



ACTA
REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

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

Vol 34 • Nº 2A
Abril/Junho 2009

Medfarma
edições

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

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

Redação

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

Registo

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

Assinaturas Anuais (4 Números)

Yearly Subscriptions (4 Issues)

Individual/Personal Rate	
Portugal	30 €
Outside Portugal	50 €
Instituições/Institutional Rate	
Portugal	40 €
Outside Portugal	60 €

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Impressão e Acabamento

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

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

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

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

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

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

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

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

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

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



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

ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPR
BIÉNIO 2009-2010

DIRECÇÃO

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

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

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

CONSELHO FISCAL

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

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Luís Maurício Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

- Systemic rheumatic disease: a myriad of clinical manifestations** 157
Maria José Santos

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Sporadic inclusion body myositis: an unsolved mystery** 161
Pedro Machado, Adrian Miller, Janice Holton, Michael Hanna

- A ecografia doppler com cor no diagnóstico da arterite das células gigantes** 183
Myofascial trigger point disease – a multidisciplinary disorder
Dina Araújo Medeiros, Eugénio De Miguel

- Olfacto: uma visão pessoal integrando neurodegeneração e autoimunidade** 190
Smell: Integrating neurodegeneration and autoimmunity – a personal view
Samuel-Datum Moscovitch, Martine Szyper-Kravitz, Yehuda Shoenfeld

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Linfopenia T CD4 no Lúpus Eritematoso Sistémico** 200
CD4 lymphocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus
Sofia Ferreira, Júlia Vasconcelos, António Marinho, Fátima Farinha, Isabel Almeida, João Correia, Paulo Barbosa, Teresa Mendonça, Carlos Vasconcelos

- Quality of life in Systemic Lupus Erythematosus patients in Northeastern Brazil: is health-related quality of life a predictor of survival for these patients?** 207
Eutilia Freire, Adriana Bruscato, Rozana Ciconelli

- Aplicabilidade da sialometria e instrumentos de avaliação de queixas secas numa consulta de Síndrome de Sjögren** 212
Aplicability of sialometry and other instruments to evaluate xerostomia and xerophthalmia in a Sjögren's Syndrome outpatient clinic
Filipe Barcelos, José Vaz Patto, Manuela Parente, Dina Medeiros, Miguel Sousa, Rui Figueiredo, Cláudia Miguel, Ana Teixeira

- Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients** 219
Lucy T Sato, Cristiane Kayser, Luis E C Andrade

SUMÁRIO / CONTENTS

- Avaliação nutricional e da capacidade funcional em doentes com esclerose sistémica progressiva** 228
Nutritional evaluation and physical functional ability in scleroderma patients
Valderiljo Feijó Azevedo, Carolina de Souza Müller, Luciane Rinaldi, Murilo César Bredt, Karizianni Giovanni, Marcela Abou Chami Pereira, Fernanda Copabianco Volaco

- Clinical aspects of Behcet's syndrome in Brazil: a review of 16 cases** 235
Roberto Santos Tunes, Renata Amorim, Mittermayer Barreto Santiago

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

- Enterite e cistite – uma causa de dor abdominal no lúpus** 241
Enteritis and cystitis – a cause of abdominal pain in lupus
M. Raquel Marques, Catarina Matos, Susana Oliveira

- Doença de Degos como manifestação cutânea do lúpus eritematoso sistémico** 246
Degos' disease as a cutaneous manifestation of systemic lupus erythematosus
Jozélio Freire de Carvalho

- Hiperplasia do timo em doente com síndrome antifosfolipídico** 251
Thymus hyperplasia in a patient with antiphospholipid syndrome
Adelino Carragoso, Bernardo Faria, José Roberto Silva, Joana Capelo, Joana Vidinha, Carla Ferreira Santos, Orlando Gaspar

- Doença pulmonar intersticial como manifestação isolada de síndrome anti-sintetase** 256
Interstitial lung disease as the sole manifestation of antisynthetase syndrome
Paulo Monteiro, Margarida Coutinho, Pedro Machado, Jorge Garcia, Maria João Salvador, Luís Inês, Jorge Silva, Armando Malcata

- Síndrome de Sjögren primária e miosite de corpos de inclusão** 261
Primary Sjögren syndrome and inclusion body myositis
Paulo Monteiro, Margarida Coutinho, Maria João Salvador, Armando Malcata

- Evolução de um caso de dermatomiosite amiotrófica** 266
Report of an amyopathic dermatomyositis clinical case
Paulo Monteiro, Cátia Duarte, Maria João Salvador, Armando Malcata

- Associação entre hemossiderose pulmonar e dermatomiosite juvenil** 271
Association between pulmonary hemosiderosis and juvenile dermatomyositis
Clarissa Harumi Omori, Adriana A Jesus, Adriana M E Sallum, Fabiola V Adde, Joaquim C Rodrigues, Clovis A A Silva

SUMÁRIO / CONTENTS

Dermatomiosite juvenil associada a anasarca – a propósito de um caso clínico <i>Juvenile dermatomyositis associated with anasarca – a clinical case</i> Ana Filipa Mourão, Teresa Laura Pinto, Sandra Falcão, Célia Ribeiro, Helena Vieira, Joana Caetano-Lopes, Patrícia Nero, Fernando Pimentel dos Santos, José Guimarães, Jaime Cunha Branco	276
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Síndrome de Churg-Strauss – Vasculite cutânea como forma de apresentação clínica <i>Churg-Strauss syndrome presenting with cutaneous vasculitis</i> Sara Lestre, Vasco Serrão, Alexandre João, Sofia Pinheiro, Lurdes Lobo	281
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Arterite de Takayasu e Síndrome de Sweet – uma associação rara <i>Takayasu's Arteritis and Sweet's Syndrome – a rare combination</i> Almeida LA, Mota LMH, Kirchenheim, RAV, Carneiro JN, Sousa FR, Simann CK, Lima RAC, Lima FAC	288
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Forma mutilante de artrite psoriática <i>Mutilans psoriatic arthritis</i> Ana Ribeiro, José Costa, Mónica Bogas, Lúcia Costa, Domingos Araújo	290
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

AGENDA	292
--------	------------

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS	293
------------------------------------------------	------------

SYSTEMIC RHEUMATIC DISEASE: A MYRIAD OF CLINICAL MANIFESTATIONS

Maria José Santos*

Why to dedicate an entire issue of *Acta Reumatológica Portuguesa* to Systemic Rheumatic Diseases? First of all, they represent one of the greatest challenges in Rheumatology. Typically, this heterogeneous group of diseases is characterized by the production of a large number of auto-antibodies and multiple organ involvement. In addition to protean clinical manifestations, the rarity of some entities may render a timely diagnosis and management difficult. Furthermore, dangerous and life threatening complications are not infrequent. A high index of suspicion is necessary in order to recognize and promptly treat possible complications and consequently prevent associated morbidity and mortality. Awareness of less typical clinical presentations and emergencies such as alveolar hemorrhage, catastrophic antiphospholipid syndrome or scleroderma renal crisis will certainly contribute to a better prognosis of connective tissue diseases and vasculitis.

Although the etiology of most rheumatic diseases remains not fully elucidated, advances in our understanding of their pathogenesis have led to the discovery of critical mechanisms of inflammation and autoimmunity and to the development of new target-specific therapies. A genetic basis, in cooperation with environmental factors, is assumed to play a major role in the etiopathogenesis of these diseases. A concordance of 25% in monozygote twins for most autoimmune rheumatic diseases emphasizes the relevance of genetic factors. Familial aggregation and the association with certain major histocompatibility complex (MHC) class II genes have been well documented in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus, and systemic sclerosis.¹ In all likelihood, disease susceptibility is the cumulative result of multiple genes. Currently, there are major research efforts to identify specific genetic markers,

important not only in susceptibility to disease development, but also in disease severity and different response to treatment. On the other side, the high discordance rate between identical twins points out the relevance of environmental factors, infections being of particular importance. In genetically susceptible individuals, infectious triggers may set up an autoimmune reaction and lead to disease manifestations. Defective clearance mechanisms and the persistence of breakdown products of microbial infection are thought to sustain immune response in the absence of viable microorganisms. The best known example is rheumatic fever, where the immune response against group A streptococcal infection leads to a damaging immune response against self tissues. Besides molecular mimicry, polyclonal B cell activation that “by chance” includes antigens against self, microbial superantigens that activate a large number of T cells (some of these could be auto-reactive), incorporation of retroviral DNA into host genome affecting cell function and microbial immune-complex deposition are other mechanisms that have been postulated as a possible link between infection and autoimmune response. B cells and B cell/T cell interaction thus seem to be central in the pathophysiology and an attractive therapeutic target.

Corticosteroids and immunosuppressive agents are still the mainstay of treatment, but new molecules which are presently under testing give us great hopes for the future. Several reports documented favorable responses to treatment with biological agents in systemic lupus erythematosus (SLE) and vasculitis unresponsive to standard immunosuppression.²⁻⁴ However, the results of randomized double-blind, placebo-controlled trials are not so optimistic. In fact, etanercept was not effective for the maintenance of remission in patients with Wegener’s granulomatosis, and the addition of rituximab or abetimus to background therapy in lupus patients failed to show significant differences from placebo in the achievement of major clinical response. A number of reasons may account for the

*Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada.
Relatora do Grupo de Estudo de Doenças Reumáticas Sistémicas (GEDRESIS) da SPR.

apparent lack of results. The optimum regimen, the association of biological agents with classical immunosuppressive drugs and the combination of biological agents are all points that deserve further attention.

Systemic rheumatic diseases were found to have a considerable negative impact in health-related quality of life (HRQoL).^{5,6} Apart from the negative impact on the patient's perceived health, the study presented by Freire E and colleagues showed that SLE patients with a poor HRQoL were at a higher risk of death at 5 years.⁷

Disease itself, but also associated co-morbid conditions, contribute to the excess of mortality. Regarding co-morbidity, atherosclerosis and atherosclerotic cardiovascular disease have an increased prevalence in some rheumatic inflammatory diseases, with the greatest evidence available in lupus and rheumatoid arthritis. Patients with SLE and RA have a higher prevalence of traditional cardiovascular risk factors and of metabolic syndrome. However, after adjusting for classical risk factors, both RA and SLE remain independently associated with atherosclerosis, suggesting that inflammation may contribute to increased risk for cardiovascular events.⁸ Another example of co-morbidity, though frequently neglected, is undernourishment. Poor nutritional status, the decrease of lean mass and the increase in fat mass, including central obesity, has been documented in several systemic rheumatic diseases, including RA and Systemic sclerosis. This may contribute not only to functional impairment but also to increased cardiovascular risk.⁹ Azevedo et al have assessed nutritional status in scleroderma patients and found that the majority was at high risk for malnutrition. Not unexpectedly, this paper reveals that the patients had decreased functional capacity and impaired physical function.¹⁰

In this special issue of *Acta Reumatológica* case reports that document the multiplicity of clinical presentations and the multi-organ involvement characteristic of Systemic Rheumatic Diseases are also published. Physicians' expertise and awareness of possible complications is crucial to the im-

provement of clinical outcomes in this area.

