M. Delayed type hypersensitivity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:17-20.
  13. Karam NE, Roger L, Hankins LL, Reveille JD. Rheumatoid nodulosis of the meninges. *J Rheumatol* 1994; 21: 1960-1963.
  14. Jackson CG, Chess RL, Ward JR. A case of rheumatoid nodule formation within the central nervous system and review of the literature. *J Rheumatol* 1984; 11:237-240.
  15. Bathon JM, Moreland LW, DiBartolomeo AG. Inflammatory central nervous system involvement in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18: 258-266.

## XVII Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia

Lisboa, Portugal  
9 a 10 de Dezembro 2010



## PANCREATITE AGUDA E RUTURA ESPONTÂNEA DE PSEUDOCISTO PANCREÁTICO EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Carolina Fernandes Silva Campos\*, Juliana Alves Scrignoli\*\*, Lorena Penha de Almeida\*\*, Brena Luize Ferreira\*, Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro\*\*, Domingos Sávio Nunes de Lima\*\*\*, Luiz Fernando de Souza Passos\*\*\*

### Resumo

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, com envolvimento multissistêmico. Sintomas gastrointestinais são comuns (náuseas, vômitos e epigastria). A pancreatite (PA) é uma manifestação incomum do LES, diagnóstico diferencial importante na avaliação da dor abdominal. Os pacientes, normalmente, apresentam dor de intensidade variável, algumas vezes simulando abdome agudo. Vários fatores têm sido implicados na patogênese desta condição, tais como fenômenos autoimunes, vasculite, anticorpos antifosfolípidos e drogas. O papel dos corticosteróides como um fator etiológico é ainda controverso. Devido à raridade de LES e pancreatite aguda, relatamos o caso de duas pacientes com lúpus com quadro inflamatório grave. Em um caso, utilizou-se corticóide em doses altas durante o tratamento, com boa evolução. No outro, a paciente evoluiu com óbito por ruptura espontânea de pseudocisto pancreático e suas complicações hemodinâmicas no pós-operatório. Nos casos relatados não foram evidenciados fatores predisponentes para PA, portanto, esta foi considerada manifestação de atividade do LES.

**Palavras-Chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico; Pancreatite; Pseudocisto Pancreático; Corticosteroide.

### Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, with multisystemic involvement. Gastrointestinal symptoms are common, like nausea, vomiting and dyspepsia. Acute pancreatitis is an unusual manifestation of SLE, being an important differential diagnosis in evaluation of abdominal pain. The patients usually presents with pain of variable intensity, some occasions simulating acute abdomen. Several factors have been implicated in the pathogenesis of this condition, such as vasculitis, drugs and antiphospholipid antibodies. The role of corticosteroids as etiologic factor remains controversial. Due to the rarity of SLE associated to pancreatitis, we report two cases of patients with severe inflammatory process. In one case, it was used corticosteroids in high doses during treatment, with good outcome. In another, the patient died because of pancreatic pseudocyst rupture and its postoperative hemodynamic complications. In the reported cases, predisposing factors for acute pancreatitis were not verified, so it was considered a primary manifestation of SLE activity.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus; Pancreatitis; Pancreatic Pseudocyst; Corticosteroids.

### Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, que envolve múltiplos órgãos e sistemas, caracterizada pela presença de autoanticorpos contra proteínas celulares do organismo, acometendo principalmente mulheres na fase reprodutiva. A prevalência da doença varia de 14,6 a 122 casos por 100 mil habitantes<sup>1</sup>.

Os sintomas gastrointestinais ocorrem em cerca de 30% a 40% dos pacientes com LES, podendo fazer parte das manifestações clínicas desta doen-

\*Médica residente do Serviço de Clínica Médica do HUGV-UFAM

\*\*Médica residente do Serviço de Reumatologia do HUGV-UFAM

\*\*\*Professor (a) de Reumatologia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Preceptor (a) da Residência Médica em Reumatologia do HUGV

\*\*\*\*Professor de Reumatologia da Universidade Estadual do Amazonas (UEA) e Preceptor da Residência Médica em Reumatologia do HUGV

ça, ser secundário à terapêutica em uso ou representar outra patologia<sup>2</sup>.

O envolvimento do pâncreas no LES é uma manifestação rara e incomum, sendo que o primeiro relato dessa associação foi feito por Refeinstein em 1939<sup>3</sup>. Causas comuns de pancreatite na população em geral são obstrução mecânica do ducto pancreático (mais freqüente na coledocolitíase) e toxicidade metabólica (secundária a ingestão de álcool, algumas drogas, hipercalcemia, ou hipertrigliceridemia), porém pacientes com LES podem desenvolver pancreatite aguda com tais etiologias ou serem de causa idiopática<sup>4,5,6</sup>.

A patogenia da pancreatite associada ao LES é incerta, existindo divergências se seria uma manifestação de atividade da doença, conseqüência de vasculite, isquemia relacionada a anticorpos antifosfolipídeos, ou secundária ao uso de corticóide e azatioprina<sup>2,7</sup>.

Devido à raridade da associação de LES e pancreatite aguda (PA), relatamos dois casos, sendo que um deles evoluiu com formação de pseudocisto e rutura espontânea, acarretando o óbito da paciente.

## Caso Clínico

### Caso 1

Paciente feminina, 27 anos, em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Reumatologia da Universidade Federal do Amazonas, com diagnóstico de LES desde setembro 2007, conforme os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) –fotossensibilidade, erupção malar, artrite, serosite, psicose, úlcera oral, anemia hemolítica autoimune e leucopenia com linfopenia, nefrite e anticorpos antinucleares (FAN) com padrão misto nuclear homogêneo 1:320, pontilhado 1:5120 e citoplasmático 1:320. Fazia uso irregular de prednisona e cloroquina.

Em Novembro de 2008 evoluiu com queixa de tosse produtiva, dor torácica e febre, sendo diagnosticada pneumonia e introduzido antibioticoterapia (ceftriaxone 2 g/dia e claritromicina 1/g dia). No terceiro dia de internação evoluiu com dor em abdome superior, de forte intensidade, com irradiação para dorso, náuseas e vômitos. Ao exame apresentava-se icterícia, com sinais de abdome agudo. SLEDAI de 20. Exames de laboratório: amilase 1728 mg/dL (N=0 a 125), leucócitos 20.260 mm<sup>3</sup> (N= até 11.000), glicemia 248 mg/dL (N=70 a

110), TGO 400 UI/dL (N= 0 a 32), DHL 634 UI/dL (N= até 320), fosfatase alcalina 2000UI/dL (N= até 300UI/dl), GGT 2830 UI/dL (N= até 32), bilirrubinas direta 3,95 mg/dL (N= 0 a 0,3), e indireta 1,56 mg/dL (N= 0 a 1), albumina 2,5 mg/dL (N=3), uréia 43mg/dL (N= 10 a 50), creatinina 0,5 mg/dL (N= 0,6 a 1), triglicerídeo 795 mg/dL (N= até 150), colesterol 353 mg/dL (N= até 240). Os critérios de Ranson computaram 4 pontos. Ultra-sonografia (US) abdominal: vesícula biliar hipodistendida e colédoco de calibre preservado. Leve aumento focal cabeça do pâncreas (processo inflamatório incipiente) e ascite. A tomografia computadorizada (TC) do abdome: derrame pleural bilateral, vesícula biliar pouco distendida, pâncreas discretamente aumentado de volume, de densidade homogênea, com coleção circundando a glândula, estendendo-se aos espaços pararrenais e goteiras parietocólicas, compatível com pancreatite edematosa aguda (Figura 1). Iniciado tratamento, dieta zero, hidratação venosa, controle hídrico, analgesia, sonda nasogástrica, metronidazol, ceftriaxone e metilprednisolona 125 mg/dia endovenoso.

Paciente evoluiu com piora do quadro clínico, com oligúria (diurese: 300mL/dia), anasarca e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Pulso >90 bpm, PCO<sub>2</sub> < 35 mmHg, leucócitos > 12.000 mm<sup>3</sup>), com elementos anormais do sedimento (EAS): leucocitúria, cilindrúria e albuminúria (+++). Foi transferida para Unidade de Terapia Intensiva, sendo necessária ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas. Metilprednisolona foi mantida na dose de 125mg/dia endovenoso, bem como os antibióticos. Evoluiu com melhora clínica e laboratorial: hemograma 14.450 mm<sup>3</sup> e amilase 844 mg/dL. Apresentou hiperglicemia transitória, controlada com insulina, e obteve alta hospitalar com glicemias controladas com níveis de 80 a 92 mg/dL, mantendo-se no momento em corticoterapia e antimaláricos e sem sinais de atividade lúpica.

### Caso 2

Paciente feminina, 20 anos, evoluiu em Junho 2009 com astenia às atividades diárias, náuseas e artrite. Posteriormente, apresentou febre diária mensurada em 38 e 39°, fezes diarreicas, cinco vezes ao dia, líquida sem sangue ou muco, que persistiram por cinco meses. Na evolução, surgiram lesões máculo-vesiculares em face e dorso, evoluindo para úlceras rasas e limpas, úlcera oral, queda de cabelo, episódio pontual de epistaxe e perda ponderal de 14 kg no período. Após sete meses, com a piora



**Figura 1.** Caso 1 Tomografia abdominal com edema de parênquima pancreático.

do estado geral, procedeu-se com internação hospitalar no Serviço de Reumatologia da UFAM, tendo sido feito o diagnóstico de LES, conforme os critérios do ACR (artrite, serosite, úlcera oral e FAN positivo, com titulação de 1:2540, padrão nuclear homogêneo). À admissão, queixava apenas astenia e artralgia, tratada apenas com o uso de analgésicos. Ao exame físico, apresentava-se emagrecida, hipocorada, úlcera em palato, com aparelhos respiratório, cardiovascular e digestivo sem alterações. Após dois dias de internação evoluiu com dor em andar superior de abdome de início súbito, associada a náuseas e vômitos, evoluindo para quadro de abdome agudo em 24 horas. SLEDAI de 20. Exames de laboratório: amilase 2993 mg/dL (N=0 a 125), leucócitos 20.480 mm<sup>3</sup> (N= até 11.000), TGO 237 UI/dL (N= 0 a 32), DHL 955 UI/dL (N= até 320), associado a fosfatase alcalina 561 U/dL (N= até 300), GGT 248 UI/dL (N= até 32), bilirrubina direta 0,7 mg/dL (N= 0 a 0,3), e indireta 0,16 mg/dL (N= 0 a 1), glicemia 92 mg/dL (N=70 a 110), albumina 3,6 mg/dL (N=3), uréia 104mg/dL (N= 10 a 50), creatinina 2,16 mg/dL (N= 0,6 a 1), triglicerídeo 169 mg/dL (N= até 150), colesterol 89 mg/dL (N= até 240). EAS: leucócitos 15 por campo, hemácias 12 por campo, cilindros granulosos e sem albuminúria. Proteinúria de 163 mg/24h. Os critérios de Ranson computaram 5 pontos. TC abdome com derrame pleural à esquerda, vesícula biliar sem alteração, pâncreas discretamente aumentado de volume, de densidade homogênea, ascite (Figura 2). No quarto dia de internação foi realizada nova TC abdominal, demonstrando áreas de heterogeneidade no parênquima pancreático, com borramento intenso de seus limites, presença de líquido



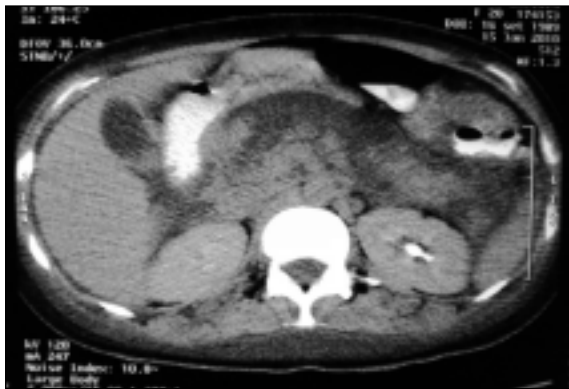
**Figura 2.** Caso 2 Tomografia abdominal no primeiro dia dos sintomas, com aumento volumétrico do pâncreas.

do livre em cavidade, derrame pleural bilateral e derrame pericárdico. Iniciado tratamento com dieta zero, hidratação venosa, controle hídrico, analgesia, sonda nasogástrica, ciprofloxacino 1g/dia e metilprednisolona 125 mg/dia endovenoso.

A despeito da gravidade do quadro, tendo a paciente apresentado oligúria (diurese: 300mL/dia) e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Pulso >90 bpm, PCO<sub>2</sub> < 35 mmHg, leucócitos > 12.000 mm<sup>3</sup>), com o tratamento de suporte houve melhora clínica e laboratorial, demonstrada por amilase de 321 UI/dL (N=0 a 125), leucócitos de 12.300, normalização da função renal [Uréia 15mg/dL (N= 10 a 50), creatinina 0,5mg/dL (N= 0,6 a 1)], e hepática [TGO 35UI/dL (N= 0 a 32)]. Após 8 dias de estabilização clínica, houve piora do estado geral com dor abdominal discreta, aumento progressivo da amilase para valores de 517UI/dL até 1.355UI/dL, porém, sem sinais de resposta inflamatória sistêmica. TC de controle : diminuição volumétrica, com pseudocisto pancreático em formação (Figura 3). Após 20 dias evoluiu com quadro de abdome agudo, sendo submetida a laparotomia exploradora de urgência, constatando-se ruptura de pseudocisto. Na UTI seguiu com choque hipovolêmico refratário, vindo a óbito no terceiro dia de pós operatório.

## Discussão

Manifestações gastrointestinais são comuns em pacientes com LES, principalmente a dor abdominal. Porém o envolvimento do pâncreas é uma



**Figura 3.** Caso 2 Tomografia abdominal de controle com áreas de inflamação em parênquima pancreático.

complicação rara<sup>8</sup>.

A pancreatite é uma manifestação incomum do LES e pode ser vista tanto em pacientes com doença em atividade quanto naqueles com doença quiescente. A incidência anual de pancreatite de causa idiopática ou associada ao LES é estimada em 0.4–1.1 por 1000 pacientes lúpicos<sup>7</sup>.

A fisiopatogenia da pancreatite no lúpus ainda é pouco conhecida e parece ser resultante de vários fatores. Apesar de 84% dos pacientes estarem em atividade da doença na vigência da PA<sup>4</sup>, outras etiologias devem ser descartadas, como abuso do álcool, doença hepatobiliar mecânica e toxicidade metabólica<sup>9</sup>. Drogas como corticosteróides e azatioprina estão entre as potencialmente causadoras de pancreatite, sendo difícil afirmar ou descartar que essas drogas sejam as responsáveis pela patologia<sup>10</sup>. A isquemia do órgão secundária à hipovolemia, à doença aterosclerótica, a vasculites e à trombose de artéria pancreática devido à síndrome do anticorpo antifosfolípídeos têm sido postuladas como prováveis etiologias<sup>11</sup>. Contudo, em estudo de coorte americano realizado em 1.811 pacientes, não foi observada ligação entre presença dos anticorpos antifosfolípídeos com uma maior incidência de pancreatite. Entretanto houve associação de hipertrigliceridemia acima de 200mg/dL com pancreatite nos pacientes com lúpus<sup>10</sup>.

Outros mecanismos potenciais para pacientes com LES e pancreatite, como infecções virais (relatadas num estado de imunossupressão crônica) ou exocrinopatia, são mais raros. A síndrome de Sjögren também deve ser considerada<sup>9</sup>.

As manifestações da pancreatite no paciente com LES são indistinguíveis dos não lúpicos, sendo que 88% manifestam dor abdominal<sup>4</sup>. Causas

comuns de pancreatite na população geral são semelhantes as dos pacientes portadores de LES, sendo que alguns desenvolvem uma pancreatite idiopática. A incidência da pancreatite subclínica é maior que a sintomática. Um estudo encontrou hiperamilasemia assintomática em 30.5% dos pacientes com LES, sugerindo alta ocorrência de pancreatite subclínica<sup>12</sup>.

Nos presentes casos, os diagnósticos foram realizados através de amilase sérica aumentada e de imagem sugestiva em TC de abdome, cuja acurácia para diagnóstico de PA é de 70 a 90%<sup>13</sup>.

Causas de pancreatite secundária foram excluídas. O curso clínico das pacientes (caso 1 e 2) demonstrou estreita relação entre a atividade do LES e pancreatite. A associação com o uso de corticóides parece improvável, já que houve melhora do quadro após tratamento com doses elevadas de metilprednisolona. A raridade de PA em pacientes não lúpicos em uso de corticosteroide levou Duncan *et al* a questionarem a participação de corticóides como agente etiológico de PA, além de vários relatos de casos de PA como manifestação inicial do LES, e da resolução de casos de PA com o uso de corticóides<sup>14</sup>. Nos pacientes com PA em uso de corticóide o mecanismo proposto é a toxicidade direta sobre o pâncreas<sup>4,15</sup>.

A elevação da mortalidade na pancreatite aguda no portador de LES tem associação com hipocalcemia e com as complicações como falência renal e insuficiência respiratória<sup>4</sup>.

Há poucos relatos de casos de complicações de PA por pseudocisto pancreático em LES. Em uma revisão incluindo 77 pacientes com LES associado à pancreatite aguda e crônica, mostrou que nove pacientes tinham essa complicação<sup>16</sup>.

Makol e Petri<sup>10</sup> em 2010 em estudo retrospectivo de 1811 pacientes com LES, 76 desenvolveram um ou mais episódios de PA, quarenta e seis pacientes mostraram resolução completa e os outros desenvolveram complicações, recorrências ou cronicidade. Neste estudo, nove pacientes desenvolveram várias complicações da PA, incluindo seis com pseudocisto pancreático, quatro com diabetes melito secundário e dois com insuficiência pancreática exócrina.

Myung *et al.*<sup>17</sup> descreveu um caso de pseudocisto pancreático em uma paciente do sexo feminino de 33 anos, a qual desenvolveu também vasculite em sistema nervoso central, evoluindo posteriormente para ruptura da cápsula pancreática drenada precocemente, fato que, segundo salientou o

autor, foi preponderante para o desfecho satisfatório do quadro.

As duas pacientes evoluíram com complicações da PA, uma com diabetes melito transitório, e outra com pseudocisto que após duas semanas evoluiu para rutura espontânea e óbito. Sabe-se que o pseudocisto é uma condição rara, a qual surge como complicação da PA em menos de 5% dos casos e em 20% a 40% dos casos de pancreatite crônica. O diagnóstico pode ser feito através de ultrassonografia (US) de abdome, TC, US endoscópica e ressonância nuclear magnética. As opções terapêuticas para o PC podem ser observacional ou intervencionista. No caso de pseudocisto associado a PA ocorre resolução do cisto sem necessidade de intervenção e quando associados com pancreatite crônica são menos propensos a resolver-se espontaneamente, necessitando de drenagem através de US endoscópica com agulha fina<sup>18</sup>.

Sendo assim, LES associado a PA é incomum, porém devido a sua potencial letalidade, todo paciente lúpico com dor abdominal deve ser investigado, sempre associando o sintoma a níveis alterados de amilase/lípase sérica e exame de imagem acurado. Excluídos mecanismos de obstrução ou toxicidade metabólica, o tratamento com corticóides deve ser iniciado como primeira linha, pois os mesmos se mostraram em nível superior de evidência clínica, a despeito das suspeitas de seu envolvimento na doença. Nos casos 1 e 2 o mecanismo vascular provavelmente está envolvido na patogênese, não sendo listadas alterações de coagulação ou hipertrigliceridemia. É mais comum o curso agudo da inflamação pancreática, porém o curto seguimento não afasta a possibilidade de evolução recidivante ou crônica da pancreatite, dadas as evidências que relacionam esta entidade a um maior escore de atividade lúpica, bem como suas complicações como a formação do pseudocisto. Sendo assim, estes pacientes devem continuar seguimento com exames de imagem periódicos.