Correspondence to

Maria José Santos
Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta
Almada, Portugal
E-mail: mjps@netvisao.pt

References

1. Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. *J Rheumatol* 2005 (suppl) 72:10-13.
2. Lu TY, Ng KP, Cambridge G et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at university college London hospital: The first fifty patients. *Arthritis Rheum* 2009;6:482-487.
3. Roccatello D, Baldovino S, Alpa M et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:67-71.
4. Josselin L, Mahr A, Cohen P et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1343-1346.
5. Hudson M, Thombs BD, Steele R et al. Quality of Life in Patients with Systemic Sclerosis Compared to the General Population and Patients with Other Chronic Conditions. *J Rheumatol* 2009;36:768-772.
6. Ferreira LN, Ferreira PL, Baleiro RR. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port* 2008;33:331-342.
7. Freire E, Bruscatto A, Ciconelli R. Quality of life in Systemic Lupus Erythematosus patients in northern Brazil: is health-related quality of life a predictor of survival for these patients? *Acta Reumatol Port* 2009;34:??-??.
8. Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009;11:217-227.
9. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr* 2009;Mar 31. [Epub ahead of print]
10. Azevedo VE, Müller CS, Rinaldi L et al. Avaliação nu-

SPORADIC INCLUSION BODY MYOSITIS: AN UNSOLVED MYSTERY

Pedro Machado,** Adrian Miller,** Janice Holton,* Michael Hanna**

Abstract

Sporadic inclusion body myositis (sIBM) is considered to be the most common acquired muscle disease associated with aging. It is a disabling disorder still without effective treatment. sIBM causes weakness and atrophy of the distal and proximal muscles. Involvement of quadriceps and deep finger flexors are clues to early diagnosis. Dysphagia in the course of the disease is common. Muscle biopsy shows chronic myopathic features, lymphocytic infiltration invading non-necrotic fibers, rimmed vacuoles and accumulation of amyloid-related proteins. It remains uncertain whether sIBM is primarily an immune-mediated inflammatory myopathy or a degenerative myopathy with an associated inflammatory component. This review describes the epidemiology and clinical features of the disease as well as the current genetic and pathogenic concepts and therapeutic approaches. Despite recent clues, in many respects sIBM remains an unsolved mystery.

Keywords: Inclusion Body Myositis; Myositis; Myopathy; Inflammation; Degeneration.

Resumo

A forma esporádica da miosite de corpos de inclusão (MCIE) é considerada a mais frequente doença muscular adquirida associada com o envelhecimento. É uma doença incapacitante ainda sem tratamento eficaz. A MCIE provoca atrofia e fraqueza tanto de grupos musculares proximais como distais. O envolvimento selectivo dos músculos quadríceps femoral e flexores profundos dos dedos

são pistas importantes para um diagnóstico precoce. A disfagia é um sintoma frequente no decurso da doença. A biópsia muscular pode apresentar alterações miopáticas crónicas, infiltrados linfocíticos envolvendo fibras não-necróticas, «rimmed vacuoles» e acumulação de proteínas amilóides. Permanece a dúvida sobre se a MCIE é primariamente uma miopatia inflamatória imuno-mediada ou se se trata de uma miopatia degenerativa com um componente inflamatório associado. Esta revisão descreve a epidemiologia e as características clínicas da doença, bem como a sua abordagem terapêutica e conceitos genéticos e etiopatogénicos actuais. Apesar das mais recentes descobertas, em muitos aspectos, a MCIE permanece um mistério por resolver.

Palavras-chave: Miosite de Corpos de Inclusão; Miosite; Miopatia; Inflamação; Degeneração.

Introduction

Sporadic IBM is traditionally classified as an idiopathic inflammatory myopathy, along with polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM).¹ The histopathologic changes in sIBM were first described in the mid-1960s,^{2,3} although the disorder was not distinguished from PM and named until 1971.⁴

sIBM is now considered the commonest acquired muscle disease among those aged over 50 years. It is a severely disabling disorder, still without effective treatment.⁵ Characteristically, sIBM causes a selective pattern of muscle weakness, predominantly involving the forearm flexor and *quadriceps femoris* muscles early in the disease course.⁶ This leads to loss of manual control, impaired mobility and a propensity to fall. There is often subsequent involvement of the distal leg, proximal arm, and pharyngeal muscles resulting in dysphagia.⁶⁻¹⁰ Because of the limited awareness among medical practitioners of its existence, the protracted clinical course, and histological similarity with other

*Department of Rheumatology, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal

**MRC Centre for Neuromuscular Diseases, UCL Institute of Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, United Kingdom

myopathies, the diagnosis of sIBM is commonly delayed and initially inaccurate.^{11,12}

The primary cause of sIBM is unknown, but is thought to involve a complex interplay between environmental factors, genetic susceptibility and aging. The recognition of proteinaceous deposits in sIBM triggered an evolving body of evidence distinguishing this disorder from the idiopathic inflammatory myopathies.¹³ sIBM is enigmatic in its combination of inflammatory and degenerative features that persist from the early stages of the disease to its most advanced phase. The inflammatory changes include upregulation of proinflammatory chemokines¹⁴ and cytokines¹⁵ in an inflammatory environment that attracts clonally expanded, cytotoxic CD8+ T-cells. These attack myofibres that overexpress major histocompatibility complex (MHC) class I, which is not constitutively expressed by skeletal muscle.^{16,17} The second hallmark of sIBM is the accumulation of aberrant molecules, notably β -amyloid, within the myofibres.¹⁸ Other molecules associated with cellular stress and degeneration are also overexpressed in sIBM.¹⁹ Cytochrome *c* oxidase (COX) deficient fibres and ragged-red fibres reflect mitochondrial impairment.²⁰ The relationship between T-cell invasion and other histopathological changes in muscle fibres is not known, and it remains uncertain whether sIBM is primarily an immune-mediated inflammatory myopathy or a degenerative myopathy with an associated inflammatory component.²¹

This review describes the epidemiology and clinical features of the disease as well as the current genetic and pathogenic concepts and therapeutic approaches. Despite recent clues, in many respects sIBM remains an unsolved mystery.

Epidemiology

It has been estimated that sIBM represents 16–28% of patients with idiopathic inflammatory myositis.^{22,23} However, the true frequency may be higher, and apparently exceeds that of PM, frequently initially misdiagnosed in sIBM patients.²⁴

The prevalence of sIBM differs between different populations and ethnic groups.²⁵ It has been estimated to be 4.9 per million population in the Netherlands¹¹ (adjusted to 16.0 per million above 50 years of age), 9.3 per million in Western Australia¹² (adjusted to 35.5 per million above 50 years of age) and 10.7 per million in Connecticut, United States

of America (USA) (adjusted to 28.9 per million above 45 years of age).⁸ These figures are almost certainly an underestimate and the true prevalence of sIBM may be substantially higher than previously thought.

In a recent population-based study in Minnesota, USA,²⁶ nine patients with sIBM provided an incidence estimate of 7.9 per million per year and a prevalence rate of 70.6 per million. These are the highest rates reported for sIBM to date. The incidence and prevalence of sIBM exceeded figures for PM, for which the same authors reported an incidence of 4.1 per million per year and a prevalence of 34.5 per million, while previous studies in PM estimated an incidence from 5.5 to 10 per million.^{27,28} A follow-up survey in Western Australia²⁹ has recently been published, and the previously reported prevalence of 9.3 per million¹² has been updated to 14.9 per million (adjusted to 51.3 per million above 50 years of age). The authors also report a high rate of initial misdiagnosis and a large mean time to diagnosis (5.2 years), again suggesting that even the latest prevalence figures may be an underestimate and emphasising the need to increase the level of awareness about the condition among the medical community.

Larger, multicentre trials are needed to define the epidemiology of sIBM among different geographic regions and ethnic groups and to determine the contribution of different genetic or environmental factors to these variations.

Genetics

Existing evidence for genetic susceptibility in sIBM has been based on candidate gene studies. The rarity of the condition has precluded the use of more robust genetic methods such as twin studies, whole genome screening, and transmission disequilibrium testing. More recently, microarray technology has provided interesting data on sIBM.

So far, MHC associations provide the strongest evidence for a genetic component in sIBM. The strong association of HLA-DR3 and the extended 8.1 ancestral haplotype (AH) (characterised by HLA-A*01, -B*0801, -DRB1*0301, -DQB1*0201, -DQA1*05) with sIBM was first reported in Australian patients³⁰ and then confirmed in Dutch, German and North American cohorts.^{31–34} The susceptibility region has been confined to between PBX2 and HLA-DRB.³³ A few genes within this region

have been suggested as candidates for further study, including *BTNL2* (butyrophilin-like MHC class II-associated gene, which is expressed in skeletal muscle), *TSPB* (testis-specific basic protein), *NOTCH4* (a transmembrane receptor that regulates cell fate decisions), *GPSM3* (a predicted gene with an unknown function previously known as G18), and *AGER* (advanced glycosylation end product-specific receptor, a member of the immunoglobulin superfamily of cell-surface molecules previously known as RAGE).^{33,35}

In addition to the 8.1 AH, other AH alleles have been associated with sIBM. Association with HLA-DR52 in a North American population³⁶ probably reflected the association with the 8.1 AH, although DR52 is also part of a number of other AHs. AH 35.2 (defined by DR1, BTNL2(E6)*2, PBX2*T, AGER*T, and B35) has been suggested to confer susceptibility to sIBM in Caucasians³³ and AH 52.1 (defined as HLA-A*2402, Cw*1202, B*5201, DRB1*1502, DQA1*0103, DQB1*0601) has been suggested to confer susceptibility to sIBM in Japanese³⁷ (particularly HLA-B*5201 and HLA DRB1*1502). In contrast, the DRB1*04-DQA1*03 and DQA1*0201 alleles have been reported as protective in a North American population³⁸ and the HLA-DR53 allele in a Dutch population.³⁴

In addition to MHC associations, polymorphisms and mutations in genes encoding the deposited proteins have also been investigated, but results have been inconclusive. These studies have included β -amyloid precursor protein (β APP),³⁹ prion protein,⁴⁰⁻⁴² apolipoprotein E (ApoE)^{43,44} and α -1-antichymotrypsin (α 1ACT).⁴³

Mitochondrial mutations⁴⁵⁻⁴⁷ have also been investigated. Multiple mitochondrial deoxyribonucleic acid (mtDNA) deletions have been demonstrated in different muscle fibres in sIBM,⁴⁶ and can differ even between different segments of the same fibre.^{45,47} In addition, segmental duplications and depletion of mtDNA also occur.⁴⁷ Oldfors *et al*²⁰ investigated the *POLG1*, *ANT1* and *C10orf2* mitochondrial encoded genes, as variants of these genes had previously been associated with multiple mtDNA mutations, and did not find any mutations in five sIBM patients.

In sIBM and PM muscle, recent microarray studies demonstrated high immunoglobulin gene expression.⁴⁸ As immunoglobulin genes are only transcribed in B cells and their progeny, this finding appeared paradoxical given that sIBM muscle has been known to contain abundant cytotoxic

T cells and reported to contain few or no B cells.^{49,50} This discrepancy was clarified with further immunohistochemical studies that showed few B cells as defined by the expression of CD20, but abundant CD138+ plasma cells, effector antibody-secreting cells derived from B cells after antigen stimulation and differentiation.

It was shown that the B-cell immunoglobulin repertoire in sIBM, and also in PM and DM, has developed as a consequence of antigen stimulation.⁵¹ As plasma cells produce antigen-specific antibodies in sIBM, these autoantibodies may be used as reagents to identify the muscle antigens to which they are directed. Using mass spectrometry-based proteomic methods this approach has led to the suggestion of muscle α B-crystallin as an autoantigen in sIBM.⁵² The significance and generalization of this finding, published in abstract format, remains to be determined.

Microarray studies of sIBM and PM also predicted the presence of myeloid dendritic cells, the immune system's professional antigen-presenting cell central to the development of adaptive immune responses. Bioinformatic pathway analyses suggested that local intramuscular antigen presentation by myeloid dendritic cells was occurring.⁵³ These cells were subsequently confirmed by immunohistochemistry in large numbers in most sIBM and PM muscle biopsy samples studied,⁵⁴ having been recognized previously in PM⁵⁵ but not in sIBM.

Clues for further candidate gene studies are arising from the progress that has been made over the last decade in identifying genes associated with hereditary inclusion body myopathies and other vacuolar myopathies that have features similar to sIBM, as well as gene expression profiling studies. The identification of susceptibility genes is fundamental to elucidating the pathogenesis of sIBM and may provide clues to the development of targeted therapies.

Familial Inclusion Body Myositis

Multiple case reports of two or more siblings being affected in the same family,⁵⁶⁻⁶⁰ and rare reports of affected twins⁶¹ suggest a familial predisposition for developing sIBM.

The familial occurrence of such a rare disease highlights the importance of genetic predisposition in the aetiopathogenesis of sIBM. These cases have been named familial inclusion body myositis (fIBM) because of the similarities with sIBM.

The only exception is the family reported by Naumann,⁵⁶ where onset was earlier and with prominent weakness in finger and arm extensors. fIBM has been associated with DR3 (DRB1*0301/0302)^{57,60} and DR15(2)/DR4 (DRB1*1502/0405).⁵⁹

In conclusion, sIBM and fIBM share the same clinical, biological, magnetic resonance imaging (MRI) and histological features, and possibly genetic markers (DR3).⁶⁰ They differ from the hereditary inclusion body myopathies, which will be discussed in the next section of this review.

Hereditary Inclusion Body Myopathies

Askanas and Engel introduced the term “hereditary inclusion body myopathies” (hIBM) in 1993⁶² in order to specify hereditary muscle diseases with pathologic features that strikingly resemble those of sIBM, including rimmed vacuoles and intracytoplasmic and intranuclear tubulofilamentous inclusions. They differ from sIBM with an earlier age of onset, negative MHC class I staining and the rarity of lymphocytic inflammation, hence the term “myopathy” instead of “myositis”. The hIBM encompass several autosomal-recessive and autosomal-dominant syndromes of progressive muscle weakness, with various clinical presentations. The hIBM can be grouped by their mode of inheritance and genetic mutation.⁶³ They may provide important clues for the aetiopathogenesis of sIBM and will be briefly reviewed.

Hereditary Inclusion Body Myopathy 2 (hIBM2; Nonaka; DMRV): Recessive

Hereditary inclusion body myopathy 2 (hIBM2; OMIM 600737) was likely first recognized in Japan. In 1981, Nonaka *et al*^{64,65} described an autosomal recessive “distal myopathy with rimmed vacuoles” (DMRV) in the Western literature. Argov *et al*⁶⁶ published nine cases from four Jewish families of Iranian descent of autosomal recessive “rimmed vacuole myopathy” sparing the quadriceps. A larger series of Iranian Jews with the same disorder was subsequently published by a group from Tel Aviv⁶⁷ and found in other ethnic groups.⁶⁸ With the identification of the causative gene, it became apparent that Nonaka/DMRV and the “rimmed vacuole myopathy” described by Argov *et al*⁶⁶ were the same disease.⁶⁹

The disorder is characterised by progressive distal and proximal weakness that starts in young adulthood, usually in the second half of the third decade, with a predilection for distal limb muscles.

The striking feature is *quadriceps femoris* sparing even at advanced stages of the disease. However, based on results of molecular genetic testing, it is now recognized that quadriceps sparing is not a constant feature since some individuals without this finding have been identified.⁷⁰ Affected individuals are usually wheelchair bound about 20 years after onset.

GNE, encoding UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (chromosomal locus 9p12-p11), is the only gene known to be associated with hIBM2.⁷¹ The enzyme is best characterised for regulation of the rate-limiting epimerase step in sialic acid biosynthesis.^{72,73} hIBM2 is inherited in an autosomal recessive manner.

Hereditary inclusion body myopathy with joint contractures and ophthalmoplegia (hIBM3):

Dominant

Hereditary inclusion body myopathy with joint contractures and ophthalmoplegia (hIBM3; OMIM 605637) was first reported in 1998.⁷⁴ In a large family with 19 affected cases with autosomal dominant inheritance, the characteristic clinical features were congenital joint contractures, which normalized during early childhood, external ophthalmoplegia and proximal muscle weakness. The clinical course was non-progressive in childhood, but most adult cases experienced deterioration of muscle function, starting from 30 to 50 years of age.

The disease was subsequently mapped to a 2-Mb chromosomal region in 17p13.1,⁷⁵ and then found to be due to a mutation in the myosin heavy chain IIa (*MHCIIa*) gene (Glu706-Lys).⁷⁶ Myosin type IIa is the main myosin isoform in type 2A fibres, the type of fibres frequently abnormal in hIBM3, whereas other fibre types usually appear normal in this disease.

Inclusion body myopathy with dementia and Paget disease of bone (IBMPFD): Dominant

Inclusion body myopathy (IBM) with early-onset Paget's disease of the bone (PDB) and frontotemporal dementia (FTD) is a rare autosomal dominant multisystem disorder, first described in 1982,⁷⁷ characterised by a variable expression of the three main features and thus designated as IBMPFD (OMIM 167320). The mean age of onset of IBM, PDB and FTD is around 44, 42 and 54 years, respectively.⁷⁸ The age-related, incomplete penetrance of the three major signs, as well as the variable invol-

vement of other systems, allow framing a wide spectrum of illnesses in the IBMPFD presentation.

After linkage mapping of the IBMPFD locus on chromosome 9p13.3-p12,⁷⁸ missense mutations in the gene encoding for valosin-containing protein (VCP) were found in linked families originating from either Europe or North America.⁷⁹ VCP is an ubiquitous member of the AAA+ (ATPase associated with a variety of cellular activities) family, a group of enzymatic chaperones involved in several cellular processes such as membrane fusion/transport, stress response, reconstitution of endoplasmic reticulum/Golgi, protein degradation and protein folding, DNA replication, apoptosis and cell cycle control.⁸⁰

IBMPFD is inherited in an autosomal recessive manner. Nevertheless, despite the simple mode of inheritance, counselling is difficult because of the variable involvement of multiple systems, variable age of onset of the cardinal signs and possible occurrence of cognitive decline.

Hereditary Inclusion Body Myopathy 1 (hIBM1): Dominant

Hereditary Inclusion Body Myopathy 1 (hIBM1) is no longer considered to be a distinct entity. Patients who were considered to have hIBM1 are now included in the myofibrillar myopathy group.

Distal myopathies and Myofibrillar myopathies

The imprecise term “distal myopathy”⁸¹ is undesirable. Some previously designated distal myopathies are indeed hIBM. Myofibrillar myopathies⁸² (OMIM 601419) are characterised by slowly progressive weakness that can involve both proximal and distal muscles. Both are groups of genetically determined myopathies that can be part of the differential diagnosis of sIBM/hIBM but because considered out of the scope of this review, they will not be discussed in detail.

Aetiopathogenesis

Pathologically, sIBM is characterised by an intramuscular inflammatory component of variable severity, with a predominance of clonally expanded⁸³ CD8+ T-cells and upregulation of MHC class I antigen, including in non-necrotic muscle fibres.⁸⁴ The degenerative component is characterised by rimmed vacuole formation, and intracellular proteinaceous deposition as tubulofilamentous and

eosinophilic inclusions.⁸⁵ The protein inclusions comprise a number of proteins related to neurodegenerative diseases, including β -amyloid and β APP,⁸⁶ phosphorylated tau,⁸⁷ α 1ACT,⁸⁸ α -synuclein,⁸⁹ prion protein⁹⁰ and ApoE.⁹¹ Ubiquitins,⁹² α β -crystallin,¹⁹ parkin,⁹³ copper zinc superoxide dismutase,⁹⁴ manganese superoxide dismutase,⁹⁵ apoptotic regulators (Bcl-2, Bcl-x and BAX)⁹⁶ and lipoprotein receptors⁹⁷ have also been described as overexpressed in sIBM. Finally, mitochondrial involvement is evidenced by non-necrotic COX deficient fibres and ragged-red fibres.²⁰ Histopathology features will be detailed in the next section of this review.

Recent research has highlighted the importance of both the inflammatory and the degenerative processes in the pathogenesis of sIBM, but the manner of interaction of these pathological mechanisms remains uncertain. On the one hand, local expression of proinflammatory chemokines¹⁴ such as CC- or CXC-chemokine ligands (CXCL)-9,^{98,99} CXCL-10,^{98,99} CCL-2,¹⁰⁰ CCL-3^{101,102} and CCL-4,¹⁰² and cytokines¹⁵ such as interleukin-1 β ^{103,104} (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha¹⁰³⁻¹⁰⁵ (TNF- α), interferon gamma⁹⁸ (IFN- γ) and transforming growth factor- β ¹⁰⁴ (TGF- β) could be an early upstream pathogenic event linking the inflammatory and degenerative component of sIBM, as hypothesized by Dalakas.⁵ Proinflammatory cytokines are very effective inducers of MHC class I expression in human myotubes.¹⁰⁶ It has been suggested that MHC class I expression exerts a stressor effect on the endoplasmic reticulum causing NF κ B upregulation,¹⁰⁷ leading to further enhancement of MHC class I antigen assembly and cell membrane expression,¹⁰⁷ which may in turn lead to a self-sustaining T-cell response.¹⁰⁸ Proinflammatory cytokines (particularly IL-1),^{109,110} as well as NF κ B¹¹¹ have been shown to increase β APP transcription, which results in increased β -amyloid production. This could trigger a cascade of endoplasmic reticulum stress, proteasome dysfunction, and protein accumulation, particularly in an aged cellular environment which might include mitochondrial DNA mutations, proteasomal impairment and an attenuated “Heat Shock Response”.¹¹² A relationship between the inflammatory and degenerative processes is supported by recent observations of Schmidt *et al*¹¹³ in which human myotubes in vitro demonstrated accumulation of β APP in response to exposure to the inflammatory mediators IL-1 β and TNF- α . Schmidt *et al*¹¹³ also found that in sIBM muscles there was a linear

relationship between the mRNA level of cytokines and chemokines, and that of β APP, tau, and ubiquitin. Supporting this interplay between inflammatory and degenerative molecules, Kitazawa *et al*,¹¹⁴ using an sIBM-transgenic mouse model, found that acute and chronic inflammation induced by lipopolysaccharide increased the steady-state level of β APP and phosphorylated tau in skeletal muscle by inducing glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), a tau kinase. The cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α upregulated GSK-3 β , whereas antibodies against them effectively attenuated the inflammation-induced tau phosphorylation. The GSK inhibitor, lithium, had a similar effect and the authors proposed that suppression of inflammation in sIBM may slow disease progression. However, evidence against this theory includes previous unsuccessful clinical trials of immunotherapies. Even where histological evidence of inflammation was reduced, this was not accompanied by clinical improvement. Furthermore, transgenic mice overexpressing MHC Class I apparently lack intracellular degenerative protein deposition.

Epiphenomenal inflammation is demonstrated by other diseases of skeletal muscle, notably fascioscapulohumeral dystrophy and it is possible that the degenerative aspects of sIBM, notably β -amyloid accumulation (due to overproduction or abnormalities in processing β APP) are early upstream events as proposed by Askanas and Engel.¹⁸ Cell injury then results from direct toxicity of proteins including β -amyloid, as well as from endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, and a secondary T-cell response to peptides derived from the accumulating proteins, supported by the activation of the proinflammatory transcription factor NF κ B. Indeed, overexpression of β APP in the skeletal muscle of transgenic mice, causes muscle weakness and atrophy.¹¹⁵⁻¹¹⁸ This is accompanied by an inflammatory infiltrate which, where β -amyloid⁴² (an isoform of β -amyloid) is selectively augmented, is by CD8+ lymphocytes.¹¹⁷ In vitro, overexpression of β APP and accumulation of β -amyloid and/or tau protein functionally impairs muscle cells, their contractility and induces features similar to myofibres in sIBM, including formation of vacuoles, intracellular protein aggregates, mitochondrial dysfunction and proteasomal inhibition.^{119,120} Alterations in sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release and in skeletal muscle contractility have also been associated with a deleterious β -amyloid modulation of the ryanodine receptor Ca²⁺ release chan-

nels in sIBM mice.¹²¹ Since Ca²⁺ handling is a major determinant of force generation in skeletal muscle, amyloid-mediated changes in Ca²⁺ homeostasis may also have a role in sIBM. Accumulations of β -amyloid and even β APP are toxic to the muscle as well as other cells *in vivo* and *in vitro*.^{122,123} Interestingly, type 2 myofibres (fast, anaerobic fibres) appear particularly susceptible to their detrimental effects and deposition. It has been postulated that in sIBM muscle fibres, amyloid toxicity may be less attributable to insoluble aggregates of β -amyloid, but rather to an intracellular toxicity of its soluble oligomers and protofibrils.¹⁸

The overexpression of other cell stress and degeneration-associated molecules such as the small heat-shock molecule α β -crystallin and ubiquitin,¹⁹ a tagging molecule for proteasomal degradation of abnormal proteins, would accompany the degenerative process. Crucially, since intracellular accumulation of aberrant protein appears to be both a consequence and a trigger of proteasomal dysfunction, this process is likely to be self-sustaining.