#### Correspondência para

Luiz Fernando de Souza Passos  
Parque Tropical, 11/c5, 69055-740, Manaus/AM  
Tel: (92) 35840008  
E-mail: passos26@hotmail.com

#### Referências

- Rus V, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' lupus erythematosus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 65–83.
- Wallace DJ, Hahn BH: Gastrointestinal manifestations and related liver and biliary disorders in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 410 – 417.
- Reifenstein EC, Reifenstein GH. A variable symptom complex of undetermined etiology falata with fatal termination. Arch Intern Med 1939; 63:552–574.
- Breuer, GS, Baer A, Dahan D, Neshier G. Lupus-associated pancreatitis. Autoimmunity Reviews 2006; 5: 314–318.
- Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. Lancet 2003; 361: 1447-1455.
- DiMagno EP, Chari S: Acute pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH: Sleisenger and Fordtran gastrointestinal and liver diseases: Saunders, 2002: 913 – 941.
- Saab S, Corr MP, Weisman MH. Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series. J Rheumatol 1998; 25: 801–806.
- Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases. JAMA 1964; 190:104–111.
- Derk CT, DeHoratius RJ. Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis: a case series. Clin Rheumatol 2004; 2:147-151.
- Makol A, Petri M. Pancreatitis in Systemic Lupus Erythematosus: Frequency and Associated Factors – A Review of the Hopkins Lupus Cohort. J Rheumatol 2010; 37: 1-5.
- Kobayashi S, Yoshida M, Kitahara T et al. Autoimmune pancreatitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. Lupus 2007; 16:133–136.
- Ranson JH: Diagnostic standards for acute pancreatitis. World J Surg 1997; 21: 136–142.
- Frank B, Gottlieb K: Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. Am J Gastroenterol 1999; 94: 463-469.
- Duncan H, Achara G. A rare initial manifestation of systemic lupus erythematosus—acute pancreatitis: case report and review of the literature. J Am Board Fam Pract 2003; 16:334–338.
- Azevedo ABC, Brito FA, Santos FPST, Ferreira GA, Carvalho MAP. Lúpus eritematoso sistêmico e pancreatite aguda: relato de dois casos. Rev Bras Reumatol 2003; 43: 194-198.
- Neshier G, Breuer G, Temprano K et al. Lupus-associated pancreatitis. Semin Arthritis Rheum 2006; 35: 260–267.
- Myung DS, Kim TJ, Lee SJ et al. Lupus-associated pancreatitis complicated by pancreatic pseudocyst and cerebral nervous system vasculitis. Lupus 2009; 18:74–77.
- Byrne MF, Mitchell RM, Baillie J. Pancreatic Pseudocysts. Curr Treat Options Gastroenterol 2002; 5: 331-338.

## LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO MANIFESTANDO-SE COMO PAROTIDITE E PANCREATITE AUTO-IMUNE – RELATO DE CASO

Geise Cristina Geraldino, Daniela Vichiato Polizelli, Camila Lobo Pedroso, Ricardo Acayaba de Toledo,  
Glauce Rejane Leonardi Bertazzi, Roberto Acayaba de Toledo, Rita de Cássia Menin, Elisete Funes\*

### Resumo

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que pode acometer diversos sistemas, manifestando-se desde formas clássicas até quadros atípicos. Descreve-se aqui o caso de uma jovem de 29 anos com diagnóstico recente de LES que evoluiu com parotidite e pancreatite.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico; Pancreatite; Parotidite.

### Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multiorgan autoimmune disease which can present from classical to atypical forms. We discuss the case of a young lady of 29 years-old recently diagnosed with SLE that manifested parotitis and pancreatitis.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus; Pancreatitis; Parotitis.

### Introdução

O LES é uma doença do tecido conjuntivo com características de auto-imunidade mediada por auto-anticorpos podendo afetar vários órgãos e sistemas. No entanto, algumas manifestações são mais raras e consideradas atípicas como parotidite, pancreatite, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia periférica, havendo poucos relatos na literatura<sup>1,2</sup>.

Neste relato, descrevemos o caso de uma paciente com lúpus que durante a atividade da doença apresentou quadro de pancreatite e parotidite.

\*Serviço de Reumatologia – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil

### Caso Clínico

Paciente feminina, 29 anos, branca, com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) há 2 meses, foi encaminhada ao serviço de reumatologia para investigação de aumento de parótidas, vômitos de difícil controle e emagrecimento. Segundo a paciente, há 20 dias, havia sido internada em outro serviço devido à pneumonia bacteriana sendo medicada na alta com levofloxacina (500mg/dia por 7 dias), prednisona (20 mg/dia) e hidroxicloroquina (400mg/dia). Logo após o término da antibioticoterapia voltou a apresentar picos febris diários temperatura axilar: 39°C e lesões de pele em face e tronco. Além disso, apresentava dor abdominal em região epigástrica associada a vômitos pós alimentares.

Ao exame físico apresentava-se hipocorada, desidratada, febril, com aumento bilateral de parótidas, porém indolores à palpação; gânglios de aproximadamente 2 cm de diâmetro, fibroelásticos e indolores à palpação, localizados em cadeia cervical anterior e submandibular. No tegumento observavam-se lesões pápulo eritematosas, edemaciadas, algumas com crostas no centro, localizadas na face e no tronco (Figura 1). Os exames dos pulmões e do coração não evidenciavam alterações e o abdome era plano, flácido, sem visceromegalias, doloroso à palpação superficial e profunda de epigástrico e descompressão brusca dolorosa ausente.

Na investigação, verificou-se hemograma com hematócrito de 33%, hemoglobina de 10,9 mg/dL, 1.800<sup>3</sup> leucócitos/mm<sup>3</sup> sendo 73% (1314) de segmentados e 19% (342) de linfócitos típicos, função renal normal, TGO 221 mg/dL, TGP 112 mg/dL, amilase 609 mg/dL, Cálcio: 6,9; Cálcio ionizado: 0,75; provas inflamatórias normais, C3 e C4 diminuídos, anti-DNA não reagente, anti-Ro e anti-La não reagentes. Anticorpos antifosfolípidios: anti-cardiolipina IgG e IgM negativos, anticoagulante lúptico negativo. Eletroforese de proteínas eviden-



**Figura 1.** Lesões pápulo eritematosas em face e aumento da parótida à esquerda.

ciando aumento de alfa 1 globulina e hipergamaglobulinemia. Urina I sem alterações do sedimento. Sorologias para HIV, HCV, HBV, toxoplasmose, rubéola, mononucleose, caxumba, FTABs e VDRL negativas. Radiografia de tórax sem alterações. Foi também realizado ultrassonografia (US) de parótidas e de região cervical que evidenciou aumento homogêneo das glândulas parótidas e linfonomegalia na cadeia cervical anterior de aspecto não habitual bilateralmente. Após esse resultado foi submetida à punção aspirativa com agulha fina (PAAF) guiada por US que demonstrou apenas hiperplasia linfóide reacional inespecífica. Uma tomografia computadorizada (TC) de abdome foi realizada para investigação de possível pancreatite e mostrou aumento de volume difuso do pâncreas, contornos irregulares e difícil visualização do ducto pancreático principal compatível com pancreatite aguda (Figura 2), sem litíase biliar, no entanto observou-se espessamento da parede da vesícula biliar secundária à pancreatite. Foi também realizada endoscopia digestiva alta (EDA) com achados de gastrite enantematosa endoscópica de antro.

Diante dos achados foi feito diagnóstico de pancreatite e sialoadenite auto-imune. Foi realizada pulsoterapia com metilprednisolona (1g endovenoso por 3 dias consecutivos) e tratamento clínico para pancreatite com hidratação vigorosa, omeprazol endovenoso e jejum. Após essas medidas observou-se melhora clínica importante do qua-



**Figura 2.** Tomografia computadorizada abdômen demonstrando espessamento da vesícula biliar (seta à esquerda) e pâncreas com aumento difuso e com contornos irregulares.

dro da pancreatite, no entanto, a paciente persistiu com aumento do volume das parótidas e picos febris diários. Dessa maneira, devido a não melhora apenas com pulsoterapia foi optado pela introdução de antibioticoterapia, já que sialoadenite com infecção bacteriana secundária é uma associação freqüente, principalmente em pacientes imunossuprimidos.

## Discussão

O LES é uma doença auto-imune do tecido conjuntivo com acometimento multissistêmico, e assim, cada paciente com LES apresenta sua doença de forma ímpar<sup>2</sup>.

As manifestações do trato gastrointestinal ocorrem em aproximadamente 25 a 40% dos pacientes com LES, a maioria dos sintomas são inespecíficos e, freqüentemente refletem tanto as manifestações do próprio lúpus quanto os efeitos colaterais das medicações<sup>3,4</sup>.

A dor abdominal acompanhada de náuseas e vômitos ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com lúpus. O diagnóstico diferencial não difere significativamente da população geral, no entanto, algumas considerações especiais devem ser feitas em relação às manifestações que estão associadas ao lúpus, como infecções, úlcera péptica, vasculite mesentérica com infarto intestinal, pancreatite e doença inflamatória intestinal<sup>5</sup>.

A pancreatite é uma manifestação rara, sendo

descrita na literatura com incidência de 2 a 8% nos pacientes com lúpus<sup>6</sup>. A apresentação inicial ocorre com dor abdominal em andar superior do abdome, com distribuição em faixa, acompanhada de náuseas, vômitos e aumento progressivo dos níveis séricos de amilase. O aumento dos níveis séricos de amilase não ocorre apenas na pancreatite, podendo elevar-se em outras doenças como as afecções da glândula parótida. A patogenia da pancreatite no LES ainda é incerta, no entanto, questiona-se o envolvimento de vasculite e oclusão trombótica das artérias pancreáticas secundária à síndrome do anticorpo antifosfolípide<sup>7</sup>.

Os critérios diagnósticos de pancreatite auto-imune foram propostos pela Sociedade Japonesa de Pancreatite em 2002 e são os seguintes:

1. Estudo de imagem do pâncreas mostrando estreitamento do ducto pancreático principal com pâncreas com as paredes irregulares e aumento difuso;
2. Dados laboratoriais demonstrando níveis elevados de gama globulina e/ou IgG ou a presença de auto-anticorpos;
3. Exame histopatológico do pâncreas mostrando alterações fibróticas com infiltração de células linfocíticas e plasmáticas.

Para o diagnóstico o primeiro critério é obrigatório associado a mais um dos dois critérios<sup>8</sup>.

No caso relatado, a paciente preenchia o primeiro e o segundo critérios, não foi realizado exame histopatológico.

A boa resposta à corticoterapia reforçou nosso diagnóstico de pancreatite auto-imune, compatível com as evidências relatadas na literatura<sup>9</sup>.

A pancreatite auto-imune está frequentemente associada ao envolvimento dos ductos biliares e glândulas salivares.

A forma clássica de sialoadenite auto-imune é representada pela Síndrome de Sjögren e menos frequentemente associada ao LES, com uma prevalência de 2,5%<sup>1</sup>.

Quando ocorre o acometimento atípico das glândulas salivares no LES, é necessário realizar uma pesquisa clínica e laboratorial ampla para descartar doenças infecciosas e neoplásicas<sup>1</sup>.

Em nossa paciente foi descartado a Síndrome de Sjögren pela negatividade do teste de Schirmer, após avaliação oftalmológica, e pelos auto anticorpos negativos (anti-Ro e anti-La). Outras doenças infecciosas e neoplásicas também foram descartadas sendo confirmado o diagnóstico de sialoadenite auto-imune com infecção bacteriana secundária e pancreatite auto-imune com boa evolução após instituição do tratamento.

#### Correspondência para

Geise Cristina Geraldino  
Rua Prof. Enjolras Vampré  
201 apto.14/Bl6 Bairro: São Manuel  
CEP: 15091-290. São José do Rio Preto  
SP. Brasil  
E-mail: geisecg@hotmail.com

#### Referências

1. Azarisman SMS, Heselyn H. Systemic lupus erythematosus presenting as parotitis and secondary Sjögren's syndrome. *Singapore Med J.* 2007;48: 60-61.
2. Petre M. Lúpus Eritematoso Sistêmico In: Imboden, J; Hellmann D, Stone J, autores. *Current Reumatologia Diagnostico e Tratamento.* São Paulo: Mc Graw-Hill; 2008. p. 203-217.
3. Hoffman BI, Katz WA. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980; 9: 237-247.
4. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999; 38:917-932.
5. Zizic TM, Classen JN, Stevens MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1982; 73:525-531.
6. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chuong JH, Kovacs JE, Walsh MB. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: Report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine* 1982; 61: 25-32.
7. Kobayashi S, Yoshida M, Kitahara T, Abe Y, Tsuchida A, Nojima Y. Autoimmune pancreatitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 133-136.
8. Tetsuo H, Masaru K, Yutaka A et al. Diagnosis criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pancreas Soc* 2002; 17:585-587.
9. Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2005; 44:1215-1223.



## NECROSE CUTÂNEA EXTENSA COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DA SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICA (SAF) SECUNDÁRIA

Alessandra de Sousa Braz\*, Maria Luíza D. Capriglione\*\*, Juliana Fernandes Sarmiento\*\*

### Resumo

Lesões necro-hemorrágicas difusas, limitadas à pele, na Síndrome Antifosfolípídica (SAF) secundária a Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) não são frequentes. Reportamos o caso de uma mulher branca, 37 anos, internada em Setembro de 2007 com história de psicose há vários anos, apresentando poliartrite e lesões cutâneas máculo-pápulo-bolhosas nos membros superiores e inferiores que rapidamente evoluíram para necrose e ulceração cutânea extensas dos quatro membros, em que se estabeleceu o diagnóstico de LES com anticoagulante lúpico positivo. Os autores chamam a atenção para a ocorrência de necrose cutânea de características catastróficas, como possível manifestação inicial de SAF secundária sem comprometimento vascular sistêmico que evoluiu satisfatoriamente com o tratamento anticoagulante e imunossuppressores.

**Palavras-chave:** Necrose Cutânea; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídico.

### Abstract

Diffuse necrotic-hemorrhagic lesions limited to the skin in secondary antiphospholipid antibody syndrome (APS) to systemic lupus erythematosus (SLE) are not frequent. We report the case of a white woman, 37 years of age, hospitalized in September 2007 with a history of psychosis of several years' duration, presenting with polyarthritis and erythematous, maculopapular, bullous skin lesions on the upper and lower limbs, rapidly followed by extensive necrosis and skin ulceration on all four limbs

\*Professora Doutora de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM)

\*\*Alunos do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM)

who was diagnosed with SLE and positive lupus anticoagulant. The investigators highlight the occurrence of skin necrosis of catastrophic characteristics, as a possible initial manifestation of secondary APS without systemic vascular involvement that evolved satisfactorily with a combination treatment of anticoagulation and immunomodulation.

**Keywords:** Necrosis Skin Lesions; Systemic Lupus Erythematosus; Antiphospholipid Antibody Syndrome.

### Introdução

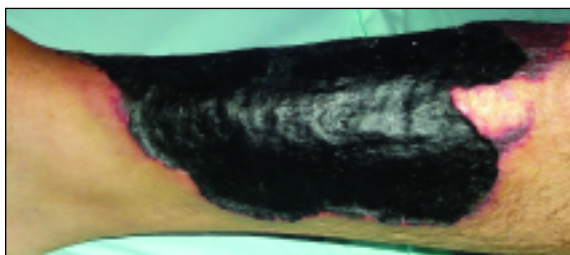
O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, auto-imune, com manifestações clínicas diversas em associação com anticorpos dirigidos contra componentes nucleares<sup>1-3</sup>. A síndrome antifosfolípídica (SAF) é uma desordem sistêmica, auto-imune, caracterizada por trombose (arterial, venosa ou vasculopatia) e morbidade gestacional, acompanhada de títulos moderados ou elevados de anticorpos antifosfolípidos (AAF), como anticorpo anticardiolipina e/ou anti-beta 2-glicoproteína I e/ou pela positividade do anticoagulante lúpico (LAC)<sup>4-9</sup>. Anticorpos antifosfolípidos ocorrem em 1 a 6% da população geral<sup>9</sup> e podem afetar qualquer órgão sistêmico, incluindo a pele. Cerca de 8% dos pacientes com SAF primária evoluirão para LES<sup>10</sup>; no LES, cerca de 30% têm anticorpo anti-cardiolipina positivo e, 25%, LAC. No LES, a vasculite pode manifestar-se por urticária, púrpura palpável, ulceração digital ou do leito ungueal, telangiectasias ou pápulas na palma das mãos e extremidades digitais<sup>11</sup>. Na SAF, as alterações cutâneas podem representar a primeira manifestação em 40 % dos pacientes<sup>6,7,12,13</sup>, sendo o livedo reticular, a isquemia e ulceração digital as manifestações mais frequentes, e a necrose cutânea difusa rara<sup>12</sup>.

Os autores descrevem um caso de necrose cutânea extensa grave em paciente com LES e LAC positivo. Apesar de não ter sido apresentado oclusões microvasculares envolvendo múltiplos órgãos simultaneamente, caracterizando uma SAF catastrófica, evoluiu de forma grave e limitada à pele, sugerindo a presença de SAF secundária associada a trombose de vasos dérmicos.

## Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, 37 anos, natural de Campina Grande/PB e procedente de João Pessoa/PB foi hospitalizada, em Setembro de 2007, com quadro clínico de artralguas em interfalangeanas proximais (IFPs) e joelhos e lesões cutâneas na região anterior das pernas com cerca de cinco meses de evolução. As lesões inicialmente eram maculares e, duas semanas antes da internação, evoluíram para ulceração e necrose extensa nos membros inferiores. Em Outubro de 2007, evoluiu com de artrite nas articulações supracitadas e desenvolvimento de máculas escuras e extensas no antebraço esquerdo, circundadas por eritema, que evoluíram rapidamente com bolhas e necrose no antebraço direito. Nos antecedentes pessoais, uma gestação a termo há 18 anos, e portadora de distúrbio psiquiátrico de difícil controle, diagnosticado como esquizofrenia desde 1994. Negava tabagismo, alergias, uso de contraceptivos orais, abortos, hemotransfusões e neoplasias.

Ao exame físico, apresentava artrite em IFPs e joelhos, *rash* malar discreto bilateral e lesões cutâneas necróticas extensas, de bordos irregulares, na região anterior das pernas, medindo aproximadamente 20 x 15 cm na perna direita (Figura 1) e 15x10 cm na esquerda. Também apresentava máculas escuras e extensas no antebraço esquerdo, circundadas por eritema, de início há menos de 24 horas, que evoluíram rapidamente com bolhas e



**Figura 1.** Lesão necrótica extensa na perna direita.

necrose (Figura 2). Perfusão periférica normal, ausência de fenômeno de Raynaud ou livedo reticular.

Diante do quadro clínico e com o histórico de psicose de difícil controle, aventou-se a hipótese diagnóstica de LES. Foram solicitados exames complementares e realizada fasciotomia na lesão da perna esquerda.

Os exames laboratoriais mostraram anemia hemolítica (Hb: 8,2 g/dL; Ht: 25,2%; reticulócitos: 2,8; Coombs direto positivo); 7.200 leucócitos com linfopenia (13%/936); velocidade de hemossedimentação (VHS) de 52 mm na 1ª h e proteína C reativa (PCR) de 96 mg/dL. Sumário de urina com 25 e hemácias/campo e 100 leucócitos/campo, proteinúria de 24 horas de 696 mg. A determinação dos ANAs (imunofluorescência indireta) foi positiva: 1:1280 padrão nuclear homogêneo, níveis de complemento reduzidos (CH 100 de 2,27 U/mL e C3 de 48 mg/dL); anti-dsDNA positivo (1/80); LAC positivo (método coagulométrico automatizado-fosfolípídeos e veneno de víbora de Russel-DRVVT) e anticorpos antifosfolípídeos em títulos baixos: (IgG: 19,4 Gpl, IgM: 6 Mpl e IgA: 62,8 Apl). Material histológico de fasciotomia inconclusivo.