Regarding the mitochondrial changes, it has been proposed that mutations are likely to occur during the repair of mtDNA damage induced by oxidative stress. The mitochondrial changes could also be related to abnormal β APP processing, as mitochondrial abnormalities have been demonstrated in muscle cultures overexpressing β APP,¹¹⁹ or to the effects of pro-inflammatory cytokines, as muscle cultures treated with IL-1 β also demonstrate mitochondrial abnormalities.¹²⁴ The clinical significance of the mitochondrial abnormalities in sIBM is still unclear, particularly given that *in vivo* ³¹P magnetic resonance spectroscopy studies have not shown any evidence of impaired muscle oxidative metabolism.^{125,126} However, the numbers of fibres showing these changes in muscle biopsies are usually in excess of what would be expected for the patient's age,^{45,127} and in some instances are more numerous than in cases of mitochondrial myopathy where they would be considered to be pathogenic. Moreover, in normal aging mtDNA mutations have been associated with muscle fibre atrophy and breakage, and are thought to be an important factor in the sarcopenia of aging.¹²⁸ As suggested by Oldfors *et al*²⁰ it is therefore possible that the mtDNA mutations and associated respiratory deficiency may contribute to the atrophy of muscle fibres and muscle weakness in sIBM. Inte-

restingly, the protein DJ-1, proposed to act as an antioxidant and to be an important mitochondrial protective agent, has been shown to be increased and highly oxidized in sIBM patients.¹²⁹

The ultimate cause of the postulated proinflammatory cytokine expression or β -amyloid overproduction is still unknown and multiple genetic factors may contribute to the development and progression of sIBM. Although the cytoplasmic and nuclear tubulofilamentous inclusions in muscle fibres were first thought to be viral in origin, and subsequent immunohistochemical studies suggested the possibility of an aberrant mumps virus,¹³⁰ this hypothesis was not supported by subsequent studies.^{131,132} However it does not preclude the possibility of a transient viral infection initiating an autoimmune response by inducing transient muscle injury, MHC expression and presentation of auto-antigens by myofibres, or on the basis of molecular mimicry.¹³³ Evidence that viral infections may trigger sIBM comes from the reported development of IBM-like phenotypes in cases of retroviral infections including HTLV¹³⁴ and HIV.¹³⁵

In conclusion, the aetiopathogenesis of sIBM is still an unsolved mystery and there is a need to develop better animal models of sIBM in which the relationship between the inflammatory, degenerative and mitochondrial components of the disease, as well as the differential vulnerability of different muscle groups and the interaction with genetic and environmental factors can be more critically investigated.

Histopathology

Reflecting its aetiopathogenesis, sIBM is characterised by the combination of several histologic patterns (Figure 1). Firstly the inflammatory component that largely mimicks the tissue pattern in PM, which includes upregulation of MHC class I, infiltrates of predominantly CD8+ cytotoxic T-cells invading non-necrotic muscle fibres, and the upregulation of T-cell specific metalloproteinases-disintegrins (ADAMs) proteins, namely ADAMs 17 and 19.¹³⁶ Because of the high similarity in immune related components between PM and sIBM, their histological differentiation may be challenging. Moreover there seems to be no major differences in the expression of subtypes of macrophages between sIBM and PM¹³⁷ and inflammation can be a myopathologic feature not only of sIBM, PM

and DM, but also of other muscle diseases, such as toxic myopathies or limb girdle muscular dystrophies (Table I).¹³⁸

Mitochondrial abnormalities are also a myopathologic feature of sIBM. These may include ragged-red fibres (abnormal fibres showing a peripheral rim of red material when stained with trichrome, caused by the subsarcolemmal aggregation of mitochondria), dense peripheral staining for the activity of succinate dehydrogenase (SDH) (a mitochondrial enzyme involved in the tricarboxylic acid cycle) and, more often, myofibres devoid of COX activity or with partial COX deficiency. However, even some of these features may be rarely found in PM.¹³⁹

From the outset, there may be signs of chronicity characterised by hypertrophic, atrophic and split fibres with internal nuclei and increased connective tissue, indicating that the disease process has begun long before the patient seeks medical attention. Myopathic features such as variation in fibre diameters, necrosis and regeneration of muscle fibres are all non-specific findings.

Finally, the myopathologic degenerative features are defined by autophagic/rimmed vacuoles and aggregates of proteins termed "inclusions". Rimmed vacuoles contain basophilic granular deposits, consisting of membranous whorls, around the edges, and may show activation of the lysosomal marker enzyme acid phosphatase. The vacuoles themselves usually do not contain the sIBM characteristic inclusions^{18,85} but, rather, membranous debris. They are lysosomal and an end-result of muscle-fibre destruction. Recently it was reported that sIBM vacuolated muscle fibres, and other vacuolar myopathies, contain a marker of autophagosomes (autophagy protein LC3), but only in sIBM is it colocalized with β APP,¹⁴⁰ suggesting that sIBM muscle fibres may be attempting through the autophagosome to degrade β APP, perhaps bound to other simple or complex proteins.

The two major types of proteinaceous inclusions present in sIBM muscle fibres are, first, the rounded, plaque-like aggregates comprising predominantly β -amyloid and, second, the "squiggly", linear deposits of various sizes, comprising phosphorylated tau. In a given section of a sIBM muscle biopsy, the aggregates are present mainly in the vacuole-free cytoplasmic regions of vacuolated muscle-fibres and in the cytoplasm of "nonvacuolated" fibres. Phosphorylated tau-containing paired helical filaments (that can be immunostained us-

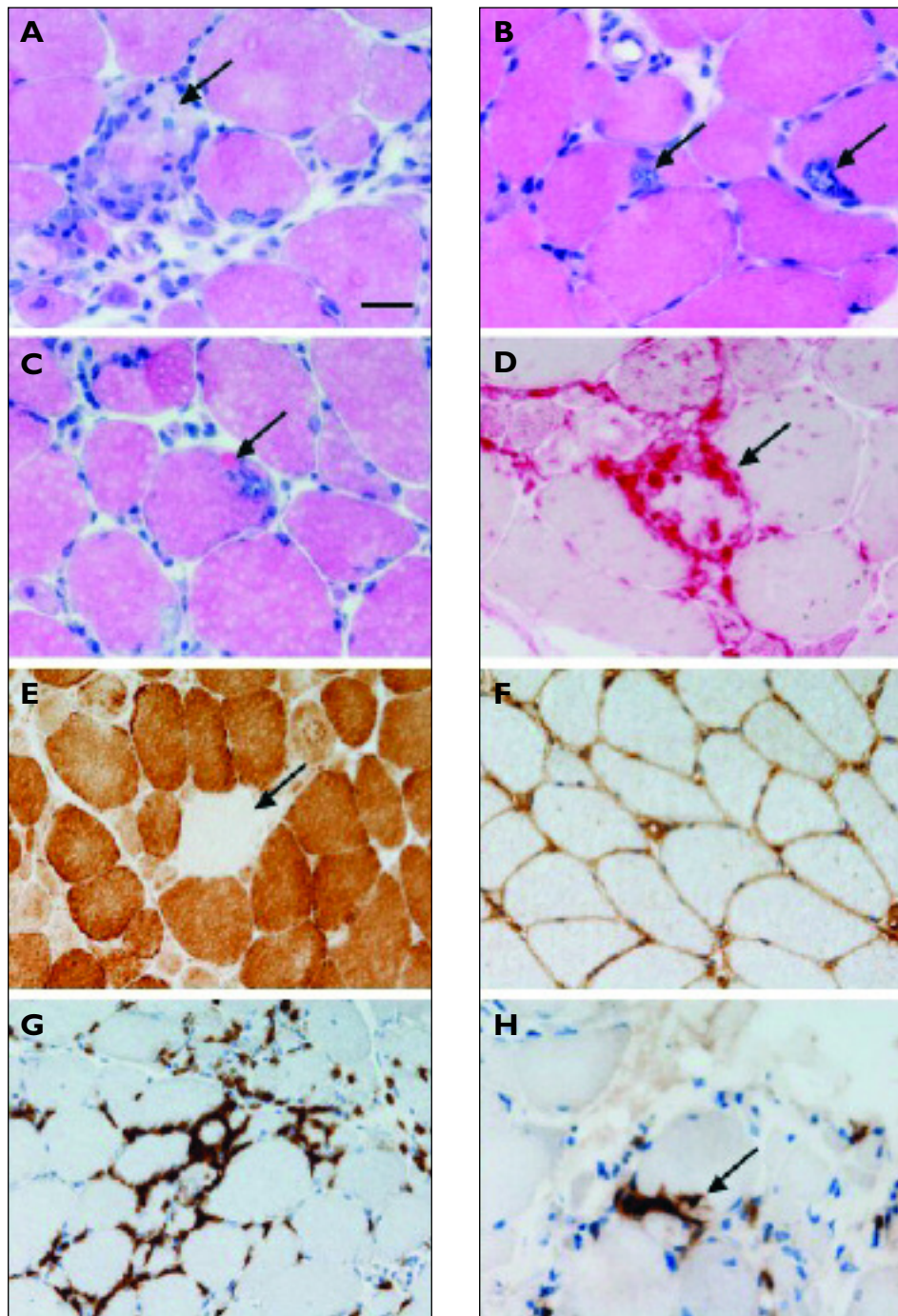


Figure 1. Histological examination of muscle biopsies from patients with inclusion body myositis reveals abnormalities of varying severity. In haematoxylin and eosin stained sections there may be variation in fibre diameter (**A**) and fibre necrosis (arrow in **A**). Vacuoles rimmed by basophilic granular material are seen (arrows in **B**) and these are sometimes associated with hyalinised eosinophilic inclusions (arrow in **C**). Fibre necrosis can be confirmed using the acid phosphatase histochemical preparation (**D**). Fibres lacking cytochrome oxidase activity may be present (arrow in **E**). There is widespread expression of MHC Class I at the sarcolemma (**F**). Lymphocytic infiltrates are largely endomysial and are composed predominantly of CD8 expressing cells (**G**) which infiltrate into intact myofibres (arrow in **H**). A-C: haematoxylin and eosin; D: acid phosphatase histochemistry; E: cytochrome oxidase histochemistry; F: MHC class I immunohistochemistry; G-H CD8 immunohistochemistry. Bar in A represents 25µm in A-D & H, and 50µm in E-G.

Table I. Muscle diseases with potential myopathologic inflammatory features¹³⁸

- Polymyositis
- Dermatomyositis
- Inclusion body myositis
- Statin myopathy
- Facio-scapulo-humeral muscular dystrophy
- Dystrophinopathy
- Dysferlinopathy
- Caveolinopathy
- Calpainopathy
- Merosinopathy

ing the SMI-31 antibody^{141,142}) may be seen within nuclei as loosely arranged aggregates of tubulofilaments, and, more frequently, similar and more densely packed aggregates of tubulofilaments within the sarcoplasm, often in the vicinity of autophagic vacuoles. The most prominent protein accumulating in muscle fibres in sIBM, β -amyloid, is recognizable as small haphazardly deposited filaments which, when forming aggregates, display congophilia enhanced by Texas red-type fluorescence microscopy when using the Congo red stain, but also stain with crystal violet and Thioflavin S.

Temiz *et al*¹⁴³ have recently compared muscle biopsy features of sIBM, polymyositis with mitochondrial pathology (which can be hypothesised as a variant belonging to the same disease spectrum as sIBM) and steroid-responsive polymyositis. Interestingly they found that α B-crystallin and the above referred marker of autophagy LC3 were common in sIBM and polymyositis with mitochondrial pathology (but not in steroid-responsive polymyositis), and that SMI-31 and TDP-43 positive aggregates were common in sIBM (but not in polymyositis with mitochondrial pathology or steroid-responsive polymyositis). β -amyloid showed no differences in aggregates among the three groups and, among patients with polymyositis with mitochondrial pathology, the ones with more rapidly progressive weakness also had more COX-negative muscle fibres. TDP-43 (TAR DNA binding protein-43) inclusions in sIBM have also been described as being usually ubiquitin negative and co-localized with T-cells at sites of inflammatory infiltrates.¹⁴⁴

As previously discussed, a great number of proteins aggregate in sIBM muscle fibres. Some of

them are common to myofibrillar myopathies and the same methods can be used for immunocytochemical staining.^{145,146} Similarly, proteins of the ubiquitin proteasome pathway of extralysosomal protein degradation are upregulated¹⁴⁷ and ubiquitin staining is also a sensitive method for showing the muscle fibre inclusions.⁹² Finally, small angulated fibres are often encountered in sIBM muscle specimens, suggesting a subtle neurogenic component of denervation, but large group atrophy and fibre type grouping (features of reinnervation) are absent. Such angulated atrophic muscle fibres display increased histochemical activity of acid phosphatase and of the oxidative enzymes NADH and MAG. Matrix metalloproteinases (MMP) 2, 7 and 9 have been shown in muscle fibres, inflammatory cells, and vessel walls.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Electron microscopy (Figure 2) reveals accumulation of 15-21 nm tubulofilamentous inclusions and cytoplasmic collections of 6-10 nm amyloid-like filaments that immunoreact with various amyloid protein related antibodies.¹⁵¹ Abnormal myonuclei with intranuclear 7 nm-wide filaments are also detected in up to 3.5% of the nuclei, but their significance in vacuolar formation remains unclear.

It should be highlighted that a vacuolar myopathy displaying similarities with sIBM can be found in other diseases, namely the above mentioned hIBM, some of the distal myopathies, oculopharyngeal muscular dystrophy, Emery-Dreifuss muscular dystrophy, and even in chronic neurogenic conditions such as old poliomyelitis or chronic spinal muscular atrophy.^{81,82,138,152,153}

Clinical manifestations and investigations

Clinical features

The hallmark of idiopathic inflammatory myopathies is a progressive muscle weakness, with retained reflexes and without sensory disturbances. sIBM, however, is characterised by male predominance^{11,12} and causes weakness and atrophy of the distal and proximal muscles. Involvement of *quadriceps femoris* and deep finger flexors are clues to early diagnosis.¹⁵⁴ Patients often present with falls because their knees collapse owing to quadriceps muscle weakness, or with difficulty performing certain tasks, such as turning keys, tying knots and holding golf clubs, owing to weakness of finger flexors. Weakness in sIBM may be accompanied by myalgia in up to 40% of cases¹⁵⁵ and swallowing difficulties in the

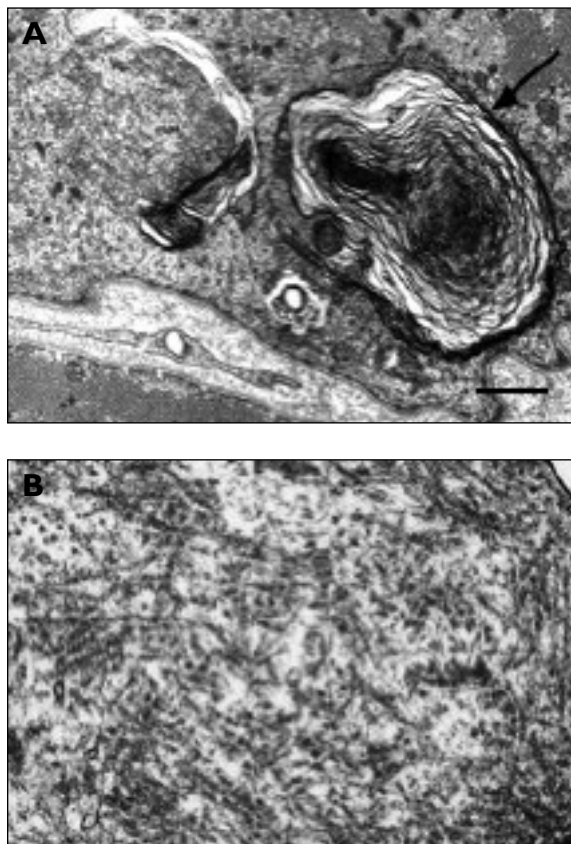


Figure 2. Ultrastructural examination of muscle fibres demonstrates whorled membranous debris (arrow in **A**) and associated randomly orientated filaments (**B**). Bar in **A** represents 700nm in **A** and 200nm in **B**.

course of the disease are common, having been reported in up to 60% of patients.¹⁰

Twelve papers have described the clinical features of between 15 and 78 sIBM patients. Nine of these studies were retrospective and based on review of the medical records^{6,8,22,143,155-159} and three were cross-sectional in design.^{9,10,160}

Weakness at the time of diagnosis was reported to be more severe in the lower than in the upper extremities,^{155,157} and to be more or equally severe in proximal muscles compared with distal.^{155,156,158} If weakness was described for specific muscle groups, a different distribution emerged: the knee extensors were considered more affected than the hip flexors and the wrist and finger flexors were more affected than the shoulder abductors.⁶ This pattern has been confirmed by several studies, revealing the finger flexors to be most severely affected, along with the knee extensors and foot dorsi-

flexors.^{8,9,158,160} With regard to the least affected muscles each study showed a different pattern.^{9,160} Prominent side-to-side differences have been noted, particularly in the distal muscle groups.¹⁶⁰

The rate of progression, the mean decrease in muscle strength corrected for observed time, varied from 3.5%⁸ to 15.6 % per year¹⁵⁸ in retrospective studies and was found to be 7.8% per year in a small prospective study.¹⁶¹ In one of the larger studies,¹⁰ time of onset of symptoms was generally after the age of 40 (although 20% before the age of 50 years).

Patients with sIBM usually present after several years of gradually worsening muscle weakness and those who are untreated or who do not respond to treatment become gradually weaker over a period of years. Peng *et al*¹⁵⁹ assessed diseased progression in 78 patients and found that the older the age at onset of the disease, the more rapid is the loss of strength and function. Patients presenting before age 60 progress to the use of a walker after an average of 10.2 years and those presenting after age 60 require a walker after only 5.7 years of disease.¹⁵⁹ By 15 years, most patients require assistance with basic daily activities, and some become wheelchair bound or bedridden.

sIBM can be an indirect cause of death due to respiratory failure or infection, particularly respiratory tract infections. Subacute respiratory failure requiring mechanical ventilation was recently reported in one patient with sIBM.¹⁶² Although most patients have a progressive loss of strength, approximately one-third remain stable or improve when observed for a period of six months.¹⁶¹

Laboratory abnormalities

Muscle enzymes are typically normal or mildly elevated in sIBM, with creatine kinase (CK) levels generally being less than 10-12 times normal.^{10,22} Markers of systemic inflammation, such as elevation of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and anaemia, are usually absent. There are no sIBM specific autoantibodies, although nonspecific positive serum serologies are often present (44% of a total of 99 patients in a study by Koffman *et al*,¹⁶³ and 32% of a total of 38 patients in a study by Brower *et al*,¹⁶³ 18% of which were myositis specific autoantibodies).

Electromyography

Electromyography (EMG) in sIBM reveals myopathic patterns with increased insertional activity, fibrillations, and polyphasic potentials. These fin-

dings are not specific for sIBM and are present in other inflammatory myopathies. In some cases, however, a mixed pattern of myopathic and neurogenic changes is seen and that has been described as more typical of sIBM than PM.^{22,155,157,164} Nerve conduction studies are usually normal.

Magnetic resonance imaging

There have been reports of MRI use to characterize inflammation in cases of sIBM,^{68,165-169} which have concentrated mostly on imaging the thigh muscles. Papers have emphasised the sensitivity of MRI when using fat-suppressed imaging techniques to detect inflammation, and similarly the value of recognizing the distribution of changes in helping to predict the cause of myopathy or to identify sites of inflammation, confirmed at subsequent biopsy.¹⁷⁰⁻¹⁷² However, MRI findings may not be specific and therefore images should be reviewed in conjunction with clinical information.¹⁷³

Phillips *et al*⁹ evaluated 9 patients with sIBM using quantitative and manual muscle testing as well as MRI. They found that weakness of the *quadriceps femoris* and the forearm flexors was present in most patients, but there was considerable variability in the patterns and severity of muscle involvement. Sekul *et al*¹⁶⁹ had previously reported a selective involvement of the *flexor digitorum profundus* that might occur early in the course of the disease and could be easily demonstrated by MRI in up to 95% of patients. Because selective *flexor digitorum profundus* involvement appeared to be a very frequent and characteristic finding in patients with sIBM, MRI of the forearm was proposed by these authors to be a useful noninvasive test in supporting the diagnosis of sIBM. MRI may also help to evaluate the extent and number of muscle lesions and eventually to follow their evolution under therapy.¹⁷³

The role of MRI in sIBM is therefore still to be clarified and the question calls for longitudinal MRI studies with clinical-MRI correlation. MRI may prove to be a very helpful diagnostic and assessment tool in sIBM and its results may even incorporate future diagnostic criteria if proven to be robust and reproducible.

Classification criteria for sIBM

The criteria for the diagnosis of sIBM were first proposed by Griggs and colleagues in 1995,⁷ with

minor modifications made by Tawil and Griggs in 2002¹⁷⁴ and again changes proposed by Needham and Mastaglia in 2007.¹⁷⁵ The criteria have evolved to incorporate some additional biopsy features (such as expression of MHC-I and COX-negative fibres) and the recognition that some of the histological findings (such as rimmed vacuoles and congophilic inclusions) are probably absent in many biopsies taken in the earlier stages of the disease. Table II describes the Needham and Mastaglia diagnostic criteria as well as the characteristic features and reported associated disorders for sIBM.¹⁷⁵

Some patients with clinical features of sIBM lack the canonical pathologic features of the disease even on repeated muscle biopsies^{6,176,177} and the absence of the late findings in patients with a typical clinical phenotype does not exclude the diagnosis of sIBM.^{1,178} Future studies of sIBM are warranted in order to evaluate the performance and clinical impact of these classification systems.

Treatment

Despite the apparent involvement of primary immune factors in the pathogenesis of sIBM, this disease remains resistant to most immunotherapies. At present, sIBM remains a disabling disease, with most patients requiring an assistive mobility device within 5 to 10 years of onset.^{159,161} Although the common immunotherapeutic agents are generally ineffective and there is no established therapy to stop the progression of the disease,¹⁷⁹ some patients have, anecdotally, responded to these therapies to a certain extent. The protracted disease course has meant that few trials have been of adequate duration or have had sufficient power to detect even sizeable treatment effects. Moreover, sIBM is often diagnosed years after the onset of symptoms, when muscle damage may be so advanced as to prevent any improvement in strength even if the disease process can be arrested. Therefore, there are insufficient data to enable an evidence-based approach to treatment, which is still largely empirical and varies considerably in different centres.¹⁸⁰ It has been estimated that in order to demonstrate a significant effect from treatment for sIBM in a placebo-controlled study, 200 subjects would need to be enrolled in a six-month study or 100 in a year-long trial.¹⁷⁹ This estimate should be kept in mind when considering the data on efficacy of treatment presented below.