Foram normais ou não reagentes: plaquetometria, funções hepática e renal; urocultura e hemocultura; ultra-sonografia abdominal total, ecocardiograma com *doppler* transtorácico e ecodoppler venoso-arterial dos membros inferiores; radiografia de tórax, mãos e punhos; HBsAg, anti-HBsAg, anti-HCV e proteínas C e S. Os demais autoanticorpos foram normais (Fator reumatóide, anti-P ribossomal, ANCA e crioglobulinas séricas).

Foi tratada inicialmente com olanzapina (5 mg/dia), antibioterapia (clindamicina e ampicilina) e enoxoparina sódica profilática (40 mg sc/dia) considerando-se a hipótese de erisipela necro-hemorrágica. Foi estabelecido o diagnóstico de LES (*rash* malar, poliartrite não erosiva, psicose



**Figura 2.** Lesões necro-hemorrágico-bolhosas no antebraço.

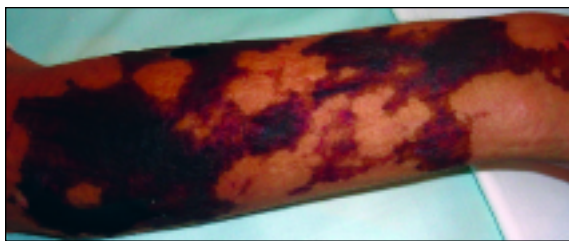
se, FAN e Anti-DNA positivos), iniciado 60 mg/dia de prednisona, hidroxicloroquina (400 mg/dia) e suspenso o anti-coagulante devido hematúria. Em função do agravamento importante das lesões cutâneas, recebeu pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia 3 dias seguidos, sem melhora significativa.

Após 10 dias de interrupção do anticoagulante, e com a confirmação da positividade do LAC, foi re-introduzida a enoxaparina sódica subcutânea (60 mg 2x/dia), além dos cuidados de desinfecção local. Por persistência do quadro hematológico e cutâneo e a ocorrência de episódios de hematúria, decidiu-se utilizar imunoglobulina humana intravenosa (400 mg/kg/dia – 5 dias). Houve regressão importante do quadro cutâneo (Figura 3), porém sem melhora relevante da sintomatologia psiquiátrica.

Recebeu alta com programação de pulsoterapia com ciclofosfamida intravenosa (1g/mês), varfarina sódica (5 mg/dia), prednisolona (40 mg/dia), hidroxicloroquina (400 mg/dia) e olanzapina (5 mg/dia). Em consulta ambulatorial 30 dias após a alta, apresentava-se clinicamente bem, com melhora progressiva das lesões e confirmou-se a positividade do LAC. Em maio de 2008, após 4 pulsos mensais de ciclofosfamida, em uso de 7,5 mg de prednisona (após redução progressiva) e demais medicamentos, seus exames laboratoriais estavam normais (hemograma, PCR, VHS, clearance de creatinina, proteinúria de 24 h, anti-dsDNA, AAFs, LAC, frações do complemento e sumário de urina) e o INR de 2,32. A dose da olanzapina foi aumentada para 10 mg / dia devido piora do quadro psiquiátrico.

## Discussão

Neste relato, descreve-se o caso de uma paciente que recebeu diagnóstico de LES com LAC positivo, concomitantemente ao surgimento de lesões



**Figura 3.** Lesões necróticas em processo de cicatrização.

cutâneas necróticas extensas nos quatro membros e que, apesar da gravidade e da extensão das lesões dérmicas, não evoluiu com alterações vasculíticas ou trombóticas sistêmicas. A presença de necrose cutânea extensa em paciente com LES e LAC positivo, baseado nos achados clínicos e evolução terapêutica descritos e nos achados semelhantes da literatura<sup>7,8,12-17</sup>, levou-nos à suspeição diagnóstica de uma rara forma de apresentação inicial da SAF, com trombose limitada à pele.

Lesões necro-hemorrágicas difusas e catastróficas, limitadas à pele, na síndrome antifosfolípida secundária são incomuns<sup>7</sup>, sendo mais frequentemente observadas na síndrome antifosfolípida catastrófica, caracterizada pela ocorrência de oclusões micro-vasculares difusas envolvendo múltiplos órgãos simultaneamente, inclusive a pele<sup>14</sup>.

A nossa paciente não preencheu critérios clínicos para SAF, e, em função da não comprovação histopatológica de vasculopatia trombótica associada à presença dos anticorpos antifosfolípidos, é importante abordar o diagnóstico diferencial entre trombose cutânea possivelmente associada à SAF secundária ou vasculite cutânea em pacientes com LES.

Manifestações cutâneas em pacientes com LES e SAF foram descritas pela primeira vez em 1986 por Grob e Bonerandi, cujos estudos histopatológicos mostraram apenas micro-tromboses nos vasos dérmicos de lesões maculo-pápulo-ulcerosas em duas pacientes lúpicas, sem a presença de vasculites<sup>15</sup>. Pouco depois, Amster et al. (1993) descreveram um caso semelhante em uma mulher de 23 anos, associado com anticorpos antifosfolípidos e deficiência de proteína S<sup>16</sup>.

Em 2002, Sharkey et al. descreveram o caso de uma paciente de 34 anos com LES e anticorpos antifosfolípidos em títulos elevados, que vinha em uso de anti-coagulantes orais por evento trombótico prévio, mas que, após uma virose, suspendeu a anti-coagulação sete dias e evoluiu com lesões necro-hemorrágicas na região cervical e no tronco<sup>17</sup>. Di Francesco et al (2003) relataram um caso clínico semelhante ao descrito, cuja primeira manifestação da SAF foi uma grave e extensa necrose cutânea, alertando para a importância de anti-coagulação na prevenção de eventos trombóticos subsequentes e de evolução para SAF catastrófica<sup>12</sup>.

Diógenes et al. (2004) realizaram um estudo em 60 pacientes com achados clínicos sugestivos de SAF, objetivando investigar a frequência de acometimento cutâneo nestes pacientes. Entre estes, 25

casos preencheram critérios clínicos e laboratoriais para a síndrome primária, e 14 para a secundária. Níveis persistentemente elevados de anticorpos antifosfolípides sem história de eventos trombóticos ou morbidade gestacional foram demonstrados em 21 pacientes. Alterações cutâneas foram os principais achados em 40% dos casos, e, mesmo sem comprovação histopatológica, os autores concluíram que, além de muito freqüentes, as manifestações dermatológicas podem ser a primeira manifestação da síndrome antifosfolipídica<sup>13</sup>.

Livedo reticular é a lesão de pele mais freqüentemente descrita na SAF. Outras lesões incluem ulcerações, gangrena digital, hemorragias subungueais, trombose venosa superficial, púrpura trombocitopênica, manifestações pseudovasculíticas e necrose cutânea<sup>7,13</sup>. Nossa paciente não apresentou livedo reticular. No entanto, embora comum na SAF, o livedo reticular é considerado pouco específico, e para Weinstein e Piette (2008) púrpura e/ou necrose são talvez as alterações cutâneas mais características de diferentes síndromes de oclusão microvascular cutânea, incluindo a SAF<sup>14</sup>.

No LES, as vasculites podem se manifestar como urticária, púrpura palpável, ulcerações digitais ou no leito ungueal, pápulas em mãos e telangiectasias, entre outras<sup>11</sup>. Em uma cohort com 667 pacientes com LES, a ocorrência de vasculites foi demonstrada em 194 deles, confirmadas por biópsia em 46 casos. Vasculites cutâneas ocorreram em 160 pacientes, e, destas, só dois casos apresentavam eritema com necrose<sup>18</sup>. A prevalência e as características clínicas de vasculites também foram observadas em 670 pacientes com LES, através de histologia e/ou arteriografia, e clinicamente de acordo com o achado de lesões cutâneas características. As lesões cutâneas foram as alterações mais freqüentes (89% dos casos), e sua ocorrência foi associada à presença de livedo reticular, altos escores de atividade de doença, anemia, VHS elevado e presença de anticorpos anti-La/SS-B<sup>19</sup>.

Posteriormente, Fukuda et al. (2009) avaliaram a associação das manifestações clínicas apresentadas por 509 pacientes brasileiros e a presença do anticorpo anti-Ro/SS-A. Após análise multivariada, observaram que pacientes com este anticorpo tiveram um risco 1,63 vezes maior de desenvolver vasculite cutânea do que os que não o apresentavam. Concluíram que o anti-Ro representou um marcador sorológico independente para vasculites cutâneas em pacientes com LES<sup>20</sup>.

A ausência de alteração isquêmica ou necrótica em polpas digitais, e de manifestações vasculíticas caracteristicamente descritas em pacientes com LES e a ausência dos anticorpos anti-Ro e anti-La, direcionaram nosso raciocínio diagnóstico e a terapêutica com anti-coagulantes, corticosteróide na forma de pulsos e de imunoglobulina humana intravenosa, descritos por Asherson et al., 2006, assim como plasmaférese repetidas, terapia de escolha para formas catastróficas da SAF<sup>7</sup>, obtendo excelente resposta clínica e laboratorial.

Outro dado da paciente que mereceu atenção foi a presença de uma psicose de difícil controle há vários anos, levando-nos a pensar em psicose lúpica antecedendo em anos o seu diagnóstico. Desordens psiquiátricas ocorrem em até 55% dos pacientes com LES, e a psicose, em 5 a 28% destes; raramente antecedendo em anos o seu diagnóstico. Pode ser secundária à ação de anticorpos antifosfolipídicos (incomum) e anti-P-ribossomal (até 50%), a aumento de interleucinas (I, II, IV e Interferon gama), decorrer de efeito colateral de fármacos (principalmente os corticosteróides) ou estar associada à ocorrência de vasculites e vasculopatia não inflamatória dos pequenos vasos cerebrais<sup>1</sup>.

Sintomas psiquiátricos são raramente reportados como característica inicial do LES. Trabalho realizado com 2.121 pacientes admitidos em um serviço psiquiátrico investigou a presença de LES ou anticorpos anti-núcleo específicos para esta patologia, e os resultados apontaram o LES como causa de admissão hospitalar em apenas 0,1-0,2 % dos casos<sup>21,22</sup>. O tratamento é realizado utilizando psicotrópicos específicos, corticosteróides e ciclofosfamida, com evolução adequada na maioria dos pacientes<sup>21</sup>.

Não foi possível estabelecer a causalidade da psicose da nossa paciente. Afirmar que a psicose foi a primeira manifestação do LES, ou que a mesma faz parte do quadro neuropsiquiátrico da doença, representa um desafio diagnóstico. Isto porque a paciente possui histórico familiar e diagnóstico prévio de esquizofrenia; a pesquisa do anti-P-ribossomal resultou negativa; não fazia uso de corticosteróides ou outros fármacos (exceto psicotrópicos) até o diagnóstico; a resposta à terapêutica citotóxica empregada não mostrou resultado satisfatório em relação à psicose, para a qual já fazia tratamento há mais de dez anos. Não apresentou melhora importante ou mesmo agravamento do quadro durante o surgimento das demais manifestações do LES, além do fato de o quadro de lúpus neuropsiquiátrico geralmente ser muito grave para

permanecer dez anos sem tratamento específico e a paciente não manifestar nenhuma seqüela ou consequência fatal.

Por fim, não associamos à presença de anticorpos antifosfolipídicos, também descrita na etiologia de psicose em LES e/ou SAF, em função da evolução prolongada da psicose e da ausência de manifestações neurológicas outras comumente descritas na SAF, em especial eventos trombóticos ou não (coréia ou mielite transversa)<sup>21</sup>.

Os autores entendem que a raridade e a gravidade do quadro merecem que o mesmo seja descrito, mesmo reconhecendo as limitações na sua confirmação diagnóstica, uma vez que não foi possível demonstrar a presença de microtrombos dérmicos no histopatológico. No entanto, a relevância da descrição também reside no fato de que, diante de quadros raros e graves como este em especial como manifestação inicial da doença, a suspeição diagnóstica aliada à rápida tomada de decisão no tratamento de uma possível SAF limitada à pele, pode ter evitado a ocorrência de complicações sistêmicas graves, a evolução para formas catastróficas e até óbito, anteriormente descritas por outros autores.

#### Correspondência para

Alessandra Braz

Rua Borja Peregrino, 191, Torre. João Pessoa / PB.

E-mail: alessabraz@gmail.com

#### Referências

1. Ayache DCG, Costa IP. Alterações da personalidade no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45: 313-318.
2. Bezerra ELM, Vilar MJP, Barbosa OFC et al. Lúpus eritematoso sistêmico (LES): perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45: 339-342.
3. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL et al. Lúpus eritematoso sistêmico: acometimento cutâneo/articular. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 384-386.
4. Campos LMA, Kiss MHB, D'Amico EA, Silva CAA. Antiphospholipid antibodies in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin* 2003; 58: 157-162.
5. Barbosa CMPL, Terreri MTRA, Len CA, Hilário MOE. Manifestações neuropsiquiátricas em crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil: associação com anticorpos antifosfolípide? *Rev Bras Reumatol* 2006; 46: 329-333.
6. Santamaria JR, Badziak D, Barros MF, Mandelli FL, Cavalin LC, Sato MS. Síndrome antifosfolípide. *An Bras Dermatol* 2005; 80: 225-239.
7. Asherson RA, Francès C, Iaccarino L et al. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin manifestations and current therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 46-51.
8. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 970-982.
9. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piett J-C, Shoenfeld Y, eds. *The antiphospholipid syndrome*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996: 13-28.
10. Gomez-Puerta JA, Martin H, Amigo MC et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 225-230.
11. Buyon JP. Systemic Lupus Erythematosus. Clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. Atlanta: Arthritis Foundation 2008, p.303-318.
12. DiFrancesco LM, Burkart P, Hoehn JG. A cutaneous manifestation of antiphospholipid antibody syndrome. *Ann Plast Surg* 2003; 51: 517-522.
13. Diógenes MJ, Diógenes PCN, Carneiro RM de M, Ribeiro Neto CC, Duarte FB, Holanda RRA. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol* 2004; 43: 632-637.
14. Weinstein S, Piette W. Cutaneous manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22:67-77.
15. Grob JJ, Bonerandi JJ. Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. A report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 211-219.
16. Amster MS, Conway J, Zeid M, Pincus S. Cutaneous necrosis resulting from protein S deficiency and increased antiphospholipid antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 853-857.
17. Sharkey MP, Daryanani II, Gillett MB, Jones SK. Localized cutaneous necrosis associated with the antiphospholipid syndrome. *Australas J Dermatol* 2002; 43:218-220.
18. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcón-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 63:235-242.
19. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:95-104.
20. Fukuda MV, Lo SC, de Almeida CS, Shinjo SK. Anti-Ro antibody and cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2009; 28:301-304.
21. Van Dam AP, Wekking EM, Oomen HA. Psychiatric symptoms as features of systemic lupus erythematosus. *Psychother Psychosom* 1991; 55:132-140.
22. Van Dam AP, Wekking EM, Callewaert JA et al. Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed. *Rheumatol Int* 1994; 14: 57-62.

## VASCULITE LIVEDÓIDE EM DOENTE COM SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

S Serra\*, M João Saavedra\*\*, M João Salvador\*\*\*, J Pedro Reis\*\*\*\*, A Malcata\*\*\*\*\*

### Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, 30 anos de idade, internado por dor e cianose recorrente dos dedos dos pés, com um ano de evolução. Associadamente apresentava também lesões purpúricas nas regiões maleolares externas, bilateralmente, uma delas ulcerada. A existência de anticorpos anticardiolipina associado a achados histológicos de trombose intraluminal nos vasos da derme na biópsia cutânea dos dedos dos pés, permitiu estabelecer o diagnóstico de Síndrome antifosfolípido. As alterações cutâneas descritas têm a designação de Vasculite Livedóide.

**Palavras-chave:** Síndrome Antifosfolípido; Úlcera Cutânea; Vasculite Livedóide.

### Abstract

The authors present a clinical case of a 30 year old male patient admitted to the hospital for recurrent cyanosis and feet pain lasting for one year. In addition he presented bilateral purpuric lesions in the lateral maleolar region, one of which with ulceration. The finding of anticardiolipin antibodies associated with intraluminal thrombosis in the dermal vessels, allowed to conclude for Antiphospholipid syndrome. The cutaneous changes identified are named livedoid vasculitis.

**Keywords:** Antiphospholipid Syndrome; Cutaneous ulcer; Livedoid Vasculitis.

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

\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte EPE, Hospital da Santa Maria, Lisboa

\*\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, 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

### Introdução

O Síndrome antifosfolípido é uma doença auto-imune caracterizada por trombose vascular recorrente e/ou morbidade gestacional, associada à presença de títulos elevados de anticorpos antifosfolípidos.

A Vasculite livedóide é uma vasculopatia oclusiva de pequenos vasos da derme, idiopática, ou mais frequentemente secundária a estados de hipercoagulabilidade, como o Síndrome antifosfolípido. A apresentação clínica mais comum consiste no aparecimento de lesões cutâneas purpúricas, com localização mais frequente nos membros inferiores, e que depois evoluem para úlceras e placas cicatríciais atróficas brancas. O diagnóstico é confirmado pela histologia que evidencia trombose intraluminal dos pequenos vasos da derme.

### Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 30 anos, raça branca, casado, natural e residente em Leiria, fotógrafo profissional. Em Junho de 2007, inicia quadro de dor e cianose de todos os dedos dos pés, sobretudo nas zonas periungueais, por vezes com sensação de calor e ardor local. Referia dor intensa, contínua, com vários despertares nocturnos, agravamento com o ortostatismo e alívio com o decúbito, condicionando marcada impotência funcional na marcha. Objectivamente apenas notava cianose das polpas dos dedos dos pés, sem noção de tumefacção ou outra alteração. A evolução do quadro era por surtos, de início súbito, sem factor desencadeante aparente, de duração variável (3-20 dias), autolimitados, com resolução espontânea. Os períodos intercríticos, geralmente não superiores a 2 semanas, eram assintomáticos.

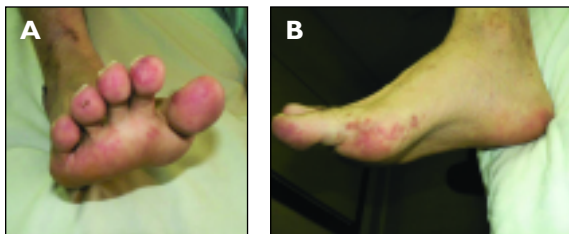
Negava agravamento da dor ou limitação à mobilização dos dedos dos pés, bem como queixas em qualquer outra articulação. Negava igualmente qualquer queixa sistémica coincidentes com o início do quadro clínico referido. Nos antecedentes

personais referia psoríase desde a infância, hepatite auto-imune assintomática desde 2004, medicada com Azatioprina 100 mg/dia (1,4 mg/Kg/dia), e presença de anticorpos anticardiolipina positivos desde 1998.

Nos antecedentes familiares o pai falecera aos 49 anos, por Síndrome antifosfolípido catastrófico com múltiplas trombozes venosas e arteriais – trombozes venosas profundas, tromboembolia pulmonar, trombose das veias renais, Acidente vascular cerebral (AVC), Enfarte agudo do miocárdio (EAM).

Por indicação do seu médico assistente, em Setembro de 2007, inicia ácido acetilsalicílico 100 mg, id, sem melhoria parcial do quadro clínico. É encaminhado para a Consulta de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, e em Fevereiro de 2008, é internado no nosso Serviço, encontrando-se em crise na altura, desta vez com início um mês antes, motivando absentismo laboral. Ao exame objectivo apresentava-se com bom estado geral, apirético, normotenso, pulsos periféricos palpáveis e simétricos nos quatro membros, psoríase vulgar nos cotovelos, joelhos e terço inferior dos membros inferiores, sem adenopatias palpáveis ou alterações ao exame toraco-abdominal. Era visível um eritema violáceo nas polpas dos dedos dos pés, com ligeira dor à pressão local, e máculas acastanhadas dispersas no terço inferior da perna e regiões maleolares, sugestivas de púrpura cicatricial (Figuras 1A, 1B e 2). Ainda sobre os maléolos externos, bilateralmente, existiam lesões activas de púrpura, uma delas ulcerada (Figura 3). Sem alterações ao exame reumatológico.