Table II. Proposed diagnostic criteria for sIBM^{7,174,175}**Characteristic features***Clinical features*

- Duration of illness >6 months
- Age at onset >30 years
- Slowly progressive muscle weakness and atrophy: selective pattern with early involvement of quadriceps femoris and finger flexors, although can be asymmetric
- Dysphagia is common

Laboratory features

- Serum creatine kinase concentration might be high but can be normal
- Electromyography: myopathic or mixed pattern, with both short and long duration motor unit potentials and spontaneous activity

Muscle biopsy

- Myofibre necrosis and regeneration
- Endomysial mononuclear cell infiltrate (of variable severity)
- Mononuclear cell invasion of non-necrotic fibres: predominately CD8+ T cells
- MHC class I expression in otherwise morphologically healthy muscle fibres
- Vacuolated muscle fibres (rimmed vacuoles)
- Ubiquitin-positive inclusions and amyloid deposits in muscle fibres
- Nuclear and/or cytoplasmic 16-20 nm filamentous inclusions on electron microscopy
- COX-negative fibres (excessive for age)

Associated disorders

Inclusion body myositis usually occurs in isolation, but can be associated with:

- Other autoimmune disorders or connective tissue diseases (common variable immunodeficiency, idiopathic thrombocytopenic purpura, celiac sprue, Sjögren's syndrome, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, paraproteinaemia, autoantibodies)
- Occasional: HIV, HTLV-I, and hepatitis C infection
- Rare: toxoplasmosis, sarcoidosis, post-poliomyelitis, macrophagic myofasciitis

Diagnostic categories*Definite inclusion body myositis*

- Characteristic clinical features, with biopsy confirmation: inflammatory myopathy with autoaggressive T cells, rimmed vacuoles, COX-negative fibres, amyloid deposits or filamentous inclusions and upregulation of MHC-I expression. The presence of other laboratory features are not mandatory if the biopsy features are diagnostic
- Atypical pattern of weakness and atrophy but with diagnostic biopsy features

Probable inclusion body myositis

- Characteristic clinical and laboratory features but incomplete biopsy criteria - e.g., features of necrotising inflammatory myopathy with T cell invasion of muscle fibres but absence of rimmed vacuoles, amyloid deposits, filamentous inclusions, and COX negative fibres

Possible inclusion body myositis

- Atypical pattern of weakness and incomplete biopsy criteria

Corticosteroids

Corticosteroids alone appear to have a limited role in patients with sIBM,^{22,157,181-183} with the results of several uncontrolled trials showing stabilisation or temporary improvement in muscle strength in some patients, which is usually not maintained.

Barohn *et al*¹⁸¹ conducted a 12-month prospective trial that included 8 patients with sIBM treated

with high-dose oral prednisolone. Although the serum CK level fell, muscle strength worsened after prednisone treatment. In addition, the number of vacuolated and amyloid-positive fibres increased, despite a reduction in the numbers of T cells.

Lotz *et al*²² reported that muscle strength continued to deteriorate in 25 sIBM patients followed for

at least two years and treated with prednisone at dose levels frequently effective in PM. Joffe *et al*¹⁸³ also reported that patients with sIBM had poor responses to prednisone.

Some reports have noted a partial response to corticosteroids with either mild improvement in or stabilization of muscle strength.^{157,182} Serum CK levels often fall and may even normalize with corticosteroid therapy, however, this biochemical response did not predict clinical benefit.¹⁸²

There is one apparent exception to the usually limited response to corticosteroids. Patients with sIBM coexistent with other connective tissue diseases (Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and the rash of DM) may have a clinically important benefit from steroid therapy but it remains uncertain whether any of this benefit reflects a specific improvement in their sIBM features.^{155,184,185}

Cytotoxic drugs

Methotrexate and azathioprine, alone or in combination, have shown at best minor benefit, with apparent stabilisation or improvement over short periods.^{155,157,182,186} However, the largest trial, a randomized study of 44 patients who received either weekly methotrexate or placebo for 48 weeks¹⁸⁶ showed that there was no significant difference in muscle strength between the two groups, although the serum CK levels decreased significantly in the methotrexate group.

Limited reported experience with cyclophosphamide and chlorambucil has also not been encouraging.¹⁸⁷ Mycophenolate has been beneficial on occasion.¹⁸⁸ However, none of these drugs has been assessed in controlled clinical trials.

As with corticosteroids, plasma CK levels often fall and may even normalize with immunosuppressive treatment but the biochemical response does not predict clinical benefit.^{182,186}

Intravenous immunoglobulin

The efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) has been evaluated in two small open series^{189,190} and three double blind studies.¹⁹¹⁻¹⁹³ but all of the last trials have been of short duration (two lasted 3 months, and one lasted 6 months).^{190,192,193}

In the first uncontrolled study, improvement in muscle strength and functional status was noted in three of four patients after the second monthly infusion.¹⁸⁹ These results were not replicated in an unrandomized, open-label study with nine pa-

tients who showed no clinical improvement.¹⁹⁰

In a double-blind, placebo-controlled crossover study involving 19 patients, no statistically significant improvement in overall muscle strength due to IVIG was observed. However, there was a trend toward improvement during IVIG treatment, and nine of the patients continued IVIG therapy independently after the study was concluded because of a sense of improved quality of life.¹⁹²

A double-blind study by Dalakas *et al*,¹⁹¹ randomly assigned 36 patients to either IVIG (monthly infusions for 3 months) or placebo infusions; before infusions, all patients also received high dose prednisone for 3 months. When compared to baseline, there were no significant differences in muscle strength during 4-months of observation. Follow-up biopsies in 24 random patients revealed a greater reduction in the number of necrotic myofibres in those who received IVIG than placebo, but this appeared to be of no clinical significance. The authors concluded that the combination of prednisone and IVIG for a 3-month period was not effective in sIBM.

In the longer (6 month) crossover trial by Walter *et al*,¹⁹³ disease progression stopped in 18 of 22 patients, although muscle strength scores, symptoms and myographic test results did not change significantly.

At the present time, IVIG cannot be recommended because it has shown, at best, only very modest benefit. Trials of longer duration (at least 12 months), sufficiently powered in terms of numbers of patients and including patients with early disease (hypothetically more responsive to treatment) are warranted to determine the role of IVIG in sIBM.

One exception may be the use of IVIG in the treatment of dysphagia. In one report, four patients with severe dysphagia due to upper esophageal dysfunction all recovered swallowing function after treatment with 6 to 8 monthly infusions of IVIG.¹⁹⁴ In patients with severe dysphagia, bougie dilation, cricopharyngeal myotomy,¹⁹⁵ or botulinum toxin injection into the upper oesophageal sphincter¹⁹⁶ may be alternative solutions.

New biologic agents

New biologic agents targeting presumed immunopathological processes such as T cell proliferation, transmigration, antigen recognition or endoplasmic reticulum stress, might produce more rewarding results.

A 6 month randomised, placebo-controlled trial of interferon-beta 1a (30 µg/week) in a group of 30 patients with sIBM did not show an improvement in muscle strength or mass.¹⁹⁷ A subsequent trial of a higher dose (60 µg/week) was also ineffective.¹⁹⁸ However, a substantial clinical improvement was reported with interferon-beta treatment in a Japanese patient with sIBM who was a carrier of hepatitis C.¹⁹⁹

A pilot trial of the TNF α -blocker etanercept did not find an improvement in composite muscle strength scores at 6 months, although there was a slight improvement in grip strength after 12 months of treatment.²⁰⁰

The results of a 12-month, open, randomized trial in 11 sIBM patients using anti-T-lymphocyte globulin and methotrexate have been encouraging: those treated with antithymocyte globulin and methotrexate had not only a substantial fall in serum CK levels but also a significant increase in muscle strength of 1.4% compared with a mean loss of strength of 11.1% in the methotrexate alone group.²⁰¹

Dalakas has recently reported in abstract format the results from a trial with alemtuzumab (a humanized T-cell-depleting monoclonal antibody against CD52) in the treatment of sIBM patients, and these have also been encouraging.²⁰² In this trial, 13 sIBM patients with a 12-month natural history were treated with 0.3 mg/kg/day alemtuzumab for 4 days. Primary end-points were the disease stabilization or increased strength 6 months after treatment. Alemtuzumab significantly reversed disease progression up to six months, improved the strength of some patients, and reduced the inflammatory and degeneration-associated molecules in the patients' muscles.²⁰²

Other promising agents include sirolimus (rapamycin), which acts via a calcineurin dependent pathway to prevent the translation of mRNA for key cytokines, and natalizumab, which blocks the transmigration of T cells across the endothelial cell wall.²⁰³

Anti-degeneration and anti cell-stress therapies

Agents that interfere with degeneration and endoplasmic reticulum stress might protect the myofibre from chronic deleterious stimuli. At the translational level, Kitazawa *et al*¹¹⁴ tried lithium, a drug increasingly explored as a neuroprotective agent, because it can modulate tau phosphorylation or amyloid processing. The results, although disap-

pointing in their model, were informative. Lithium inhibited tau phosphorylation, but did not significantly affect the motor function of the treated animals and had no effect on IL-1 β or the intramuscular production of β -amyloid, suggesting that amyloid formation and inflammation occur upstream to tau pathology.

A subset of new non-steroidal anti-inflammatory drugs are potent modulators of γ -secretase,²⁰⁴ reducing amyloid production, and may also be candidates for clinical testing in sIBM.

Arimoclomol, an investigational drug for amyotrophic lateral sclerosis, might be a candidate for use in sIBM. By prolonging the activity of the transcription factor, heat shock factor-1 (HSF-1), the compound has been shown to amplify heat shock protein (HSP) gene expression. Arimoclomol, therefore, it further elevates the HSP levels already induced by cellular stresses, a response which appears to be attenuated with advanced age.²⁰⁵⁻²⁰⁷ HSPs have been shown to attenuate protein misfolding and aggregation promoting cellular defences against such processes.¹¹² Via inhibition of the pro-inflammatory transcription factor NF κ B, they have also been shown to dampen inflammatory response. More studies of anti-degeneration and anti cell-stress therapies in sIBM are warranted.

Other empirical therapies

Oxandrolone (a synthetic androgen) showed a borderline significant effect on isometric muscle strength in an 8 month double-blinded, crossover trial.²⁰⁸ Despite the lack of controlled clinical trials, clenbuterol (a β -agonist), coenzyme Q10 (ubiquinone), carnitine, and antioxidants have been recommended on empirical grounds¹⁷⁵ and might provide symptomatic benefit in some patients.

Exercise therapy

It has previously been thought that exercise programs should be avoided in patients with inflammatory myopathies because of concern that the exercise could aggravate the underlying inflammatory process.²⁰⁹ However, studies in other forms of idiopathic inflammatory myopathies, such as PM and DM, showed a positive response to physical training and the absence of an adverse effect on the disease process.^{210,211} Furthermore, studies with patients with sIBM using strength and aerobic training concluded that exercise can be performed safely, can lead to dynamic strength improvements, and possibly can help preventing continued loss of

muscle strength.^{212,213} A more recent study²¹⁴ has shown that a closely monitored, 16-week, home-based, individualized functional exercise program can lead to significant gains in muscle strength and improvements in the performance of functional tasks in patients with sIBM. The protocol was well tolerated by all the patients and did not cause adverse muscle symptoms or elevation of serum CK levels.

Conclusion

sIBM is a complex and disabling disorder. Many of its mysteries are still unsolved. Larger, multicentre trials are needed to correctly define the epidemiology and natural history of sIBM. The identification of susceptibility genes will be important to elucidate its pathogenesis and to provide clues to the development of targeted therapies. Understanding the interplay between inflammation and degeneration and elucidating the molecules that drive muscle degeneration will be crucial steps. That is not an easy task, and additional animal models are required, but significant advances have been made in the last few years. There is also an urgent need for new trials of adequate duration, sufficient power and including patients with early disease. Several therapeutic agents are already in the pipeline. The recent clues and the growing interest of the scientific community in unravelling all these mysteries allows us to have great hopes in improving the quality of care for patients with sIBM in a near future.

Acknowledgements

P. Machado has been supported by an EULAR scientific training bursary.

Correspondence to

Pedro Machado
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
E-mail: pedromcmachado@gmail.com

References

- Dalakas MC. Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:561-567.
- Adams R, Kakulas BA, Samaha FA. A myopathy with cellular inclusions. *Trans Am Neurol Assoc* 1965;90:213.
- Chou SM. Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. *Science* 1967;158:1453-1455.
- Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-248.
- Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis—diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:437-447.
- Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol* 1996;40:581-586.
- Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-713.
- Felice KJ, North WA. Inclusion body myositis in Connecticut: observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:320-327.
- Phillips BA, Cala LA, Thickbroom GW, Melsom A, Zilko PJ, Mastaglia FL. Patterns of muscle involvement in inclusion body myositis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Muscle Nerve* 2001;24:1526-1534.
- Badrising UA, Maat-Schieman ML, van Houwelingen JC, et al. Inclusion body myositis. Clinical features and clinical course of the disease in 64 patients. *J Neurol* 2005;252:1448-1454.
- Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology* 2000;55:1385-1387.
- Phillips BA, Zilko PJ, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia. *Muscle Nerve* 2000;23:970-972.
- Mendell JR, Sahenk Z, Gales T, Paul L. Amyloid filaments in inclusion body myositis. Novel findings provide insight into nature of filaments. *Arch Neurol* 1991;48:1229-1234.
- De Paepe B, Creus KK, De Bleeker JL. Chemokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Front Biosci* 2008;13:2548-2577.
- Tournadre A, Miossec P. Cytokine response in inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:286-290.
- Schmidt J, Rakocevic G, Raju R, Dalakas MC. Upregulated inducible co-stimulator (ICOS) and ICOS-ligand in inclusion body myositis muscle: significance for CD8+ T cell cytotoxicity. *Brain* 2004;127:1182-1190.
- Wiendl H, Hohlfeld R, Kieseier BC. Immunobiology of muscle: advances in understanding an immunological microenvironment *Trends Immunol* 2005;26:373-380.
- Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: a myodegenerative conformational disorder associated with Abeta, protein misfolding, and proteasome inhibition. *Neurology* 2006;66:S39-48.
- Banwell BL, Engel AG. AlphaB-crystallin immunolocalization yields new insights into inclusion body myositis. *Neurology* 2000;54:1033-1041.
- Oldfors A, Moslemi AR, Jonasson L, Ohlsson M, Kollberg G, Lindberg C. Mitochondrial abnormalities in

- inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66:S49-55.
21. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: a continuing puzzle. *Neuromuscul Disord* 2008;18:6-16.
 22. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989;112 (Pt 3):727-747.
 23. Mhiri C, Gherardi R. Inclusion body myositis in French patients. A clinicopathological evaluation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1990;16:333-344.
 24. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70:418-424.
 25. Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, et al. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1885-1893.
 26. Wilson FC, Ytterberg SR, St Sauver JL, Reed AM. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis and polymyositis in Olmsted County, Minnesota. *J Rheumatol* 2008;35:445-447.
 27. Medsger TA, Jr., Dawson WN, Jr., Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* 1970;48:715-723.
 28. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA, Jr. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol* 1990;17:1329-1334.
 29. Needham M, Corbett A, Day T, Christiansen F, Fabian V, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis and factors contributing to delayed diagnosis. *J Clin Neurosci* 2008;15:1350-1353.
 30. Garlepp MJ, Laing B, Zilko PJ, Ollier W, Mastaglia FL. HLA associations with inclusion body myositis. *Clin Exp Immunol* 1994;98:40-45.
 31. Koffman BM, Sivakumar K, Simonis T, Stroncek D, Dalakas MC. HLA allele distribution distinguishes sporadic inclusion body myositis from hereditary inclusion body myopathies. *J Neuroimmunol* 1998;84:139-142.
 32. Lampe JB, Gossrau G, Kempe A, et al. Analysis of HLA class I and II alleles in sporadic inclusion-body myositis. *J Neurol* 2003;250:1313-1317.
 33. Price P, Santoso L, Mastaglia F, et al. Two major histocompatibility complex haplotypes influence susceptibility to sporadic inclusion body myositis: critical evaluation of an association with HLA-DR3. *Tissue Antigens* 2004;64:575-580.
 34. Badrising UA, Schreuder GM, Giphart MJ, et al. Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion body myositis. *Neurology* 2004;63:2396-2398.
 35. Kok CC, Croager EJ, Witt CS, et al. Mapping of a candidate region for susceptibility to inclusion body myositis in the human major histocompatibility complex. *Immunogenetics* 1999;49:508-516.
 36. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-374.
 37. Scott AP, Allcock RJ, Mastaglia F, Nishino I, Nonaka I, Laing N. Sporadic inclusion body myositis in Japanese is associated with the MHC ancestral haplotype 52.1. *Neuromuscul Disord* 2006;16:311-315.
 38. O'Hanlon TP, Carrick DM, Arnett FC, et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 allelic profiles and motifs define clinicopathologic groups in caucasians. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:338-349.
 39. Sivakumar K, Cervenakova L, Dalakas MC, et al. Exons 16 and 17 of the amyloid precursor protein gene in familial inclusion body myopathy. *Ann Neurol* 1995;38:267-269.
 40. Orth M, Tabrizi SJ, Schapira AH. Sporadic inclusion body myositis not linked to prion protein codon 129 methionine homozygosity. *Neurology* 2000;55:1235.
 41. Lampe J, Gossrau G, Reichmann H, Walter MC, Mendel B, Lochmuller H. Prion codon 129 homozygosity and sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 2001;57:368.
 42. Lampe J, Kitzler H, Walter MC, Lochmuller H, Reichmann H. Methionine homozygosity at prion gene codon 129 may predispose to sporadic inclusion-body myositis. *Lancet* 1999;353:465-466.
 43. Gossrau G, Gestrich B, Koch R, et al. Apolipoprotein E and alpha-1-antichymotrypsin polymorphisms in sporadic inclusion body myositis. *Eur Neurol* 2004;51:215-220.
 44. Garlepp MJ, Mastaglia FL. Apolipoprotein E and inclusion body myositis. *Ann Neurol* 1996;40:826-828.
 45. Oldfors A, Moslemi AR, Fyhr IM, Holme E, Larsson NG, Lindberg C. Mitochondrial DNA deletions in muscle fibers in inclusion body myositis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:581-587.
 46. Santorelli FM, Sciacco M, Tanji K, et al. Multiple mitochondrial DNA deletions in sporadic inclusion body myositis: a study of 56 patients. *Ann Neurol* 1996;39:789-795.
 47. Horvath R, Fu K, Johns T, Genge A, Karpati G, Shoubridge EA. Characterization of the mitochondrial DNA abnormalities in the skeletal muscle of patients with inclusion body myositis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:396-403.
 48. Greenberg SA, Bradshaw EM, Pinkus JL, et al. Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis. *Neurology* 2005;65:1782-1787.
 49. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.
 50. Engel AG, Arahata K. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. II: Phenotypes of autoinvasive cells in polymyositis and inclusion body myositis. *Ann Neurol* 1984;16:209-215.
 51. Bradshaw EM, Orihuela A, McArdel SL, et al. A local antigen-driven humoral response is present in the in-

- inflammatory myopathies. *J Immunol* 2007;178:547-556.
52. Salajegheh M, Lin YY, Parker KC, et al. Using humoral immunity for the identification of candidate antigens in inclusion body myositis [abstract]. *Neurology* 2007;68:A361.
 53. Tian L, Greenberg SA, Kong SW, Altschuler J, Kohane IS, Park PJ. Discovering statistically significant pathways in expression profiling studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:13544-13549.
 54. Greenberg SA, Pinkus GS, Amato AA, Pinkus JL. Myeloid dendritic cells in inclusion-body myositis and polymyositis. *Muscle Nerve* 2007;35:17-23.
 55. Page G, Chevrel G, Miossec P. Anatomic localization of immature and mature dendritic cell subsets in dermatomyositis and polymyositis: Interaction with chemokines and Th1 cytokine-producing cells. *Arthritis Rheum* 2004;50:199-208.
 56. Naumann M, Reichmann H, Goebel HH, Moll C, Toyka KV. Glucocorticoid-sensitive hereditary inclusion body myositis. *J Neurol* 1996;243:126-130.
 57. Sivakumar K, Semino-Mora C, Dalakas MC. An inflammatory, familial, inclusion body myositis with autoimmune features and a phenotype identical to sporadic inclusion body myositis. Studies in three families. *Brain* 1997;120 (Pt 4):653-661.
 58. Rider LG, Gurley RC, Pandey JP, et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 1998;41:710-719.
 59. Tateyama M, Saito N, Fujihara K, et al. Familial inclusion body myositis: a report on two Japanese sisters. *Intern Med* 2003;42:1035-1038.
 60. Ranque-Francois B, Maisonnobe T, Dion E, et al. Familial inflammatory inclusion body myositis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:634-637.
 61. Amato AA, Shebert RT. Inclusion body myositis in twins. *Neurology* 1998;51:598-600.
 62. Askanas V, Engel WK. New advances in inclusion-body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:732-741.
 63. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis and myopathies: different etiologies, possibly similar pathogenic mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2002;15:525-531.
 64. Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 1981;51:141-155.
 65. Sunohara N, Nonaka I, Kamei N, Satoyoshi E. Distal myopathy with rimmed vacuole formation. A follow-up study. *Brain* 1989;112 (Pt 1):65-83.
 66. Argov Z, Yarom R. "Rimmed vacuole myopathy" sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci* 1984;64:33-43.
 67. Sadeh M, Gadoth N, Hadar H, Ben-David E. Vacuolar myopathy sparing the quadriceps. *Brain* 1993;116 (Pt 1):217-232.
 68. Sivakumar K, Dalakas MC. The spectrum of familial inclusion body myopathies in 13 families and a description of a quadriceps-sparing phenotype in non-Iranian Jews. *Neurology* 1996;47:977-984.
 69. Nishino I, Noguchi S, Murayama K, et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 2002;59:1689-1693.
 70. Argov Z, Eisenberg I, Grabov-Nardini G, et al. Hereditary inclusion body myopathy: the Middle Eastern genetic cluster. *Neurology* 2003;60:1519-1523.
 71. Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 2001;29:83-87.
 72. Hinderlich S, Stasche R, Zeitler R, Reutter W. A bifunctional enzyme catalyzes the first two steps in N-acetylneuraminic acid biosynthesis of rat liver. Purification and characterization of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase. *J Biol Chem* 1997;272:24313-24318.
 73. Keppler OT, Hinderlich S, Langner J, Schwartz-Albiez R, Reutter W, Pawlita M. UDP-GlcNAc 2-epimerase: a regulator of cell surface sialylation. *Science* 1999;284:1372-1376.
 74. Darin N, Kyllerman M, Wahlstrom J, Martinsson T, Oldfors A. Autosomal dominant myopathy with congenital joint contractures, ophthalmoplegia, and rimmed vacuoles. *Ann Neurol* 1998;44:242-248.
 75. Martinsson T, Darin N, Kyllerman M, Oldfors A, Hallberg B, Wahlstrom J. Dominant hereditary inclusion-body myopathy gene (IBM3) maps to chromosome region 17p13.1. *Am J Hum Genet* 1999;64:1420-1426.
 76. Martinsson T, Oldfors A, Darin N, et al. Autosomal dominant myopathy: missense mutation (Glu-706 → Lys) in the myosin heavy chain IIa gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:14614-14619.
 77. Tucker WS, Jr., Hubbard WH, Stryker TD, et al. A new familial disorder of combined lower motor neuron degeneration and skeletal disorganization. *Trans Assoc Am Physicians* 1982;95:126-134.
 78. Kovach MJ, Waggoner B, Leal SM, et al. Clinical delineation and localization to chromosome 9p13.3-p12 of a unique dominant disorder in four families: hereditary inclusion body myopathy, Paget disease of bone, and frontotemporal dementia. *Mol Genet Metab* 2001;74:458-475.
 79. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36:377-3781.
 80. Ogura T, Wilkinson AJ. AAA+ superfamily ATPases: common structure—diverse function. *Genes Cells* 2001;6:575-597.
 81. Udd B, Griggs R. Distal myopathies. *Curr Opin Neurol* 2001;14:561-566.
 82. Selcen D, Ohno K, Engel AG. Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain* 2004;127:439-451.
 83. Muntzing K, Lindberg C, Moslemi AR, Oldfors A. Inclusion body myositis: clonal expansions of muscle-infiltrating T cells persist over time. *Scand J Immunol* 2003;58:195-200.
 84. Karpati G, Pouliot Y, Carpenter S. Expression of immunoreactive major histocompatibility complex pro-