Analicamente apresentava trombocitopenia de 96 g/L, não confirmada pelo esfregaço sanguíneo (pseudotrombocitopenia), com restante hemograma, velocidade de eritrosedimentação, bioquímica completa com proteína c reactiva (PCR), normais. Sumária de urina, fracções do



**Figura 1.** Eritema violáceo nas polpas dos dedos (1A) e face plantar dos pés (1B).

complemento (C3 e C4) normais e factor reumatóide ausente. Proteinograma electroforético com hipergamaglobulinemia policlonal e imuno-electroforese normal. Serologias para hepatite B, C e Vírus da imunodeficiência humana (VIH) negativas.

Anticorpos antinucleares (ANA) positivos (+++), com padrão granular fino denso, anti-SSA positivo moderado (+), com restantes ENA negativos; Acs anti-músculo liso (+++), anticorpos anticitoplasma neutrofilico citoplasmáticos (ANCA-c) (+++), com proteinase 3 negativa e Anti-cardiolipinas IgG (>120 U/ml) e Anti-B2 glicoproteína I IgG (>200 U/ml), positivos. Anticoagulante lúpico e estudo das trombofilias (proteínas C e S, factor V de Leiden, antitrombina III, homocistinemia, crioglobulinas, entre outros) sem alterações. Capilaroscopia normal. As radiografias do tórax e pés, electrocardiograma, ecocardiograma, ecografia abdominal, eco-doppler dos membros inferiores, Tomografia axial computadorizada (TAC) seios nasais, TAC torácica e Angio-TAC abdominal não revelaram alterações.

Realizou biópsia cutânea das áreas afectadas, polpas dos dedos e lesões purpúricas maleolares. A primeira revelou vasos de lúmen obliterado na derme superficial e média, alterações compatíveis com vasculite livedóide (Figura 4). A segunda foi negativa para o estudo da imunofluorescência e evidenciou sobretudo extravasamento de glóbulos vermelhos na derme superficial, sugestivo de púrpura, sem leucocitoclasia (Figura 5).

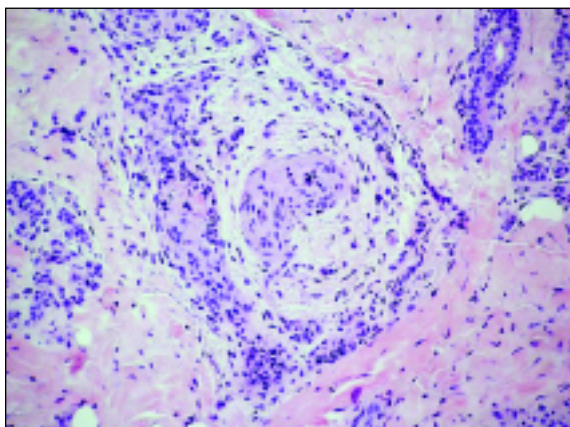
Interpretando o achado de vasculite livedóide como uma manifestação de microtrombose, foi assumido o diagnóstico de Síndrome antifosfolípido



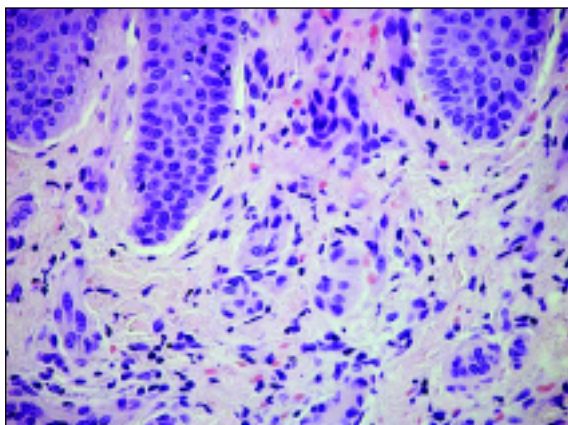
**Figura 2.** Lesões cicatriciais e activas de púrpura.



**Figura 3.** Úlcera no maléolo externo da perna direita.



**Figura 4.** Biópsia cutânea das polpas dos dedos – vasos de lúmen obliterado na derme superficial e média.



**Figura 5.** Biópsia cutânea das lesões purpúricas maleolares – extravasamento de glóbulos vermelhos na derme superficial..



**Figura 6.** Úlcera maleolar cicatrizada, sob a forma de uma placa branca atrófica.

do. Inicia tratamento com Enoxaparina em doses terapêuticas – 1 mg/Kg, 2 vezes por dia, com melhoria das queixas algicas dos dedos dos pés e do eritema violáceo, mas sem efeito na cicatrização da úlcera maleolar, que se mantinha muito dolorosa. Foi pedida a colaboração dos colegas da Dermatologia que recomendaram o uso de pentoxifilina endovenosa na dose de 100 mg, três vezes por dia, tendo-se verificado melhoria franca da cicatrização da úlcera a partir da 2ª semana de tratamento. À 2ª semana de tratamento com enoxaparina, é adicionada a Varfarina na dose de 5mg/dia, para manutenção do INR entre 2,5 e 3, e suspendida a enoxaparina uma semana depois. Teve alta medicado com Pentoxifilina oral, 400 mg, 3 vezes por dia, e Varfarina 5 mg, uma vez ao dia. Dois meses depois, a úlcera encontrava-se cicatrizada, sob a forma de uma placa branca atrófica (Figura 6).

## Discussão

O Síndrome antifosfolípido (SAF), primeiro descrito por Hughes, Harris e Gharavi, em 1986, é uma doença trombofílica adquirida em que autoanticorpos são produzidos contra uma variedade de fosfolípidos e proteínas ligantes de fosfolípidos. Segundo os consensos internacionais dos critérios de classificação do SAF (1999 e 2006), define-se SAF definitivo como a persistência de altos títulos de anticorpos antifosfolípidos associados a história de trombozes arteriais e/ou venosas, ou morbidades gestacionais recorrentes<sup>1</sup>. Podem também estar associadas outras manifestações clínicas não trombóticas, não incluídas nos critérios de classificação, tais como livedo reticularis, trombocitopenia, anemia hemolítica e doença valvular



cardíaca<sup>2</sup>.

É uma das poucas trombofilias que pode afetar simultaneamente o território venoso ou arterial<sup>3</sup>, bem como pequenos ou grandes vasos, condicionando diferentes apresentações clínicas<sup>4</sup>.

As trombozes venosas são mais frequentes do que as arteriais<sup>3</sup>, sendo a trombose venosa profunda dos membros inferiores a mais frequente do primeiro grupo e, os enfartes/acidentes isquémicos transitórios do sistema nervoso central, os mais frequentes do segundo grupo<sup>4</sup>.

Uma grande variedade de manifestações dermatológicas têm sido descritas associadas ao SAF, podendo ocorrer como primeiro sinal da doença. Estas incluem o livedo reticularis, vasculite necrotizante, vasculite livedóide, tromboflebite, ulceração e necrose cutânea, máculas eritematosas, púrpura, equimoses, nódulos cutâneos e, hemorragias subungueais. Numa série de 200 doentes com SAF foram descritas manifestações cutâneas em cerca de 49% dos casos, sendo o livedo reticularis a mais frequente<sup>5</sup>.

O doente apresentado neste caso clínico tem anticorpos antifosfolípidos positivos desde 1998, mantendo-se assintomático até 2008, altura em que surge com lesões cutâneas sugestivas de vasculite livedóide.

A vasculite livedóide, originalmente descrita por Bard e Winkleman em 1967, tem tido várias designações entre as quais: vasculite hialinizante segmentar, atrofia branca, livedo reticularis com ulcerações no Verão/Inverno, vasculite tipo hipersensibilidade, e mais recentemente o acrónimo PURPLE (painful purpuric ulcers with reticular pattern of the lower extremities)<sup>6</sup>. É uma doença rara, cujo mecanismo fisiopatológico subjacente parece envolver um processo vaso-oclusivo dos pequenos vasos da derme, mediado por distúrbios locais ou sistémicos da coagulação ou da fibrinólise<sup>6</sup>. Pode ser idiopática ou mais frequentemente estar associado a estados de hipercoagulabilidade, como défice de proteína C ou antitrombina III, factor V de Leiden, hiperhomocisteinémia, crioglobulinémia, anticorpos antifosfolípidos, entre outros<sup>7</sup>.

Atinge preferencialmente indivíduos jovens e de meia-idade, com um *ratio* de sexo masculino:feminino de 1:3. Clinicamente caracteriza-se por aparecimento de máculas purpúricas dolorosas localizadas mais frequentemente nos membros inferiores, sobretudo regiões maleolares, que rapidamente ulceram. Estas úlceras podem ser persistentes, mas geralmente cicatrizam lentamente em

3-4 meses, produzindo uma cicatriz branca de forma estrelada, lisa, rodeada de telangiectasias e hiperpigmentação. Embora a atrofia branca seja consequência das lesões da vasculite livedóide, não é patognomónica desta doença, podendo ocorrer em associação a outras condições como dermatite de estase e doenças do colagénio<sup>7,8</sup>. O curso da doença é geralmente crónico, com exacerbações sazonais e recorrências.

Histologicamente, as lesões iniciais caracterizam-se por deposição de fibrina na parede dos pequenos vasos da derme superficial e profunda, sobretudo vénulas pós-capilares, e formação de trombos no interior do lúmen com extravasamento de glóbulos vermelhos para a derme circundante. A inexistência de infiltrado inflamatório perivascular ou leucocitoclasia argumentam contra um processo vasculítico, pelo que a designação de vasculopatia livedóide seria preferível<sup>6-8</sup>.

O tratamento da vasculite livedóide é difícil, não havendo estudos controlados. As opções terapêuticas desta situação baseiam-se, em grande medida em relatos de casos e séries de casos, devendo a escolha do tratamento ser individualizado. Os fármacos mais usados são a aspirina, outros antiagregantes plaquetares, heparina subcutânea ou a pentoxifilina<sup>7</sup>. Quando estas opções falham, o tratamento torna-se mais problemático. Existem relatos de casos de melhoria clínica com esteróides anabolizantes (danazol, stanozolol), activador tecidual do plasminogénio, nifedipina, sulfasalazina, ketanserina, imunoglobulina endovenosa, corticosteróides, PUVA ou varfarina<sup>7,8</sup>.

Na opinião de alguns autores<sup>9</sup>, o tratamento com drogas antiplaquetares raras vezes resulta em remissão completa, sendo a heparina de baixo peso molecular e a varfarina mais frequentemente eficazes na resolução completa do quadro. Estando subjacente à vasculite livedóide um processo trombo-oclusivo, haverá indicação de tratamento futuro, de manutenção, com varfarina (INR 2-3), tal como se se tratasse de outra manifestação trombótica.

No presente caso clínico iniciou-se tratamento com enoxaparina de baixo peso molecular, que foi inicialmente insuficiente na resolução da úlcera, pelo que foi adicionada a pentoxifilina, com sucesso. Após melhoria do quadro clínico, optou-se por iniciar a varfarina, tratamento que mantém até à data, sem evidência de recorrência clínica.

Com a apresentação deste caso, pretende realçar-se uma forma de apresentação clínica invulgar

do Síndrome antifosfolípido cujo estudo histológico cutâneo teve importância crucial 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. Baker WF, Bick RL. The Clinical Spectrum of Antiphospholipid Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 33-52.
2. Erkan D, Lockshin M. New Treatments for Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32: 129-148.
3. Santor JEA, Galiana LI, Paredes GP. Síndrome antifosfolípido, estado actual. *An Med Interna (Madrid)* 2007; 24: 242-248.
4. Gibson GE, Su WPD, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; 36: 970-980.
5. Asherson RA, Francès C, Iaccarino L et al. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin manifestations and current therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 46-51.
6. Acland KM, Darvay A, Wakelin SH, Russell-Jones R. Livedoid vasculitis: a manifestation of the antiphospholipid syndrome? *British Journal of Dermatology* 1999; 140: 131-135.
7. Weinstein S, Piette W. Cutaneous Manifestations of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 67-77.
8. Browning CE, Callen JP. Warfarin Therapy for Livedoid Vasculopathy Associated With Cryofibrinogenemia and Hyperhomocysteinemia. *Arch Dermatol* 2006; 142: 75-78.
9. Francès C, Barete S. Difficult Management of Livedoid Vasculopathy. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1011.
10. Callen JP. Livedoid Vasculopathy: What It Is and How the Patient Should Be Evaluated and Treated. *Arch Dermatol* 2006, 142: 1481-1482.

## MIOPATIA INFLAMATÓRIA COM EVOLUÇÃO MENOS COMUM

Andreia Velloza\*, Tiago Judas\*\*, Vera Martins\*\*, Ricardo Vizinho\*, Ana Cordeiro\*\*\*,  
Maria José Santos\*\*\*\*, João Namora\*\*\*\*\*

### Resumo

As miopatias inflamatórias são um grupo heterogéneo de doenças caracterizadas por fraqueza muscular proximal, inflamação não supurativa do músculo esquelético, elevação das enzimas musculares, alterações electromiográficas e aspectos histológicos característicos. Os autores descrevem o caso clínico de uma jovem internada por mialgias das coxas com quatro dias de evolução. Estava apirética, sem alterações muco-cutâneas e articulares, salientando-se dor intensa à palpação das coxas. Laboratorialmente, destacavam-se leucopénia e trombocitopénia, elevação de creatinafosfoquinase, aminotransferases e mioglobina. As causas tóxicas, farmacológicas, infecciosas, metabólicas, neoplásicas e miopatias endócrinas foram excluídas. Os autoanticorpos para doença do tecido conjuntivo foram negativos. A ressonância magnética e o electromiograma dos membros inferiores foram sugestivos de miopatia inflamatória. Posteriormente, surgiram fraqueza muscular generalizada e alterações da deglutição. Após início de corticoterapia, constatou-se melhoria clínica e laboratorial progressivas. A biópsia muscular revelou sinais de miopatia, sem no entanto, alterações inflamatórias ou sinais de vasculite. Após redução gradual da corticoterapia, actualmente sem terapêutica, mantém-se assintomática, com valores normais de creatinafosfoquinase. Pretende-se realçar neste caso de miopatia inflamatória, a evolução clínica e laboratorial incomum e a importância de um diagnóstico diferencial cuidado.

**Palavras-chave:** Mialgias; Miopatia; Miosite; Polimiosite; Dermatomiosite.

\*Interna do Internato Complementar de Endocrinologia

\*\*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*\*Interna do Internato Complementar de Pneumologia

\*\*\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia

\*\*\*\*\*Assistente Hospitalar graduada de Reumatologia

\*\*\*\*\*Assistente Hospitalar graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital Garcia de Orta E.P.E., Almada

### Abstract

Inflammatory myopathies are a heterogeneous group of conditions characterized by proximal muscle weakness, nonsuppurative inflammation of skeletal muscle, with elevated muscle enzyme levels and characteristic electromyography and muscle biopsy findings. The authors describe a clinical case of a young woman, admitted with a four day history of bilateral thigh myalgia. She was afebrile and without skin, mucosal or joint involvement. Thigh muscle palpation was painful. Complete blood count revealed leukopenia and thrombocytopenia. High levels of creatine kinase, serum aminotransferases and myoglobin were detected. Metabolic, toxic and drug-related causes were excluded as well as infectious diseases, malignant tumours and endocrine myopathies. Auto-antibodies for connective diseases were negative. Magnetic resonance imaging and electromyography of lower limbs were suggestive of inflammatory myopathy. Generalized muscle weakness and dysphagia were reported subsequently. Clinical and laboratorial improvement was seen after corticotherapy. Muscle biopsy revealed myopathy signs without inflammatory changes or vasculitis. After prednisolone reduction, presently without treatment, she remains asymptomatic with normal laboratorial findings. The authors emphasize in this case of inflammatory myopathy the unusual clinical and laboratory evolution and the importance of a cautious differential diagnosis.

**Keywords:** Myalgia; Myopathy; Myositis; Polymyositis; Dermatomyositis.

### Introdução

As miopatias inflamatórias idiopáticas (MI) são doenças relativamente raras cuja etiologia não está totalmente esclarecida. Os critérios diagnósticos

originais de Bohan e Peter, em 1975<sup>1</sup>, incluíam fraqueza muscular proximal, rash típico de dermatomiosite (diferenciando dermatomiosite de poli-miosite), elevação sérica das enzimas musculares, alterações miopáticas no electromiograma e alterações características na biópsia muscular, na ausência de alterações histopatológicas de outras miopatias<sup>2,3</sup>. As classificações actuais são controversas, embora sejam reconhecidas três entidades nosológicas distintas: a dermatomiosite (DM), a polimiosite (PM) e a miosite de corpos de inclusão (MCI). Consta-se no entanto a existência de quadros de sobreposição com outras doenças do tecido conjuntivo e a associação com algumas neoplasias.

### Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 23 anos, solteira, estudante, natural de Lisboa, residente no Laranjeiro. Quatro dias antes do internamento surgiram mialgias de crescente intensidade nos membros inferiores, inicialmente desencadeadas pelo esforço e mais tarde também em repouso, tendo por este motivo recorrido ao serviço de urgência. Referia manter-se apirética, negava outras queixas, nomeadamente alterações da pele e das mucosas, bem como queixas sugestivas de envolvimento de outros órgãos.

Nos antecedentes pessoais referia ter-lhe sido diagnosticado três anos antes obesidade e hirsutismo, tendo efectuado terapêutica com contraceptivo oral (etinilestradiol e acetato de ciproterona) durante um ano. Negava hábitos alcoólicos, tabágicos e toxifílicos, bem como contacto com tóxicos ou ingestão recente de fármacos.

Nos antecedentes familiares salientava-se que o pai e a mãe sofriam de hipertensão arterial, sendo os restantes irrelevantes.

Na observação inicial detectou-se excesso ponderal (índice de massa corporal de 29,8 Kg/m<sup>2</sup>), tensão arterial 145/87 mmHg, pulso 85/mn rítmico, temperatura axilar 36,6°C. A pele e mucosas estavam coradas, hidratadas sem quaisquer alterações, particularmente da orofaringe, e não havia estigmas de hipercortisolismo. Não se palpavam adenomegalias. A auscultação cardiopulmonar era normal, o abdómen era globoso com aumento do pâncreo adiposo, indolor, sem organomegalias ou massas palpáveis. Na observação dos membros inferiores havia dor à palpação das massas muscu-

lares das coxas e das pernas, bem como do dorso. Os pulsos eram todos palpáveis e simétricos e não foram detectados edemas. Não havia sinais inflamatórios nem deformações articulares. O exame neurológico não apresentava alterações e, em particular, a força muscular estava conservada nos membros inferiores.

A avaliação laboratorial à entrada revelou hemoglobina 15,5 g/dL, hematócrito 44,5%, eritrócitos 5450000/mm<sup>3</sup>, plaquetas 80000/mm<sup>3</sup>, leucócitos 3900/mm<sup>3</sup> (76% neutrófilos, 0,8% eosinófilos, 0% basófilos, 18% linfócitos e 6% monocitos); glicemia 80 mg/dL, ureia 34 mg/dL, creatinina 0,4 mg/dL, ionograma normal, aspartatoaminotransferase (AST) 415 UI/L, alaninoaminotransferase (ALT) 226 UI/L, creatinafosfoquinase (CPK) 7619 UI/L, desidrogenase láctica (DHL) 1328 UI/L, velocidade de sedimentação 10 mm/1ª hora e proteína C reactiva 0,3 mg/dL. A radiografia torácica e electrocardiograma eram normais.

Perante o quadro clínico-laboratorial as hipóteses diagnósticas colocadas foram de miosite infecciosa, miosite associada a lúpus eritematoso sistémico (LES), miopatia inflamatória ou doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). Quer as causas farmacológicas e tóxicas estavam à partida descartadas, mas impunha-se estudar a função tiroideia e investigar a existência de neoplasia subjacente.

Neste contexto foram efectuadas 3 hemoculturas, todas negativas, tendo a serologia viral sido negativa, nomeadamente para echovirus, coxsackie virus, adenovirus, influenza A e B, varicela-zoster, Epstein-Barr, Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) 1 e 2, citomegalovirus, parvovirus B19, vírus das hepatites B e C. As serologias para *Coxiella burnetii* e *Toxoplasma gondii* foram também negativas.

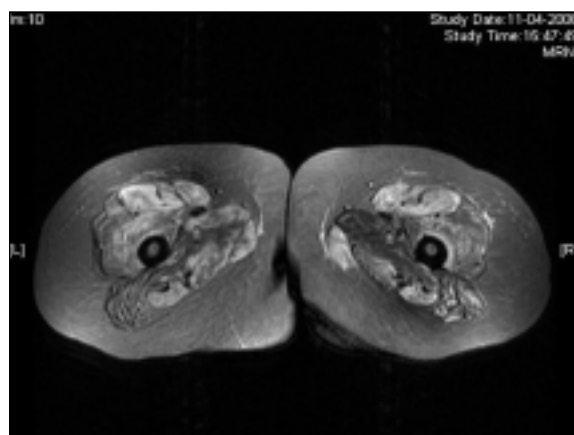
Procedeu-se também a investigação de doença do tecido conjuntivo: RA teste e Waaler-Rose foram negativos, bem como os anticorpos anti-nucleares, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-centrómero, anti-SSA e SSB, anti-Jo1, p-ANCA, c-ANCA, anticorpo anticardiolipina e o anti-coagulante lúpico, foram também negativos. As imunoglobulinas séricas e C3, C4 e CH50 apresentavam valores normais. O enzima conversor da angiotensina era normal.

Apresentou inicialmente Coombs directo fracamente positivo e indirecto negativo, os anticorpos anti-plaquetários foram negativos. A haptoglobina estava normal (60.6 mg/dL) e a proteinúria de

24 horas era de 0,48 gramas. A função tiroideia era normal (TSH 5.1 mU/L; T4 livre 0.91 ng/dL; anticorpos antitiroideos negativos). Foram ainda efectuadas ecografia abdominal e ecocardiograma transtorácico que não revelaram alterações.

Ao 7º dia do internamento assistiu-se a agravamento das queixas com mialgias intensas acompanhadas de fraqueza muscular predominantemente proximal, grau 2 nos membros inferiores e grau 4 nos membros superiores. A doente referia ainda visão turva, tendo sido realizado exame oftalmológico que não revelou alterações. Ao 13º dia ocorreu dificuldade na deglutição, para sólidos e para líquidos, rapidamente progressiva. Laboratorialmente assistiu-se a elevação gradual da CPK que atingiu pico de 19684 UI/L.

Foi efectuado electromiograma que revelou aumento de actividade insercional e fibrilhações espontâneas, potenciais motores anormais polifásicos, de curta duração e baixa amplitude, bem como descargas complexas e repetitivas. Estas alterações, apesar de poderem surgir em vários processos miogénicos, são mais frequentemente observadas nas miopatias inflamatórias. A ressonância magnética das coxas documentou, nas sequências ponderadas em T2 e STIR, um aumento de sinal dos diferentes grupos musculares compatível com o diagnóstico de miosite (Figura 1). Decidiu-se então efectuar biópsia muscular, realizada na perna esquerda, que revelou atrofia de fibras musculares com centralização nuclear e estriação,

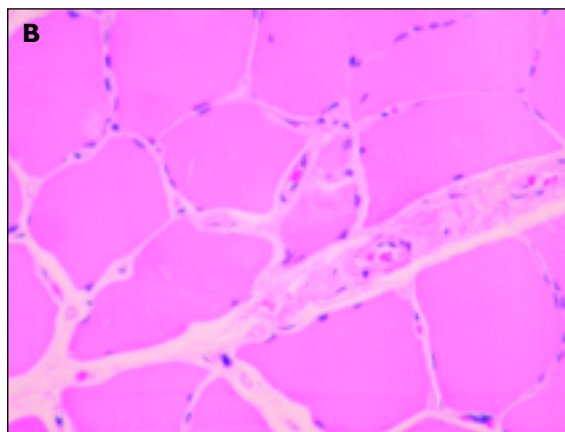
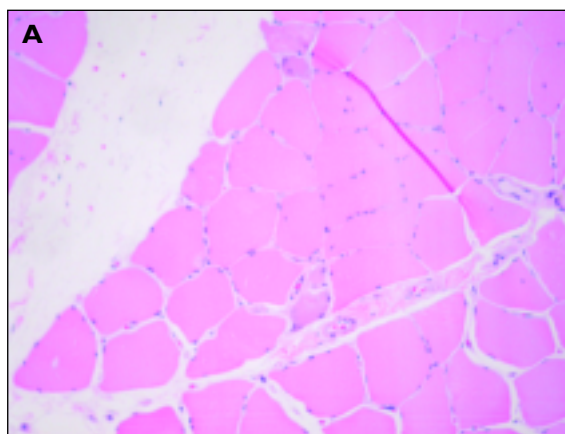


**Figura 1.** Ressonância magnética das coxas – nas sequências ponderadas em T2 e STIR documentamos um aumento do sinal dos diferentes grupos musculares, compatível com miosite. Não se associa aumento do sinal em T1 que possa traduzir infiltração lipomatosa.

e ausência de componente inflamatório e sinais de vasculite, aspectos estes que, no entanto, poderiam ser secundários a miosite (Figuras 2a e 2b). Não foi efectuada a avaliação da expressão das moléculas do complexo major de histocompatibilidade de classe I (MHC-I) e da deposição do complexo membranolítico C<sub>5b-9</sub>. O estudo histoenzimológico foi normal.

Perante uma doente com provável polimiosite e alterações rapidamente progressivas da deglutição foi decidido iniciar corticoterapia, inicialmente pulsos de metilprednisolona e posteriormente prednisona 1mg/kg/dia, oral.

Constatou-se então melhoria clínica e laboratorial e foi possível efectuar estudo baritado dirigido ao esófago cervical e hipofaringe que não mostrou alterações da motilidade esofágica. Para exclusão



**Figura 2a e 2b.** Biópsia muscular da perna esquerda (Hematoxilina-eosina) que mostra ocasional atrofia de fibras, centralização de núcleos e estriação; não se observa componente inflamatório nem vasculite.

de possíveis repercussões da polimiosite foram efectuados ainda electrocardiograma de 24 horas (Holter) e provas da mecânica ventilatória que não revelaram alterações.

Para investigar neoplasia oculta concomitante, mais frequentemente encontrada nos casos de DM, mas possível neste contexto, foram efectuadas endoscopia digestiva alta, colonoscopia, tomografia axial computadorizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica, observação ginecológica, ecografia da tiroideia, ecografia mamária e mamografia que não revelaram alterações.

Após início de corticoterapia, além da rápida melhoria clínica, assistiu-se a redução progressiva dos valores de CPK, que normalizaram à data da alta, ao 36º dia, bem como os restantes parâmetros laboratoriais. Cerca de dois anos após o internamento, e na sequência de redução progressiva de prednisona, está actualmente sem corticoterapia, permanece assintomática, mantendo valores normais de CPK. A repetição da investigação de neoplasia oculta foi novamente negativa.

## Discussão

As doenças inflamatórias musculares são um grupo diversificado de doenças que incluem as miopatias de causa infecciosa, provocadas por fármacos ou tóxicos, as miopatias inflamatórias idiopáticas (MI) e outras miopatias não incluídas nos grupos anteriores, que incluem miopatia associada a eosinofilia, miosite ossificans, miosite focal ou localizada e a miosite de células gigantes. As MI, onde se incluem a PM e a DM, são doenças raras que se caracterizam genericamente por fraqueza muscular proximal, elevação da creatinaquinase, alterações miopáticas no electromiograma, alterações histológicas típicas na biópsia muscular, podendo ainda ocorrer, nos casos de DM, alterações cutâneas particulares. Salienta-se no entanto, que podem ocorrer casos de DM *sine dermatitis*, ou seja, doentes com biópsia típica de dermatomiosite mas que não possuem as manifestações cutâneas<sup>4</sup>. A Polimiosite (PM) é uma miopatia inflamatória, mais frequente no sexo feminino (2:1), surgindo sobretudo na 6ª e 7ª décadas de vida. A evolução clínica da PM é geralmente insidiosa, instalando-se ao longo de vários meses, sendo a fraqueza muscular a forma de apresentação mais frequente<sup>2</sup>.

O défice motor afecta bilateral e simetricamen-

te a musculatura estriada, predominantemente a cintura pélvica, escapular e músculos cervicais. A fraqueza muscular distal nas fases iniciais é rara. As mialgias ocorrem em 25 a 50% dos casos<sup>3,5</sup>. Geralmente têm uma intensidade ligeira, sendo mais proeminentes noutras condições clínicas (polimialgia reumática, miosite viral e fibromialgia). Nesta doente e ao contrário do que é habitualmente referido, o quadro clínico teve um início agudo, tendo as mialgias sido a principal queixa inicial, aspectos estes mais frequentes em doentes jovens<sup>5</sup>. Só mais tarde surgiu a fraqueza muscular.

As manifestações cutâneas características da DM nunca foram observadas no decurso da doença. As manifestações constitucionais, como a fadiga, anorexia e febre, são também frequentes nas MI. A disfagia (10 a 30% dos casos) deve-se ao envolvimento dos músculos orofaríngeos ou do terço superior esofágico, implicando geralmente mau prognóstico<sup>5</sup>. Por este motivo, no caso clínico descrito, o aparecimento de alteração na deglutição reforçou a necessidade de instituição imediata de corticoterapia, sendo que o estudo baritado dirigido ao esófago cervical e hipofaringe, realizado já sob efeito dos corticóides, não revelou envolvimento da musculatura da deglutição.

As complicações cardíacas e pulmonares foram também excluídas na nossa doente.

A PM e a DM cursam habitualmente com elevações moderadas dos níveis de CPK, embora, em casos graves, possam atingir 50 vezes o valor normal<sup>6,7</sup>. Salienta-se no caso descrito, a marcada elevação da CPK, em níveis mais frequentemente encontrados nas miosites infecciosas. Deve-se ainda realçar que a investigação de etiologia infecciosa, no presente caso, foi inteiramente negativa.

Por outro lado a nossa doente não preenchia os critérios diagnósticos para o LES, nem para a DMTC.

O facto da pesquisa dos auto-anticorpos para doença do tecido conjuntivo ter sido negativa no presente caso, não exclui o diagnóstico de MI. Embora os ANA sejam positivos em 90% dos casos, os autoanticorpos específicos de miosite apenas surgem em 30% dos doentes. Estes últimos têm baixa sensibilidade para o diagnóstico de MI, embora, quando presentes, consolidem o diagnóstico. Mais recentemente têm sido correlacionados subtipos destes anticorpos com diferentes manifestações de MI<sup>8,9</sup>.

O diagnóstico de MI foi apoiado na elevação das enzimas musculares, nos padrões típicos no elec-

tromiograma (EMG) e na ressonância magnética das coxas e consolidada pela excelente resposta à terapêutica imunossupressora. A biópsia muscular constitui o teste mais importante e definitivo para o diagnóstico de miopatia inflamatória. No entanto, para a sua correcta interpretação, deve ser efectuada preferencialmente antes do início da corticoterapia e num músculo atingido, sobretudo quadríceps ou deltóide, contralateral à realização do EMG<sup>10</sup>. Na nossa doente, os resultados da biópsia, efectuada antes do início de corticóides, não foram peremptórios.

Todavia, o local de realização da biópsia, efectuada na região gemelar em vez da coxa, pode ter sido factor de confundimento, uma vez que estão descritos vários artefactos na biópsia desta região. Por outro lado, na MI, o envolvimento segmentar do padrão inflamatório pode comprometer os achados histológicos, que podem não estar incluídos no material biopsado<sup>2,3,5,7</sup>. Realça-se neste caso clínico que na histologia das biópsias realizadas, além de não existir infiltrado inflamatório, foi detectado um padrão de atrofia nas regiões perivascular e perifascicular, aspectos mais frequentes na DM.

A terapêutica de primeira linha consiste na administração de corticóides, na dose de prednisona 0.5 a 1mg/Kg/dia, sendo recomendada a associação de imunossupressores, dos quais o Metotrexato é eficaz e mais utilizado como primeira opção. A rápida resposta clínica e laboratorial da nossa doente à corticoterapia levou a que se dispensasse a junção de um dos fármacos atrás referidos. A tendência actual é, no entanto, a de associar precocemente imunossupressores a doses mais baixas de corticóides. Nos casos refractários ou recidivantes podem ser considerados tratamentos mais agressivos como pulsos de metilprednisolona endovenosa, outros imunossupressores, imunoglobulina endovenosa e a nova abordagem com novos imunomoduladores<sup>5,11,12</sup>.

Em conclusão, este caso ilustra a complexidade do diagnóstico das miopatias inflamatórias, sendo de relevar a apresentação numa doente jovem e a evolução pouco frequente, com a presença concomitante de aspectos clínicos, laboratoriais, imagiológicos e histológicos característicos, associados a outros menos frequentes neste grupo de doenças.

### Correspondência para

Andreia Veloza  
Hospital Garcia de Orta  
Serviço de Endocrinologia  
Av. Torrado da Silva  
2801-951 Almada  
Telef: 212 727 100  
E-mail: andreia\_veloza@yahoo.com

### Referências

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
2. Eymard B. Polymyosite, dermatomyosite, myosite à inclusions, aspects nosologiques. *Presse Med* 2003; 32: 1656-1667.
3. Bronner I, Linszen W, van der Meulen M, Hoogendijk J, de Visser M. Polymyositis: an ongoing discussion about a disease entity. *Arch Neurolog* 2004; 61: 132-135.
4. Szwebel TA, Perrot S, Kierzek G et al. Paraneoplastic dermatomyositis sine dermatitis associated with a tumor of the renal excretion system. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; 10: 35-36.
5. Oddis CV, Medsger Jr TA. Clinical features, classifications and epidemiology of inflammatory muscle disease. In Hochberg *Rheumatology* 4th Ed 2008: 1434-1445.
6. Wortmann RL. Inflammatory Diseases of Muscle and Other Myopathies. In Kelley's *Textbook of Rheumatology* 7th Ed 2005: 1309-1335.
7. Rendt K. Inflammatory myopathies: narrowing the differential diagnosis. *Cleveland Clinic J Med* 2001; 68: 505-519.
8. Hengstman GJD, van Engelen BGM, van Venrooij WJ. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 692-699.
9. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 523-529.
10. Pousen MB, Bojsen-Moller M, Jakobsen J, Andersen H. Percutaneous Conchotome Biopsy of the Deltoid and Quadriceps Muscles in the Diagnosis of Neuromuscular Disorders. *J Clin Neuromuscul Dis* 2005; 7: 36-41.
11. Jesus G, Barcelos A, Neves C, Crespo J. Manifestações reumáticas e neoplásicas. *Acta Reum Port* 2006; 31: 305-321.
12. Cordeiro AC, Isenberg DA. Treatment of inflammatory myopathies. *Postgrad Med J* 2006; 82: 417-424.

## ADULT-ONSET STILL'S DISEASE AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Bento DP\*, Tavares R\*, Baptista Leite R\*, Miranda A\*, Ramos S\*\*, Ventura F\*, Araújo C\*,  
Cunha AR\*\*, Matos AA\*\*\*, Mansinho K\*

### Abstract

We present a case of a previously asymptomatic 34-year-old man that presented to the emergency department with two weeks of fever, arthralgia of the wrists and knees and sore throat. He was diagnosed with cytomegalovirus (CMV) mononucleosis. The patient remained symptomatic in the 5 following months. After an extensive workup to exclude other clinical conditions, a liver biopsy was performed and CMV hepatitis was diagnosed. He started valganciclovir therapy. Approximately one year after the initial complaints, the patient remained ill and presented clinical criteria compatible with Adult Onset Still's Disease. The patient had a marked improvement after institution of prednisolone, an effect that has been sustained during the following months.

**Keywords:** Cytomegalovirus; Adult-onset Still Disease; Cytotoxic Dysfunction.

### Introduction

Adult-Onset Still's Disease (AOSD) is a systemic inflammatory disorder affecting mainly young adults. It typically manifests as a triad of symptoms that include high-spiking fever, a characteristic rash and arthralgias. Fever generally exceeds 39°C and is transient, lasting typically less than 4 hours, and is most commonly daily or twice-a-day in pattern, with the highest temperatures seen in the late afternoon or early evening<sup>1</sup>. Serum inflammatory markers are elevated in laboratory analysis, cha-

racteristically with leucocytosis, neutrophilia and high ferritin, with absent rheumatoid factor and antinuclear antibodies. AOSD is considered the adult correspondent of Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis (SOJIA). The original Still Disease described by Sir George Frederick Still in 1897 affected young persons. In children this disorder is included in the group of Juvenile Idiopathic Arthritis<sup>2</sup>.

The cause of AOSD is unknown. An infectious cause has been postulated, although a definitive agent has yet to be identified<sup>3</sup>. Agents such as rubella, mumps, echovirus 7, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, parainfluenza, coxsackievirus B4, adenovirus, influenza A, human herpes virus 6, parvovirus B19, hepatitis B, hepatitis C, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* 3 and 9, *Brucella abortus* and *Borrelia burgdorferi* have all been implicated as triggers in the pathogenesis of AOSD. A link with the presence of certain Human Leukocyte Antigens (HLA) have been described also in patients with AOSD, namely HLA-B17, HLA-B18, HLA-B35 and HLA-DR2<sup>1</sup>. Proinflammatory cytokines such as interleukin (IL) 1, IL-6, IL-18, Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ ), Tumor Necrosis Factor (TNF) and Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) are elevated in AOSD and are thought to have a major role in pathogenesis<sup>4</sup>. It seems that the end result is a global reactive syndrome with activation of macrophage, natural-killer (NK) cells and B-lymphocytes, leading to a predominant cell-mediated immune response. Diagnosis of AOSD is one of exclusion, without specific clinical or laboratory anomalies. The most widely accepted criteria set, as presented by Yamaguchi and colleagues, is a compilation of major and minor criteria with the exclusion of infections, malignancies, and other rheumatic or systemic diseases (Table I)<sup>5</sup>. More recently, Fautrel et al have proposed classification criteria utilizing diagnostic markers of serum ferritin and glycosylated ferritin, thought to be more specific for AOSD<sup>6</sup>. Treatment of AOSD is often challenging. Options consist of non-steroidal anti-inflamma-

\*Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Egas Moniz Hospital

\*\*Department of Pathology, Santa Cruz Hospital

\*\*\*Department of Internal Medicine III, São Francisco Xavier Hospital

\*\*\*\*Department of Rheumatology, Egas Moniz Hospital  
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE, Portugal



**Table I. Time evolution of laboratory results**

Result/Date	June 2007	December 2007	February 2008	June 2008
White Cells (cell/mm <sup>3</sup> )	14.400	18.500	16.440	23.000
Neutrophils (%)	42	79	88	90
Lymphocytes (%)	46	25	29	20
AST (U/L)	70	150	112	40
IgM CMV (UA/ml) <sup>1</sup>	+	+	+	-
Ferritin (ng/ml)	500	1.556	NR <sup>2</sup>	6.400
<b>Immunoglobulins<sup>3</sup></b>				
IgA	235	171	31	150
IgM	306	113	24	300
IgG	769	729	458	660

<sup>1</sup> Enzyme immunoassay (EIA). Cutt-off value for positive test is 1.20 UA/ml.

<sup>2</sup> Values not registered.

<sup>3</sup> Normal values (IgA 50 – 400 mg/dl, IgM 50 – 300 mg/dl, IgG600 – 1500 mg/dl).

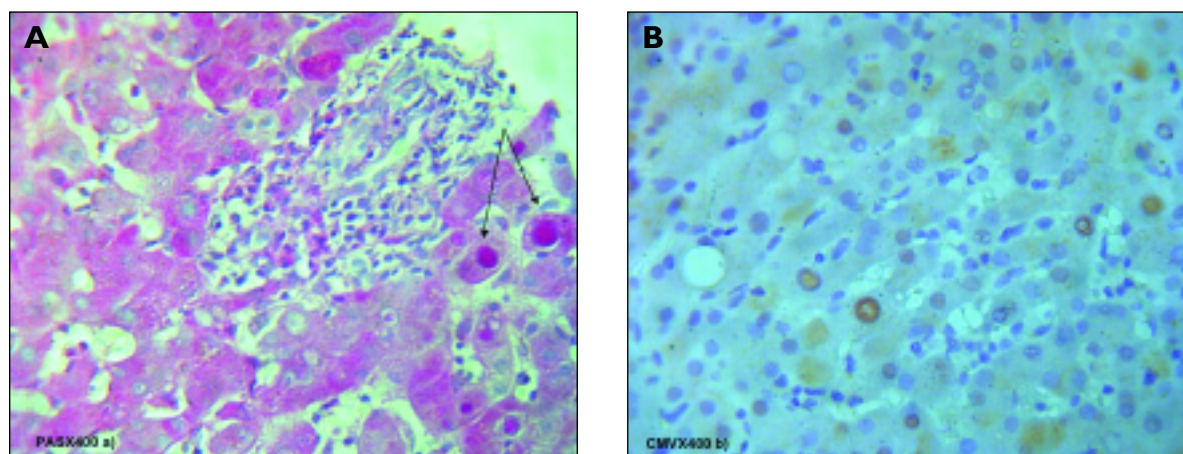
tory drugs, corticosteroids and other immunosuppressants or immunomodulatory drugs such as methotrexate, gold, azathioprine, leflunomide, cyclosporine and cyclophosphamide, immunoglobulin and cytokine inhibitors<sup>4</sup>.

Cytomegalovirus (CMV) is a herpesvirus that usually causes a mononucleosis syndrome in immunocompetent persons, presenting with fever, leukopenia, relative lymphocytosis, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and myalgia. It is a common infection in all human populations and a large percentage of healthy individuals (50-90%) is chronically infected with the virus. In patients with primary or acquired immunodeficiency, particular with depression of T-cell immunity, CMV reactivation is associated with significant disease in several organs and systems, such as lung, liver, kidney, gastrointestinal tract, central nervous system and heart<sup>7</sup>. Several immune disturbances are described with primary CMV infection, like autoimmune haemolytic anaemia and thrombocytopenia, vasculitis and hypogammaglobulinaemia<sup>8</sup>. In immunocompetent individuals, it is generally assumed that viral replication is suppressed predominantly, but not exclusively, by CD8+ T-cell. A major expansion of specific IFN- $\gamma$  secreting CD4+ T-cells is now being recognized being associated with primary CMV infection. In acute state, the peak of IFN- $\gamma$  secreting CD4+ T-cells appears 10 days after CMV DNA is detectable, being followed, 7 days later, by the appearance of immunoglobulin M and immunoglobulin G and, 14 days later, by the

appearance of CMV-specific CD8+ T-cells. It seems that both T-cell subtypes must be present to control viral replication and recovery from infection<sup>9</sup>. Primary CMV infection generally doesn't need any treatment. However, CMV reactivation in immunosuppressed persons with end-organ disease needs pharmacological treatment with drugs that block viral DNA polymerase, such as ganciclovir, valganciclovir, foscarnet and cidofovir<sup>7</sup>.

## Case Report

In June 2007 a previously asymptomatic 34-year-old man presented to the emergency department with two weeks of fever, arthralgia of the wrists and knees and sore throat. After one week of an empirically treatment course with amoxicillin-clavulanate (875/125 mg b.i.d) he also experienced a self-limited morbilliform rash. His past history was marked by a Wolf-Parkinson-White Syndrome detected in his youth, treated with ablation of the cardiac accessory pathway. He denied any recent drug exposure or travel. On admission he exhibited a 39°C tympanic temperature, cervical adenopathies and mild splenomegaly. The remaining physical examination was unremarkable. Analysis showed leukocytosis (14.400 cell/mm<sup>3</sup>), absolute and relative lymphocytosis with atypical forms, C-reactive protein 3.53 mg/dL and Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) 21 mm/1<sup>st</sup>h. There was a slight elevation of transaminases (x 0.5 normal) and a positive CMV



**Figure 1.** Liver biopsy. **A.** PAS + intranuclear inclusions and periportal inflammatory infiltrate. **B.** Immunohistochemistry with CMV antiserum

IgM and IgG titers (Enzyme immunoassay, cut-off for positive values > 1.2 UA/mL). The search for Hbs and p24 antigens and antibodies against HIV, HCV, HAV, EBV, *Toxoplasma gondii* and Streptolysin-O was negative. CMV-induced mononucleosis syndrome was assumed, and the patient was discharged with acetaminophen.

He eventually remained symptomatic in the following months. In October 2007, analytical evaluation showed a persistent leucocytosis, hepatitis (transaminases x 1.5 normal) and high CMV IgM. A liver biopsy was performed. Histological sections in hematoxylin/eosin identified epithelioid granulomas, portal inflammation, nuclear and cytoplasmic inclusions in hepatocytes and Kupfer cells. Immunohistochemistry was compatible with CMV infection (Figure 1). He was started on valganciclovir (900 mg b.i.d). However, after 21 days of therapy, fever remained intermittently.

In February 2008 he maintained elevated titers of CMV IgM and liver enzymes. Cultures of peripheral blood and antibodies to other agents such as *Brucella* spp, *Borrelia* spp and *Coxiella burnetii* were negative. Bone marrow aspirate showed only generalized hyperreactivity without other abnormalities in the main cellular lineages. The culture of blood marrow was negative. Echocardiogram, body computerized tomography scan and upper and lower gastrointestinal endoscopy were normal. Markers for autoimmune/inflammatory diseases such as ANA, ANCA and rheumatoid factors and tumor markers were also negative. Cytometry showed an inverted TCD4+/TCD8+ ratio (ratio 0.52), with CD4+ T-cells 648 cell/ $\mu$ L (30%) and CD8+ T-cell 1240

cell/ $\mu$ L (57%), a low CD19+ B-cell count and a normal CD16+ NK-cell count (141 cell/ $\mu$ L, 7%). IgA, IgG and IgM levels were low (Table I). Tetanus and pneumococcal vaccination resulted in antibody response, excluding Common Variable Immunodeficiency.

In June 2008 he maintained fever and arthralgia of the wrists. He also complained of a light generalized myalgia, predominantly in the cervical muscles. The wrists were found to be painful to palpation, without erythema or edema. Analysis registered leucocytosis (23.000 cell/ $\text{mm}^3$ ) with 90% neutrophils, ESR 77 mm/h and ferritin 6400 ng/mL (Table I). CMV IgM was negative, liver enzymes and immunoglobulins levels were normal. Adult-Onset Still's Disease was suspected because the patient had clinical and laboratory criteria consistent with Yamaguchi criteria for AOSD (Table I and II). The patient started naproxen 500 mg b.i.d. After two weeks of this therapy, he experienced only a partial improvement of symptoms. His treatment was changed to prednisone 1mg/kg/day. There was a marked improvement after institution of this therapy, sustained over the following weeks. Prednisolone was tapered during 3 months to 5 mg q.d, and then were added to the treatment regimen methotrexate (20 mg/week) and naproxen (1 g q.d). The patient has been remained clinically stable with this therapy until the present day.

## Discussion

Clinical associations between AOSD and CMV infection can be found in the literature<sup>1,10</sup>. Immu-

**Table II. Yamaguchi Criteria for AOSD diagnosis****Yamaguchi Criteria****Diagnosls:** 5 Criteria, at least 2 Major**Exclusion Criteria:** Infection, Malignancies and Rheumatic diseases**Major**

Arthralgia &gt; 2 weeks

Fever &gt; 39°, intermittent &gt; 1 week

Typical rash

WBC &gt; 10.000 (&gt; 80% granulocytes)

**Minor**

Sore throat

Lymphadenopathy and/or

Splenomegaly

Liver Function Tests abnormal

Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.

nologically, both entities can present abnormalities involving T-cytotoxic dysfunction and high production of IFN- $\gamma$ . Both are capable of inducing an excessive activation and proliferation of T-cells and macrophages, leading to an overwhelming systemic inflammatory response.

A paradigm of this kind of reaction is the Macrophage Activation Syndrome (MAS, also called Reactive Hemophagocytic Syndrome), an immune "overreaction" that can occur both in patients with AOSD and herpesvirus infection, particular Epstein-Barr virus and CMV. This syndrome was also reported in a patient that was diagnosed simultaneously with a CMV infection and AOSD<sup>11,12</sup>. It is a rare and life-threatening disease characterized by a generalized macrophage phagocytosing of hematopoietic elements, and that usually presents with fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, liver dysfunction and coagulopathy. It is now increasingly recognized that MAS bears close resemblance to other closed disorder, Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH), a better-defined entity seen in a heterogeneous group of diseases including infections, neoplasms, haematological conditions and autoimmune disorders.

An immunological link approach MAS, HLH, AOSD, SOJIA and some complicated CMV/other herpesvirus infections: NK and cytotoxic CD8+ T-

-lymphocyte dysfunction. First, patients with virus-associated HLH showed a very low or absent NK cytolytic activity. Second, it was demonstrated that a quantitative and/or qualitative dysfunction in NK cells result in exaggerated immune response to CMV. In the murine model this leads to expansion of CD8+ T-cell that secrete IFN- $\gamma$ , an important macrophage and inflammatory activator. Third, it was also proved that CMV has evolved evasion mechanisms to down-regulate or sequester Major Histocompatibility Complex (MHC) molecules, important signals for CD8+ T-cells. This serves as an activating signal for NK cells that trigger their cytolytic activity. It was hypothesised that, after and infection with an agent like CMV in a susceptible host, a fail to kill infected cells and thus, fails to remove antigenic stimulation, leads to a persistent antigen-driven activation and proliferation of T-cells that will cause an escalating cytokine production, leading to macrophage activation<sup>13</sup>.

In summary, the authors hypothesized that the combination of genetic susceptibility of the host (possibly a qualitative dysfunction in NK cells and/or general cytotoxic immune status) and a specific viral aggression (CMV infection), produced an aberrant immune response that lead to a chronic inflammatory disorder, AOSD.

**Correspondence to**

Diogo Ponces Bento

Egas Moniz Hospital

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE

Rua da Junqueira, 126, 1300-000, Lisboa

E-mail: diogo\_pb@sapo.pt

**References**

1. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's Disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-572.
2. Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology* 2005; 44: 1350-1353.
3. Efthimiou P, Georgy S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 144-52.
4. Efthimiou P, Kontzias A, Ward CM, Ogden NS. Adult-onset still disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 328-325.
5. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19:424-430.
6. Fautrel B, Zing E, Golmard JL et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:194-200.
7. Crumpacker CS, Sanjivini W. Cytomegalovirus. In:

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1786-1801.
8. Bonnet F, Le Bras M, Beylot et al. Manifestations hématologiques et immunologiques de la primo-infection à cytomégalovirus chez l'adulte hospitalisé non immunodéprimé. *Rev Med Interne* 2000; 21: 586-594.
  9. Harari A, Zimmerli SC, Pantaleo G. Cytomegalovirus (CMV)-Specific Cellular Immune Responses. *Hum Immunol* 2004; 65:500-506.
  10. Izumikawa K, Morinaga Y, Kondo A et al. Adult Still's Disease associated with cytomegalovirus infection. *J infect Chemother* 2007; 13: 114-117.
  11. Amenomori M, Migita K, Miyashita T et al. Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with adult onset still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 100-102.
  12. Knorr B, Kessler U, Pöschl J, Fickenscher H, Linderkamp A. A haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)-like picture following breastmilk transmitted cytomegalovirus infection in a preterm infant. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2007; 39: 173-176.
  13. Grom AA. Natural Killer Cell Dysfunction. A Common Pathway in Systemic-Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis, Macrophage Activation Syndrome, and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 689-698.

## CALCINOSE DISTRÓFICA DE VULVA EM PACIENTE COM SÍNDROME CREST

Maria do Socorro Teixeira Moreira Almeida, Luciano Lima Carvalho, Josué Costa Arcoverde, Ludmilla de Figueirêdo do Vale Capucho, Camilla Tapety e Silva do Rego Monteiro, Gustavo Eduardo Pires Fontenelle

As calcificações dos tecidos moles surgem principalmente no contexto de anormalidades no metabolismo do cálcio e fósforo, com deposição de cristais de pirofosfato de cálcio<sup>2,3</sup>. No entanto, podem também ocorrer em doenças do colágeno, em processos malignos e em doenças sexualmente transmissíveis. Entre as doenças difusas do tecido conjuntivo associadas a calcinose cutânea destacam-se a esclerose sistêmica, especialmente na forma limitada (CREST), o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a dermatomiosite e a polimiosite<sup>4,5</sup>.

Na síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, alteração da motilidade esofágica, esclerodactília, telangiectasias), a calcinose aparece como depósitos de material calcificado no subcutâneo principalmente nos tecidos moles das mãos e cotovelos, sendo extraordinariamente rara a nível de região vulvar.

Caso clínico: ES, 33 anos, feminina, branca, referiu o aparecimento de múltiplos nódulos amarelados associados a prurido em genitália externa há

cerca de três anos. Alguns nódulos drenavam espontaneamente material esbranquiçado e de aspecto calcáreo. A paciente relatou que, há dois anos, foi realizada exérese de algumas dessas nodulações vulvares com o laudo histopatológico de *calcinose cutis*, com reação granulomatosa na periferia do depósito de cálcio. No entanto, ocorreu recidiva das lesões. Não havia história de trauma ou inflamação prévia em região vulvar. A paciente foi diagnosticada com esclerose sistêmica na sua forma limitada – síndrome CREST – apresentando calcinose em cotovelos, mãos (Figura 1) e região vulvar (Figura 2); fenômeno de Raynaud em extremidades, bastante doloroso e desencadeado pelo frio; espessamento da pele, principalmente em dedos, caracterizando esclerodactília e múltiplas lesões eritematosas (condizentes com telangiectasias) distribuídas principalmente em região de face e tronco. Realizou pesquisa de anticorpos que revelou FAN (fator anti-nuclear) reagente na proporção de 1/160, com padrão nuclear pontilhado fino; anti-centrômero e anti-Scl não reagentes. O painel hematológico e bioquímico tais como função renal e hepática, níveis séricos de cálcio, fósforo, eletró-



**Figura 1.** Calcinoses cutâneas na mão.



**Figura 2.** Calcinoses cutâneas em região vulvar.

\*Universidade Federal do Piauí, Hospital Getúlio Vargas – Teresina – Piauí

litos e ácido úrico foram normais. Foram realizados ecocardiograma, tomografia computadorizada de tórax, esfagograma, radiografia torácica e eletrocardiograma que se mostraram sem anormalidades. Instituiu-se, então, o tratamento com pulsoterapia com xilocaina 2% e ciclofosfamida.

O cálcio pode ser encontrado na pele em várias situações anômalas, constituindo-se em quadros clínicos bem definidos de *calcinose cutis*. Esta apresentação é comumente encontrada em distúrbios do metabolismo do cálcio e do fosfato e em consequência de doenças do tecido conjuntivo. Processos malignos, doenças sexualmente transmissíveis e traumas também podem ser incriminadas nesse processo<sup>3,6-8</sup>.

As calcinose cutâneas podem ser divididas em quatro tipos clínicos: distrófica, metastática, idiopática e iatrogênica<sup>9</sup>.

Entre as doenças difusas do tecido conjuntivo, a desordem mais associada a calcinose cutânea é a esclerose sistêmica. Esta é uma doença clinicamente heterogênea que afeta o tecido conjuntivo da pele, órgãos internos e as paredes dos vasos sanguíneos. É caracterizada por alterações da microvasculatura, distúrbios do sistema imunitário e pela maciça produção e deposição de colágeno e outras substâncias na matriz do tecido conjuntivo, resultando em fibrose das estruturas envolvidas. Os órgãos mais freqüentemente comprometidos, além da pele, são os pulmões, o trato gastrointestinal, os rins e o coração<sup>10</sup>.

A forma limitada de esclerose sistêmica («Cutânea Limitada») é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que definem a síndrome CREST. Há espessamento cutâneo restrito às regiões distais ao cotovelo e joelho, podendo envolver, também, a face e o pescoço. Nem todos os doentes com esta síndrome desenvolvem todas as suas manifestações, mas devem estar presentes pelo menos três para se fazer o diagnóstico<sup>11</sup>. Pode-se considerar a esclerodermia limitada como uma forma branda de apresentação da esclerose sistêmica ou como uma entidade completamente diferente. Na verdade, embora possa ocorrer comprometimento de qualquer estrutura interna, os pacientes têm menos chance de desenvolver lesões em órgãos vitais. Normalmente as mulheres são mais atingidas, na faixa etária de 35-50 anos e freqüentemente têm história de fenômeno de Raynaud com vários anos de evolução, como sucedia no caso descrito.

A calcinose resulta do acúmulo de cristais de

cálcio ou hidroxipatita em locais de uso excessivo ou traumatismos (cotovelos, joelhos) e naqueles afetados pelo fenômeno de Raynaud (mãos). Quando associado a microulcerações torna a área mais friável de difícil cicatrização<sup>12</sup>. A calcinose ocorre mais em pacientes com anticorpos anticentrômero positivo, anticorpo presente em 80% dos pacientes com síndrome CREST. Nesta, a calcinose ocorre mais freqüentemente nas mãos e punhos, sendo extraordinariamente rara na região vulvar.

O tratamento de calcinose cutânea depende da sua etiologia. Quando originária de distúrbios do metabolismo de fósforo e cálcio faz-se necessária a redução de seus níveis séricos. Na calcinose idiopática, excisão cirúrgica é um tratamento efetivo e ainda pode prover o diagnóstico. Nas calcinose distróficas presentes em doenças do colágeno, como na Síndrome CREST, sua terapêutica baseia-se no tratamento da doença de base. Ademais, a terapêutica tem que ser planejada individualmente ao lado recomendações básicas, atividades fisioterápicas e competente orientação psicológica.

Calcinose cutânea pode ser confundida com doenças sexualmente transmissíveis, tornando essencial que os ginecologistas reconheçam que calcinose cutânea pode ocorrer em região genital, entrando no diagnóstico diferencial de lesões vulvares<sup>3</sup>.

#### Correspondência para

Maria do Socorro Teixeira Moreira Almeida  
Avenida Elias João Tajra,  
620 – apto 502- Jockey  
Teresina – Piauí – Brasil  
E-mail: esteios@uol.com.br

#### Referências

1. Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985:192.
2. Fernández-Dapica MP. Artropatia por depósito de pirofosfato cálcio. In: Laffón A. Manual SER de las enfermedades reumáticas. Madrid: Panamericana, 2000: 559-577.
3. Bernard BD, Huettner PC, Merrit DE, Ratts VS. Idiopathic calcinosis cutis presenting as labial lesions on children: report of two cases with literature review. J Pediatr Adolesc Gynecol 1999; 12:157-160.
4. Schweitzer ME, Cervilla V, Manaster BJ, Dalinka M, Peck WW, Resnick D. Cervical paraspinal calcification in collagen vascular diseases. Am J Roentgenol 1991; 157:523-525.
5. Kabir D, Malkinson F. Lupus erythematosus and calcinosis cutis. Arch Dermatol 1969; 100:17-22.
6. Pitt A, Ethington J, Troy J. Self-healing dystrophic cal-

- cinosis following trauma with transepidermal elimination. *Cutis* 1990; 45:28-30.
7. Hogan V, Conway H. Calcification in burn scars. *Plast Reconstr Surg* 1964; 33:559-563.
  8. Özçelik B, Serin S, Basbug M, Öztürk F. Idiopathic calcinosis cutis of the vulva in an elderly woman: a case report. *J of reproductive* 2002; 42:597-599.
  9. Wals JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 693-706.
  10. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (Systemic Sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
  11. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M. Linear Scleroderma: Clinical spectrum, prognosis and laboratory abnormalities. *Ann Intern Med* 1986; 104:849-857.
  12. Freedberg IM, Eisen AZ et al. Cutaneous Mineralization and Ossification. Fitzpatrick TB. *Dermatology In General Medicine*. New York: Graw-Hill,1999: 1829-1833.

## CALCINOSE EM DOENTE COM ESCLERODERMIA: TRATAR OU AGUARDAR?

Olga Gomes\*, Anabela Barcelos\*\*

A calcinose subcutânea é uma das manifestações do Síndrome de CREST (*Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasias*) que ocorre em cerca de 40% dos doentes com Esclerodermia Limitada de longa evolução e raramente na forma Difusa. A deposição de cristais de hidroxapatite de cálcio ocorre frequentemente nas mãos, perto das eminências ósseas e nos tecidos peri-articulares podendo contudo aparecer em qualquer localização. A sua patogénese é desconhecida. Na maioria das vezes, a calcinose é assintomática.

A pele afectada pode parecer normal, inflamada ou ulcerada com saída de material leitoso calcificado. O tecido ulcerado pode infectar facilmente e devido ao reduzido aporte sanguíneo a cicatrização torna-se difícil, dolorosa e incapacitante.

As autoras apresentam o caso de uma doente do sexo feminino, 34 anos de idade, raça caucasiana, seguida em consulta de Reumatologia por Esclerodermia Limitada (CREST) e Síndrome de Sjögren secundário com 10 anos de evolução. A doente referiu dor na mão direita relacionada com calcinose no 4º e 5º dedos condicionando grande incapacidade para as actividades da vida diária e para a actividade profissional (costureira).

Ao exame objectivo apresentava para além da esclerodactilia, calcinose no 4º e 5º dedos da mão direita (Figura 1). No Rx das mãos visualizavam-se as calcificações nos tecidos moles do 4º e 5º dedos da mão direita (Figura 2). Um mês depois surgiu na consulta com ulceração do 5º dedo da mesma mão e com saída de material leitoso sem infecção associada (Figura 3). Passado meio ano apresentava completa cicatrização, sem sinais de calcinose (Figura 4) e sem ter realizado qualquer tratamento.

Não há tratamento efectivo para a calcinose sub-

cutânea na Esclerodermia. A administração crónica de Colchicina pode suprimir episódios de inflamação da pele em torno dos depósitos calcificados<sup>1</sup>. Os Bloqueadores dos Canais de Cálcio, nomeadamente o Diltiazem, têm sido usados no tratamento destes doentes podendo melhorar os sintomas relacionados com o Fénomeno de Raynaud mas os seus efeitos a nível da calcinose ainda não estão demonstrados<sup>2</sup>. Pensa-se que a proteína Gla, que é sintetizada a nível hepático, te-



Figura 1. Calcinose no 4º e 5º dedos da mão direita.

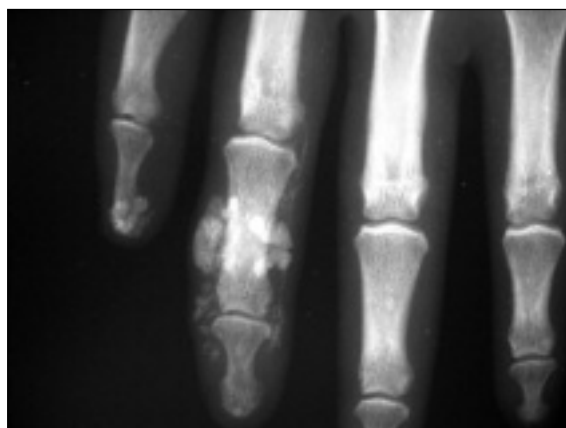


Figura 2. RX evidenciando calcificações nos tecidos moles do 4º e 5º dedos da mão direita.

\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna, Serviço de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro - E.P.E., Aveiro

\*\*Directora do Serviço de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro - E.P.E., Aveiro





**Figura 3.** Calcificação exposta no 5º dedo da mão direita.

nha um papel central no desenvolvimento das calcificações ectópicas. Baixas doses de Varfarina demonstraram reduzir a extensão da calcinose em alguns doentes com Esclerodermia uma vez que actua a nível hepático inibindo a síntese da proteína Gla<sup>3</sup> enquanto outros estudos não confirmaram esse efeito<sup>4</sup>. Num estudo com poucos doentes, 8 dos 9 doentes com Esclerodermia Sistémica Limitada tiveram boa resposta a baixa dose de Minociclina<sup>5</sup>.

Outros estudos têm demonstrado que a administração de Hidróxido de Alumínio<sup>6</sup> e de Probenecid também são úteis em alguns casos. O tratamento com Corticosteróides orais não é considerado efectivo mas, de acordo com Hazen e col., os corticosteróides intralesionais têm sido associados a melhoria da calcinose<sup>7</sup>. O tratamento com Bifosfonatos têm tido um sucesso limitado.

Em resumo, não existe um tratamento eficaz para a prevenção ou eliminação da calcinose sendo necessário mais estudos. Contudo, não nos podemos esquecer que em 1986, Fink e Cook<sup>8</sup> reportavam que 55% dos doentes têm resolução espontânea da calcinose como foi o caso da nossa doente.

#### Correspondência para

Olga Gomes  
Condomínio Habitacional Fonte da Ladeira, Bloco A,  
2º esquerdo  
3750-044 Aguada de Cima – Águeda  
E-mail: olgagms@yahoo.com



**Figura 4.** Polpa digital do 5º dedo da mão direita sem calcinose.

#### Referências

1. Taborn J, Bole GG, Thompson GR. Colchicine suppression of local and systemic inflammation due to calcinosis universalis in chronic dermatomyositis. *Ann Intern Med* 1978; 89: 648-6499.
2. Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 252-254.
3. Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1341-1343.
4. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, McCartney WH, Hadler NM. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med* 1987; 83: 72-76.
5. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 267-269.
6. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 805-812.
7. Hazen PG, Walker AE, Carney JE, Stewart JJ. Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol* 1982; 118: 366-367.
8. Fink CW, Cook JD. Spontaneous resolution of calcinosis in childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: S91.

## A IMPORTÂNCIA DA ECOGRAFIA ABDOMINAL EM REUMATOLOGIA!

Anabela Barcelos\*, Filomena Freitas\*\*

O quisto hidático é causado pela forma larvar da ténia *Echinococcus granulosus* que atinge acidentalmente o homem através da ingestão de alimentos e água contaminados<sup>1</sup>.

Esta zoonose é endémica em várias regiões do mundo, nomeadamente na mediterrânica, na qual se inclui Portugal Continental. Em várias publicações internacionais, o nosso País tem sido considerado hiperendémico no que respeita à equinococose-hidatidose<sup>2</sup> mas alguns estudos realizados mostraram que esta classificação epidemiológica só é válida para a região do Alentejo<sup>3-5</sup>.

Os quistos podem desenvolver-se em qualquer órgão do corpo humano, localizando-se preferencialmente no fígado (50-75%) e no pulmão (15-25%)<sup>6</sup>.

Neste trabalho será abordado apenas o quisto hidático do fígado.

A maioria dos quistos hidáticos do fígado são assintomáticos, descobertos acidentalmente aquando da realização de uma ecografia abdominal por outro motivo não relacionado com a doença. Contudo, num doente com dor localizada ao hipocôndrio

direito, queixas dispépticas e eventualmente icterícia, proveniente de zonas endémicas ou que tenha contacto com cães e gado bovino, este diagnóstico deve ser equacionado<sup>7</sup>.

O diagnóstico baseia-se na história epidemiológica, em testes imunológicos e exames imagiológicos (ecografia ou TAC)<sup>8,9</sup>. O tratamento de eleição consiste na ressecção cirúrgica.

Os autores apresentam o caso de uma doente com Artrite Reumatóide com quisto hidático do fígado diagnosticado por ecografia abdominal realizada antes da introdução de metotrexato.

M.L.F.A.E. de 59 anos de idade, trabalhadora fabril, natural e residente em Aveiro, enviada à consulta de Reumatologia por poliartrite simétrica e aditiva envolvendo os punhos, pequenas articulações das mãos, joelhos e pés com cerca de um ano de evolução. Negava queixas sistémicas associadas, nomeadamente dores abdominais, alterações cutâneas, gastrointestinais ou urinárias. O estudo analítico apresentava elevação dos parâmetros de fase aguda (velocidade de sedimentação e proteína C reactiva), não se verificando outras alterações, nomeadamente da função hepática.



**Figura 1.** Ecografia abdominal - formação expansiva de conteúdo líquido no lobo direito do fígado com micro-septação endoluminal.



**Figura 2.** Ecografia abdominal - formação expansiva de conteúdo líquido no lobo direito do fígado com alguns ecos em suspensão.

\*Serviço de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro, E.P.E – Aveiro

\*\*Serviço de Infeciologia, Hospital Infante D. Pedro, E.P.E – Aveiro

Foi estabelecido o diagnóstico de Artrite Reumatóide e antes de iniciar o tratamento com metotrexato foram solicitados outros exames complementares, entre os quais a ecografia abdominal.

A ecografia abdominal revelou «...volumosa formação expansiva de conteúdo líquido com 122,8 mm de maior eixo no lobo direito do fígado, nos segmentos V e VI. Apresenta paredes regulares embora ligeiramente espessadas sobretudo a nível da vertente interna, com imagem de micro septação endoluminal, e ainda alguns ecos em suspensão» (Figuras 1 e 2).

A doente foi orientada para a consulta de Infecciologia onde foi diagnosticado quisto hidático do fígado. A evolução clínica foi favorável tendo sido submetida a intervenção cirúrgica e efectuado terapêutica com albendazol que teve que suspender por toxicidade hepática.

Este caso evidencia a importância da ecografia abdominal, antes da introdução de terapêutica imunossupressora, nos doentes com Artrite Reumatóide, mesmo sem sintomas e/ou alterações laboratoriais sugestivas de doença hepática.

#### Correspondência para

Anabela Barcelos  
Serviço de Reumatologia  
Hospital Infante D. Pedro, E.P.E. – Aveiro  
Av. Artur Ravara  
3814-501 Aveiro  
E-mail: anabela.barcelos@hdaveiro.min-saude.pt

#### Referências

1. Deutz A, Fuchs K, Auer H et al. Echinococcosis – An emerging disease in farmers. *N Eng J Med* 2000; 343: 738-739.
2. Morais J. The issue concerning diffusion of Echinococcosis/Hidatidosis in Portugal: the role of transhumance. *Archivos Internacionales de la Hidatidosis* 1997;XXXII:9-21.
3. David de Morais JA. A Hidatidologia em Portugal. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian 1998.
4. David de Morais JA. Estudo epidemiológico da Equinocose-Hidatidose no distrito de Évora: problemática metodológica. *Rev Port Doenç Infec* 1997;20:137-145.
5. David de Morais JA. Hidatidose Humana. Estudo Clínico-Epidemiológico no Distrito de Évora durante um Quarto de Século. *Acta Med Port* 2007; 20: 1-10.
6. Gomes NH, Renck DV, Cunha DE et al. Hidatidose do esterno e musculatura peitoral. *J Pneumol* 2001; 27: 223-226.
7. Menezes da Silva A, Caldeira J, Nunes JL. P.A.I.R. – Alternativa terapêutica do quisto hidático do fígado. *J Port Gastreterol* 2001;8:113-120.
8. Perdomo R, Carbó A, Alvarez C, Monti J. Asymptomatic hepatic cystic echinococcosis (hydatidosis) diagnosed by ultrasonography. *Echinomed* 1995; 19: 2-3.
9. Caremani M, Benci A, Maestrini R et al. Abdominal cyst hydatid disease (CHD): classification of sonographic appearance and response to treatment. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 491-500.

## TOFO GOTOSO DE LOCALIZAÇÃO ATÍPICA EM DOENTE COM MÚLTIPLOS TOFOS GOTOSOS INFECTADOS

M. Coutinho\*, A. Barcelos\*\*

Os tofos gotosos podem apresentar diversas localizações, ao nível da cabeça e do pescoço, podendo, em alguns casos, mimetizar patologias infecciosas ou mesmo neoplásicas. Existem na literatura alguns relatos que documentam a presença de tofos gotosos em localizações menos comuns, nomeadamente sobre as cartilagens aritenóide<sup>1</sup> e tireóide<sup>2</sup>, as cordas vocais<sup>1,3</sup>, o osso hióide<sup>1</sup>, a coifa dos rotadores<sup>4</sup>, a conjuntiva<sup>5</sup>, a língua<sup>6</sup> ou mesmo sobre a pirâmide nasal<sup>1,7</sup>.

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, de 45 anos de idade, com antecedentes de gota tofácea crónica, hipertensão arterial e etilismo crónico. Recorreu ao serviço de urgência do hospital da área de residência por queixas de poliartralgias de ritmo misto, envolvendo as pequenas articulações das mãos, dos pés e de ambos os tarsos, com vários meses de evolução e sem intervalos assintomáticos. Antecedentes de traumatismo recente de uma das mãos, após o que havia tentado drenar, mediante a utilização de uma agulha, o conteúdo de alguns tofos gotosos. À admissão, apresentava um exame objectivo geral sem altera-

ções e, ao exame reumatológico, poliartrite envolvendo as articulações metacarpo-falângicas (MCF's), interfalângicas proximais (IFP's) e ambos os tarsos. Associadamente, apresentava um tofo gotoso sobre a pirâmide nasal (Figura 1) e, ao nível das mãos, múltiplos tofos gotosos com drenagem purulenta (Figura 2), alguns dos quais expostos, como consequência do traumatismo local recente (Figura 3).

Laboratorialmente, apresentava as seguintes alterações: Hb: 9.4 gr/dL (anemia normocrómica e normocítica), contagem de leucócitos:  $20.4 \times 10^9/L$  (neutrófilos: 95%), velocidade de sedimentação: 77 mm (1ª hora), ureia: 54.9 mg/dL, creatinina: 1.5 mg/dL, G-GT: 65 U/L, ácido úrico: 12.6 mg/dL e PCR: 17.49 mg/dL. Durante o internamento, procedeu-se à avaliação do perfil lipídico (triglicérides: 257 mg/dL, com restantes parâmetros normais) e da uricosúria das 24 horas, a qual se revelou diminuída (0.07 gr/24 h). A ecografia reno-vesical não evidenciou alterações. Devido à presença de sinais sugestivos de infecção de alguns tofos gotosos, foram efectuadas culturas do exsudado purulento de alguns tofos (as quais se revelaram positivas para *Staphylococcus aureus* e *Staphyloco-*



**Figura 1.** Tofo gotoso localizado sobre a pirâmide nasal.

\* Interna de Reumatologia, Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\* Directora de Serviço, Serviço de Reumatologia do Hospital Infante D. Pedro EPE, Aveiro



**Figura 2.** Tofos gotosos com sinais de infecção local (após tentativa de drenagem com agulha pelo doente).



**Figura 3.** Tofo gotoso exposto, no 5º dedo da mão esquerda, após traumatismo local.

*cus epidermidis*, sensíveis à eritromicina). As radiografias das mãos e dos pés revelaram sinais de destruição da interlinha articular ao nível das articulações MCF's, IFP's e metatarso-falângicas (MTF's), bem como múltiplas lesões em «saca bocado». Foi iniciada terapêutica com eritromicina (por vias tópica e endovenosa), colchicina, omeprazol e fluidoterapia. O doente apresentou uma favorável evolução clínica e analítica, tendo tido alta hospitalar ao 12º dia de internamento. Foi proposta a realização de rinoplastia estética, a qual o doente recusou. Retomou mais tarde, em ambulatório, a terapêutica com alopurinol (a qual havia sido abandonada pelo doente).

O presente caso ilustra uma situação de coexistência de aumento da produção de ácido úrico (em contexto de desequilíbrio alimentar e de etilismo crónico), associada a uma diminuição da sua excreção renal (doente hipoexcretor). A cultura do exsudado dos tofos gotosos, confirmou a presença de infecção bacteriana, situação que apresentou uma favorável evolução clínica após instituição de antibioterapia dirigida. O tofo gotoso localizado sobre a pirâmide nasal, apesar do compromisso estético inerente à sua localização, não

condicionava qualquer sintomatologia.

A remoção cirúrgica de tofos gotosos associa-se a elevada incidência de complicações, habitualmente decorrentes da dificuldade de exérese de tofos firmemente aderentes ou do tecido fibrótico circundante<sup>1</sup>. Contudo, tal opção terapêutica deverá ser considerada em situações de infecção, ulceração ou dor local acentuada, bem como por motivos de ordem estética<sup>1</sup>. A abordagem cirúrgica por via endoscópica tem demonstrado uma menor incidência de complicações, comparativamente com os métodos de curetagem e de desbridamento convencionais<sup>1</sup>.

A invulgaridade da localização de um tofo gotoso sobre a pirâmide nasal e a exuberância da apresentação clínica deste doente, conferem a este caso clínico características muito peculiares, tornando-o, felizmente, pouco comum nos nossos tempos.

#### Correspondência para

Margarida Coutinho  
Serviço de Reumatologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000-075 Coimbra  
Telef: 239 400 400  
E-mail: margarida.coutinho@portugalmail.pt

#### Referências

1. J P Hughes, MRCS (Eng), Silvana Di Palma and J Rowe-Jones. Tophaceous gout presenting as a dorsal nasal lump. *J Laryngol Otol* 2005; 119: 492-494.
2. Tsikoudas A, Coatesworth AP, Martin-Hirsch DP. Laryngeal Gout. *J Laryngol Otol* 2002; 116:140-142.
3. Jackson C, Jackson CL. *Diseases and Injuries of the Larynx*, 2nd edn. New York: Macmillan, 1942; 272.
4. Sean T. O'Leary, FRCS (Tr&Orth), Jerome A. Goldberg et al. Tophaceous gout of the rotator cuff: A case report. *J Shoulder Elbow Surg*, 12 (2): 200-201.
5. Tony C. Ning and Robert T. Keenan. Unusual clinical presentations of gout. *Cur Opin Rheumatol* 2010; 22: 181-187.
6. Goodman M., Montgomery W, Minette L. Pathologic findings in gouty cricoarytenoid arthritis. *Arch Otolaryngol* 1976; 102: 27-29.
7. Michael R. Rash, Edward H. Kopf. Nasal Gouty Tophus. *JAMA* 1978; 240: 636.

## SERUM IGA DEFICIENCY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Thelma L Skare\*, Ana Paula França Mantovani\*, Mariel Perini Monclaro\*

To the Editor,

Serum immunoglobulin A (IgA) constitutes 15 to 20% of the total immunoglobulin pool and is the main immunoglobulin in mucous tissues<sup>1</sup>. Its deficiency (IgA D) is the most common of primary immunodeficiencies<sup>1</sup>. IgA D is defined as a serum value under 0.05g/l in people older than 4 years of age and results from a failure of the IgM producing B cell to evolve into a cell that produces IgA<sup>2,3</sup>. The primary form of IgA D is a genetic disease associated with histocompatibility complex haplotypes such as HLA A1; B-8, DR3, A-29 and B14 as well as with genes associated with C4 and tumor necrosis factor (TNF) production<sup>1,2</sup>.

IgA D is associated with autoimmune diseases such as thyroiditis, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, scleroderma, psoriasis, celiac disease, miastenia gravis, etc<sup>1</sup>. Rankin and Isenberg found 5 patients with IgA deficiency among 96 SLE patients<sup>2</sup>. Rifle *et al* found it in 3 of 72 lupus patients<sup>4</sup>. Interestingly drugs such as sulphasalazine, d-penicillamine and phenytoin that are known to induce lupus can also cause acquired IgA D<sup>1,2</sup>.

As IgA D is variable according to the ethnic background of the studied population<sup>1</sup> we searched for it in 189 lupus patients from Southern Brazil (7 males and 182 females). This study was approved by the local Committee of Ethics in Research and all participants signed a written consent. None of them was using gold salts, d-penicillamine, phenytoin or sulphasalazine neither had hepatitis C or HIV infection. The age at disease onset varied from 10 to 63.5 years (mean 29.6 ±10 years) and mean disease duration 6.6 ±5.8 years. IgA was measured by nephelometry and patients with values under 50mg/l were considered deficient. As controls we used literature data in IgA D of a study done in 11.576 healthy people from the same geographical area<sup>5</sup>. Patient's charts were reviewed for demo-

graphic and clinical data as well as for auto antibodies profile. Statistical analysis was done with the help of software Graph Pad Prism, 4.0, using Fisher, chi-squared and Mann-Whitney tests according to the studied variable.

We found IgA D in 11 (6.17%) individuals of the studied population. Comparing this with a known prevalence of 1.96% in the normal population of the same geographical area<sup>5</sup>, we found to be highly significant ( $p < 0.0001$ ). Gender and age of disease onset in lupus patients with and without IgA D was the same ( $p = 1,0$  and  $0,71$  respectively).

Data on clinical and autoantibodies profile in patients with and without IgA D is summarized in Table I.

This study showed a higher rate of IgA D in systemic lupus population of Southern Brazil when compared with normal population but no differences in clinical or autoantibody profile could be found in lupus patients with and without it. Despite the lack of influence of IgA D in the clinical and laboratory findings of SLE, there are, at least, two important reasons to justify this finding. The first is that SLE patients have a high rate of infections that are one of the most common cause of death in this disease<sup>6</sup>. As IgA is an immunoglobulin that act as a barrier preventing infections, IgA D may favor their occurrence. The second is that the lack of IgA may be linked to the onset of SLE. Among the possible explanations for this are<sup>1,7,8</sup> (a) - a common genetic background for the two situations; (b) - favoring viral infections such as Epstein Barr, CMV, etc by IgA D - all of which are implicated in SLE physiopathology; (c) - an anti-inflammatory action of IgA. Interaction of IgA with Fc $\alpha$  R1 of cellular membrane causes activation of ITAM (*tyrosine based activation motif*) that causes inhibition of inflammatory and autoimmune reactions. Lack of IgA nullifies this inhibitory sign.

Concluding, systemic lupus patients from Southern Brazil have an IgA D prevalence of 6.17% and it is not possible to separate those patients by clinical presentation or autoantibody profile.

\*Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Rheumatology Unit - PR - Brazil

**Table I. comparison of clinical data and autoantibodies profile in systemic lupus patients with and without IgA deficiency (IgA D)**

Variable (prevalence)	With IgA D n=11	Without IgA D n=178	p(*)
Arthritis (102/188 or 54.2%)	4 (36,36%)	98 (55,36%)	0,3502
Psychosis (6/186 or 3.2%)	0	6 (3,42%)	1,0000
Convulsions (17/186 or 9.1%)	1 (9,09%)	16 (9,14%)	1,0000
CVA (10/186 or 5.3%)	1 (9,09%)	9 (5,14%)	0,4649
Serositis (33/177 or 18.6%)	1 (9,09%)	32 (19,27%)	0,6920
Hemolysis (12/187 or 6.5%)	0	12 (6,8%)	1,0000
Leucopenia (51/187 or 27.2%)	4 (36,36%)	47 (26,7%)	0,4949
Plaquetopenia (41/187 or 21.9%)	4 (36,36%)	37 (21,02%)	0,2609
Nephritis (83/189 or 43.9%)	5 (5,45%)	78 (43,82%)	1,0000
Anti DNA (49/189 or 25.9%)	4 (36,36%)	45 (25,28%)	0,4797
Anti Ro (73/188 or 38.3%)	4 (36,36%)	65 (38,98%)	1,0000
Anti La (32/188 or 17%)	1 (9,09%)	31 (17,51%)	0,6933
Anti RNP (45/175 or 25.7%)	1 (9,09%)	44 (27,5%)	0,2918
Anti Sm = (40/176 or 21.3%)	0	40 (22,72%)	0,1244
aCl IgM (22/177 or 11.7%)	0	22 (13,25%)	0,3676
aCl IgG (28/189 or 14.8%)	1 (9,09%)	26 (12,51%)	1,0000
LAC (27/175 or 14.4%)	1 (9,09%)	26 (15,85%)	1,0000

CVA = stroke

aCl= anticardiolipin

LAC= lupus anticoagulant

**Correspondence to**

Telma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

80310-420 Curitiba PR

E-mail: tskare@onda.com.br

**References**

- Latiff HA, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 131-139.
- Rankin E C, Isenberg DA. IgA deficiency and SLE: prevalence in a clinic population and a review of the literature. *Lupus* 1997; 6:390-394.
- Aghamohammadi A, Cherahi T, Gharagozlou M et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol* 2009;29: 130-136.
- Riffle G, Bielefeld P, Chalopin JM. Selective IgA deficiency and systemic lupus erythematosus. *Ann Med Intern* 1988; 139:134-137.
- Rupolo BS, Mira JGS, Junior OK. Deficiência de IgA. *J Pediat* 1998; 74: 433-440.
- Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology* 2009; 48: 673-675.
- Moares-Pinto MI, Farhat CK, Hanson L, Carbonare SB, Carneiro-Sampaio MMS. IgA Deficiency associated with human immunodeficiency virus infection. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1995; 35: 209-210.
- Carneiro-Sampaio M, Liphhaus BL, Jesus AA, Silva CAA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2008; 28: S34-41.

DERMATOMIOSITE AMIOPÁTICA JUVENIL :  
DESCRIÇÃO DE UMA ENTIDADE INCOMUM

Camila Cristina Bonin\*, Rosa Maria Rodrigues Pereira\*\*, Jozélio Freire de Carvalho\*\*

Caro Editor,

A dermatomiosite é uma afecção muscular pouco freqüente e grave que afeta a pele e os músculos estriados, representados pela progressão de uma doença auto-imune do tecido conjuntivo, acompanhado de miopatia inflamatória e fraqueza muscular. Ao lado de mecanismos auto-imunes, sua etiologia inclui também fatores genéticos, ambientais e paraneoplásicos. Os sinais clínicos dermatológicos incluem pápulas de Gottron, eritema e edema periorbital denominado heliôtrofo<sup>1</sup>. Na ausência do quadro muscular durante um período superior a seis meses<sup>2</sup>, a dermatomiosite passa a ser chamada de aderatomiosite, dermatomiosite sine miosite ou dermatomiosite amiopática<sup>2</sup>. Em um trabalho americano a freqüência de DM amiopática (DMA) foi de 10 a 20% de todos os casos de dermatomiosite<sup>3</sup>. A DMA de início na infância/adolescência é uma condição muito mais rara do que a do adulto. Nesse sentido, na literatura existem cerca de 70 casos de DMA de início antes dos 18 anos de idade até o presente momento descritos<sup>2,4-6</sup>. Os autores descrevem aqui um caso de dermatomiosite amiopática que teve início na juventude.

Paciente do sexo feminino, 27 anos, com história de dermatomiosite amiopática desde os 17 anos, caracterizado por Gottron em faces extensoras das metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e cotovelos, heliôtrofo, fenômeno de Raynaud, calcinose em coxas e artralgia de joelhos e punhos. A força muscular era normal e negava disfagia. As enzimas musculares estavam sempre na faixa de normalidade: creatinoquinase 140 IU/L, aldolase 4.9 IU/L, aspartato amino transferase (AST) 23 U/L, alanina amino transferase (ALT) 11

IU/L e lactato desidrogenase (LDH) 343 IU/L. A biópsia de músculo apresentava padrões dentro da normalidade. As sorologias para toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola, HIV, mononucleose foram negativas e os hormônios tireoidianos normais. Apresentava anticorpos antinúcleo positivo 1/200 padrão pontilhado, com anti-U1RNP, anti-Jo-1 e outros auto-anticorpos negativos. Os valores de gamaglobulina foram normais. A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, a prova de função pulmonar e o eletrocardiograma foram normais. A paciente foi tratada com prednisona (dose máxima de 50 mg/dia), metotrexato (25 mg/semana) azatioprina (máximo de 175 mg/dia), cloroquina (250 mg/dia) e colchicina (1,5 mg/dia) e pulso de metilprednisolona evoluindo com boa resposta clínica com regressão completa dos sinais cutâneos e da poliartralgia. Atualmente, encontra-se assintomática, em seguimento ambulatorial, em uso apenas de cloroquina 250 mg/dia.

As manifestações da dermatomiosite amiopática podem ocorrer por períodos prolongados de tempo (6 meses ou mais), sem desenvolver clinicamente uma doença muscular significativa<sup>2</sup>. É considerada uma doença rara, que pode manifestar-se de maneiras diferentes em vários pacientes, levando a atraso no diagnóstico e conseqüente atraso no tratamento<sup>7</sup>. As características clínicas e laboratoriais podem variar de leve a grave e de aguda a crônica, o diagnóstico precoce se apóia sobre o reconhecimento destas características típicas da doença<sup>7</sup>.

A etiologia e a patogênese da DMAJ são desconhecidas, mas têm sido sugeridos mecanismos potenciais patogênicos que incluem predisposição genética e fatores desencadeantes como agentes infecciosos, papel do complemento e moléculas de adesão<sup>8</sup>. Na nossa paciente, os agentes etiológicos infecciosos mais comuns foram afastados. Em estudos são relatados uma freqüência do sexo feminino em DMAJ em proporções de 2:1<sup>9</sup>. A idade de início na DMJ é entre 8 e 9 anos<sup>10</sup>, sendo a média entre 7,8 anos<sup>7</sup>. Na literatura são descritos 70 casos

\*Biomedicina, Universidade Cidade de São Paulo

\*\*Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Este trabalho recebeu grants da *Federico Foundation* (para J.F.C.) e CNPq (305691/2006-6 para R.M.R.P. e 300665/2009-1 para J.F.C.).



de dermatomiosite amiopática juvenil<sup>2,4,5</sup>. A maioria da evolução dos casos foi acompanhada por características histológicas comuns da dermatomiosite juvenil clássica, tais como achados cutâneos, fraqueza muscular proximal, elevações das enzimas musculares séricas, biópsia anormal de músculo, entre outros<sup>2,4,5</sup>.

O tratamento utilizado e o mais recomendado para a DMAJ é o uso de glicocorticóides<sup>5</sup>. Alguns autores preferem tratar a dermatomiosite juvenil de início amiopático de modo agressivo utilizando-se agentes imunossupressores como metotrexato e azatioprina, em um esforço para minimizar o risco de progressão para miosite<sup>2,4</sup>. Outras autoridades são a favor de abordagens mais conservadoras, com tratamentos que se dirijam para o controle sintomático da doença de pele e músculo, se utilizando de repetições de exames clínicos e de terminações de CK (creatinoquinase) no soro<sup>2,4</sup>.

#### Correspondência para

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

#### Referências

1. Filo V. Amyopathic dermatomyositis. *Cas Lek Cesk* 2003; 142:648-650.
2. Gerami P, Walling HW, Lewis J, Doughty L, Sontheimer RD. A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2007; 157:637-644.
3. Jorizzo J. Dermatomyositis: practical aspects. *Arch Dermatol* 2002;138:114-116.
4. Monteiro P, Duarte C, Salvador MJ, Malcata A. Evolução de um caso de dermatomiosite amiotrófica. *Acta Reumatol Port* 2009;34:266-270.
5. Shiari R, Sara E, Atoosa G, Farzaneh J. Amyopathic juvenile dermatomyositis: a case presentation. *Joint Bone Spine* 2009;76:722-723.
6. Toll A, Villa AV, Baselga E, Enseñat AG, Tunnessen WW Jr. Special feature: picture of the month. Denouement and discussion: juvenile amyopathic dermatomyositis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1263-1264.
7. Peloro TM, Mille F, Hahn TF, Newman ED. Juvenile dermatomyositis: A retrospective review of a 30-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:28-34.
8. Wargola JC. Update on juvenile dermatomyositis: new advances in understanding its etiopathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:595.
9. Miller LC, Michael AF, Kim Y. Childhood dermatomyositis. *Clin Pediatr* 1987;26:561-566.
10. Malleson P. Juvenile dermatomyositis: a review. *J R Soc Med* 1982;75:33-37.

## DEVEMOS ABANDONAR A VERTEBROPLASTIA NO TRATAMENTO DAS FRACTURAS VERTEBRAIS COMPRESSIVAS OSTEOPORÓTICAS?

Nuno Neves, Manuel Ribeiro-Silva, Pedro Cacho-Rodrigues, Rui Matos, Rui Pinto\*

### Devemos abandonar a vertebroplastia no tratamento das fracturas vertebrais compressivas osteoporóticas? A propósito de 2 artigos

A vertebroplastia é um procedimento minimamente invasivo que consiste na injeção percutânea de um cimento ósseo no corpo vertebral, o que lhe confere estabilidade e previne colapso adicional.

Foi introduzida nos finais dos anos 80 no tratamento de tumores vertebrais e desde então tem ganho popularidade, particularmente no tratamento de fracturas vertebrais compressivas osteoporóticas. Uma simples pesquisa na Medline pela palavra-chave “vertebroplasty” gera mais de 1.400 referências o que mostra o interesse médico e investigacional neste procedimento.

Os resultados da maioria dos estudos são particularmente favoráveis a esta técnica. Revisões sistemáticas recentes<sup>1,2</sup> mostram que é uma técnica eficiente, com alívio significativo da dor e melhoria da mobilidade e qualidade de vida. A taxa de complicações é baixa e na maioria das vezes sem significado clínico. Contudo, os mesmos estudos alertavam já para a ausência de ensaios randomizados controlados comparando a vertebroplastia com o tratamento médico convencional nas fracturas vertebrais osteoporóticas.

Os poucos estudos comparativos disponíveis até há pouco tempo incluem séries pequenas, não randomizadas e, na maioria dos casos, com curto tempo de seguimento<sup>3-5</sup>. Nestes, há uma clara tendência para um maior alívio da dor com a vertebroplastia face ao tratamento médico, mas os resultados são por vezes contraditórios.

Recentemente foram publicados 2 artigos<sup>6,7</sup> colocando em causa os resultados da vertebroplastia, que têm gerado fortes reacções da comunidade médica e que tiveram um impacto inusitado na

opinião pública, nomeadamente na imprensa norte-americana.

Ambos os estudos, baseados em ensaios randomizados e controlados concluem não haver benefício da vertebroplastia em nenhum tempo de seguimento face a um procedimento placebo.

Deveremos por isso abandonar esta técnica que faz já parte do armamentário terapêutico comum nas fracturas vertebrais osteoporóticas?

Embora não queiramos colocar em causa artigos que representam as primeiras tentativas sérias de produzir evidência de qualidade para um procedimento que já está na prática clínica há mais de 20 anos, não podemos deixar de levantar algumas questões que foram já abordadas por diversos autores<sup>8-10</sup>.

Ambos os artigos definem um ano como o tempo para considerarmos a fractura como aguda, o que é naturalmente controverso, e está em oposição às 4-6 semanas habitualmente referidas na literatura. Este limite leva a que se considerem como comparáveis fracturas com tempos muito distintos. Foi utilizada a cintigrafia para confirmação num dos artigos, método pouco habitual, e a ressonância magnética (RMN) apenas em casos considerados duvidosos, no outro. Uma linha de fractura foi considerada suficiente para classificar a fractura em aguda, quando poderá tratar-se de um caso de pseudartrose.

O recrutamento de doentes levanta outro problema. Um dos estudos<sup>6</sup> levou mais de 4 anos para recrutar 141 participantes, o outro<sup>7</sup> necessitou de 1.812 potenciais participantes para conseguir incluir 131. Na maior parte dos casos tratou-se de recusa em participar na aleatorização o que leva a um viés de selecção.

Embora se mencione ter sido utilizado um procedimento placebo, na realidade tratou-se de um bloqueio facetário. É sabido que muitos destes doentes apresentam alterações degenerativas zigapofisárias, potencialmente dolorosas e que este procedimento poderá ter sido responsável pela me-

\*Grupo da Coluna, Serviço de Ortopedia, Hospital de São João – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

lhoría verificada.

Por último refira-se que os *outcomes* utilizados nem sempre foram bem definidos, como se pode compreender pelo conceito, não explicado, de «*overall pain*», no estudo de Buchbinder et al.

Parece assim claro que não estamos em presença de estudos definitivos, nem os seus resultados são tão diferentes daquilo que se vem publicando. Devemos ter em atenção estes trabalhos, sem esquecer que a evidência da eficácia de uma técnica se faz pelo acumular de todos os dados ao longo do tempo, que para a vertebroplastia são claramente favoráveis.

Os estudos randomizados em curso deverão esclarecer melhor qual o papel reservado à vertebroplastia no tratamento das fracturas vertebrais compressivas osteoporóticas.

#### Correspondência para

Nuno Neves  
Serviço de Ortopedia, Hospital de São João  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200 Porto  
E-mail: nsmneves@gmail.com

#### Referências

1. Ploeg WT, Veldhuizen AG, The B, Sietsma MS. Percutaneous vertebroplasty as a treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review. *Eur Spine J* 2006;15:1749-1758.
2. Hochmuth K, Proschek D, Schwarz W, Mack M, Kurth AA, Vogl TJ. Percutaneous vertebroplasty in the therapy of osteoporotic vertebral compression fractures: a critical review. *Eur Radiol* 2006;16:998-1004.
3. Alvarez L, Alcaraz M, Perez-Higueras A et al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. *Spine* 2006;31:1113-1118.
4. Diamond TH, Bryant C, Browne L, Clark WA. Clinical outcomes after acute osteoporotic vertebral fractures: a 2-year non-randomised trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Med J Aust* 2006;184:113-117.
5. Nakano M, Hirano N, Ishihara H, Kawaguchi Y, Watanabe H, Matsuura K. Calcium phosphate cement-based vertebroplasty compared with conservative treatment for osteoporotic compression fractures: a matched case-control study. *J Neurosurg Spine* 2006;4:110-117.
6. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Eng J Med* 2009;361:557-568.
7. Kallmes DE, Comstock BA, Heagerty PJ et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Eng J Med* 2009;361:569-579.
8. Aebi M. Vertebroplasty: about sense and nonsense of uncontrolled "controlled randomized prospective trials". *Eur Spine J* 2009;18:1247-1248.
9. Noonan P. Randomized vertebroplasty trials: bad news or sham news? *Am J Neuroradiol* 2009;30:1808-1809.
10. Bono CM, Heggeness M, Mick C, Resnick D, Watters WC. 3rd North American Spine Society Newly released vertebroplasty randomized controlled trials: a tale of two trials. *Spine J* 2009.

---

■ **4th EULAR COURSE**

**Local e Data:** Genova, Itália, 9 a 11 de Setembro de 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

---

■ **32nd American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting**

**Local e Data:** Toronto, Canada, 15 a 19 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

---

■ **74th American College of Rheumatology Annual Meeting**

**Local e Data:** Atlanta, EUA, 7 a 11 de Novembro 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](http://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](http://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](mailto: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 AF. Hypercalcemia resulting from medications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorder of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1993: 177-178.

– *Livro*

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

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

– *Documento electrónico*

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>. 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 todos 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](mailto: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](http://www.ICMJE.org). The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in [www.councilscienceeditors.org/services/draft\\_approved.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

The 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](mailto: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](mailto: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: \_\_\_\_\_