- ducts in human skeletal muscles. *Ann Neurol* 1988;23:64-72.
85. Askanas V, Engel WK. Molecular pathology and pathogenesis of inclusion-body myositis. *Microsc Res Tech* 2005;67:114-120.
 86. Sarkozi E, Askanas V, Johnson SA, Engel WK, Alvarez RB. beta-Amyloid precursor protein mRNA is increased in inclusion-body myositis muscle. *Neuroreport* 1993;4:815-818.
 87. Askanas V, Engel WK, Bilak M, Alvarez RB, Selkoe DJ. Twisted tubulofilaments of inclusion body myositis muscle resemble paired helical filaments of Alzheimer brain and contain hyperphosphorylated tau. *Am J Pathol* 1994;144:177-187.
 88. Bilak M, Askanas V, Engel WK. Strong immunoreactivity of alpha 1-antichymotrypsin co-localizes with beta-amyloid protein and ubiquitin in vacuolated muscle fibers of inclusion-body myositis. *Acta Neuropathol* 1993;85:378-382.
 89. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: newest concepts of pathogenesis and relation to aging and Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:1-14.
 90. Sarkozi E, Askanas V, Engel WK. Abnormal accumulation of prion protein mRNA in muscle fibers of patients with sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathy. *Am J Pathol* 1994;145:1280-1284.
 91. Mirabella M, Alvarez RB, Engel WK, Weisgraber KH, Askanas V. Apolipoprotein E and apolipoprotein E messenger RNA in muscle of inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1996;40:864-872.
 92. Askanas V, Serdaroglu P, Engel WK, Alvarez RB. Immunocytochemical localization of ubiquitin in inclusion body myositis allows its light-microscopic distinction from polymyositis. *Neurology* 1992;42:460-461.
 93. Paciello O, Wojcik S, Engel WK, McFerrin J, Askanas V. Parkin and its association with alpha-synuclein and AbetaPP in inclusion-body myositis and AbetaPP-overexpressing cultured human muscle fibers. *Acta Myol* 2006;25:13-22.
 94. Askanas V, Sarkozi E, Alvarez RB, McFerrin J, Siddique T, Engel WK. SOD1 gene and protein in vacuolated muscle fibers of s-IBM, h-IBM, and in cultured human muscle after bAPP gene transfer. *Neurology* 1996;46:487.
 95. Tsuruta Y, Furuta A, Taniguchi N, Yamada T, Kira J, Iwaki T. Increased expression of manganese superoxide dismutase is associated with that of nitrotyrosine in myopathies with rimmed vacuoles. *Acta Neuropathol* 2002;103:59-65.
 96. Prayson RA, Yu AC. Bcl-2, Bcl-x, and Bax expression by immunohistochemistry in inclusion body myositis: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1326-1330.
 97. Jaworska-Wilczynska M, Wilczynski GM, Engel WK, Strickland DK, Weisgraber KH, Askanas V. Three lipoprotein receptors and cholesterol in inclusion-body myositis muscle. *Neurology* 2002;58:438-445.
 98. Raju R, Vasconcelos O, Granger R, Dalakas MC. Expression of IFN-gamma-inducible chemokines in inclusion body myositis. *J Neuroimmunol* 2003;141:125-131.
 99. De Paepe B, Creus KK, De Bleecker JL. Chemokine profile of different inflammatory myopathies reflects humoral versus cytotoxic immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:441-453.
 100. De Bleecker JL, De Paepe B, Vanwalleghem IE, Schroder JM. Differential expression of chemokines in inflammatory myopathies. *Neurology* 2002;58:1779-1785.
 101. Confalonieri P, Bernasconi P, Megna P, Galbiati S, Cornelio F, Mantegazza R. Increased expression of beta-chemokines in muscle of patients with inflammatory myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:164-169.
 102. Civatte M, Bartoli C, Schleinitz N, Chetaille B, Pellissier JF, Figarella-Branger D. Expression of the beta chemokines CCL3, CCL4, CCL5 and their receptors in idiopathic inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005;31:70-79.
 103. Tews DS, Goebel HH. Cytokine expression profile in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:342-347.
 104. Lundberg I, Ulfgren AK, Nyberg P, Andersson U, Klarreskog L. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997;40:865-874.
 105. De Bleecker JL, Meire VI, Declercq W, Van Aken EH. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha and its receptors in inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord* 1999;9:239-246.
 106. Michaelis D, Goebels N, Hohlfeld R. Constitutive and cytokine-induced expression of human leukocyte antigens and cell adhesion molecules by human myotubes. *Am J Pathol* 1993;143:1142-1149.
 107. Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I, et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: potential role in muscle fiber damage and dysfunction. *Arthritis Rheum* 2005;52:1824-1835.
 108. Nagaraju K, Raben N, Loeffler L, et al. Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:9209-9214.
 109. Goldgaber D, Harris HW, Hla T, et al. Interleukin 1 regulates synthesis of amyloid beta-protein precursor mRNA in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:7606-7610.
 110. Grilli M, Goffi F, Memo M, Spano P. Interleukin-1beta and glutamate activate the NF-kappaB/Rel binding site from the regulatory region of the amyloid precursor protein gene in primary neuronal cultures. *J Biol Chem* 1996;271:15002-15007.
 111. Grilli M, Ribola M, Alberici A, Valerio A, Memo M, Spano P. Identification and characterization of a kappa B/Rel binding site in the regulatory region of the amyloid precursor protein gene. *J Biol Chem* 1995;270:26774-26777.
 112. Muchowski PJ, Wacker JL. Modulation of neurodege-

- neration by molecular chaperones. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:11-22.
113. Schmidt J, Barthel K, Wrede A, Salajegheh M, Bahr M, Dalakas MC. Interrelation of inflammation and APP in sIBM: IL-1 beta induces accumulation of beta-amyloid in skeletal muscle. *Brain* 2008;131:1228-1240.
 114. Kitazawa M, Trinh DN, Laferla FM. Inflammation induces tau pathology in inclusion body myositis model via glycogen synthase kinase-3beta. *Ann Neurol* 2008.
 115. Fukuchi K, Pham D, Hart M, Li L, Lindsey JR. Amyloid-beta deposition in skeletal muscle of transgenic mice: possible model of inclusion body myopathy. *Am J Pathol* 1998;153:1687-1693.
 116. Jin LW, Hearn MG, Ogburn CE, et al. Transgenic mice over-expressing the C-99 fragment of betaAPP with an alpha-secretase site mutation develop a myopathy similar to human inclusion body myositis. *Am J Pathol* 1998;153:1679-1686.
 117. Kitazawa M, Green KN, Caccamo A, LaFerla FM. Genetically augmenting Abeta42 levels in skeletal muscle exacerbates inclusion body myositis-like pathology and motor deficits in transgenic mice. *Am J Pathol* 2006;168:1986-1997.
 118. Sugarman MC, Kitazawa M, Baker M, Caiozzo VJ, Querfurth HW, LaFerla FM. Pathogenic accumulation of APP in fast twitch muscle of IBM patients and a transgenic model. *Neurobiol Aging* 2006;27:423-432.
 119. Askanas V, McFerrin J, Baque S, Alvarez RB, Sarkozi E, Engel WK. Transfer of beta-amyloid precursor protein gene using adenovirus vector causes mitochondrial abnormalities in cultured normal human muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:1314-1319.
 120. Christensen RA, Shtifman A, Allen PD, Lopez JR, Querfurth HW. Calcium dyshomeostasis in beta-amyloid and tau-bearing skeletal myotubes. *J Biol Chem* 2004;279:53524-53532.
 121. Shtifman A, Ward CW, Laver DR, et al. Amyloid-beta protein impairs Ca(2+) release and contractility in skeletal muscle. *Neurobiol Aging* 2008.
 122. Querfurth HW, Suhara T, Rosen KM, et al. Beta-amyloid peptide expression is sufficient for myotube death: implications for human inclusion body myopathy. *Mol Cell Neurosci* 2001;17:793-810.
 123. Lu DC, Shaked GM, Masliah E, Bredesen DE, Koo EH. Amyloid beta protein toxicity mediated by the formation of amyloid-beta protein precursor complexes. *Ann Neurol* 2003;54:781-789.
 124. Dalakas MC. Molecular immunology and genetics of inflammatory muscle diseases. *Arch Neurol* 1998;55:1509-1512.
 125. Argov Z, Taivassalo T, De Stefano N, Genge A, Karpatai G, Arnold DL. Intracellular phosphates in inclusion body myositis—a 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Muscle Nerve* 1998;21:1523-1535.
 126. Lodi R, Taylor DJ, Tabrizi SJ, et al. Normal in vivo skeletal muscle oxidative metabolism in sporadic inclusion body myositis assessed by 31P-magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 1998;121 (Pt 11):2119-2126.
 127. Oldfors A, Larsson NG, Lindberg C, Holme E. Mitochondrial DNA deletions in inclusion body myositis. *Brain* 1993;116 (Pt 2):325-336.
 128. Pak JW, Herbst A, Bua E, Gokey N, McKenzie D, Aiken JM. Mitochondrial DNA mutations as a fundamental mechanism in physiological declines associated with aging. *Aging Cell* 2003;2:1-7.
 129. Terracciano C, Nogalska A, Engel WK, Wojcik S, Askanas V. In inclusion-body myositis muscle fibers Parkinson-associated DJ-1 is increased and oxidized. *Free Radic Biol Med* 2008.
 130. Chou SM. Inclusion body myositis: a chronic persistent mumps myositis? *Hum Pathol* 1986;17:765-777.
 131. Fox SA, Ward BK, Robbins PD, Mastaglia FL, Swanson NR. Inclusion body myositis: investigation of the mumps virus hypothesis by polymerase chain reaction. *Muscle Nerve* 1996;19:23-28.
 132. Leff RL, Love LA, Miller FW, et al. Viruses in idiopathic inflammatory myopathies: absence of candidate viral genomes in muscle. *Lancet* 1992;339:1192-1195.
 133. Christen U, von Herrath MG. Initiation of autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2004;16:759-767.
 134. Ozden S, Cochet M, Mikol J, Teixeira A, Gessain A, Pique C. Direct evidence for a chronic CD8+-T-cell-mediated immune reaction to tax within the muscle of a human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1-infected patient with sporadic inclusion body myositis. *J Virol* 2004;78:10320-10327.
 135. Dalakas MC, Rakocevic G, Shatunov A, Goldfarb L, Raju R, Salajegheh M. Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. *Ann Neurol* 2007;61:466-475.
 136. Dehmel T, Janke A, Hartung HP, Goebel HH, Wiendl H, Kieseier BC. The cell-specific expression of metalloproteinase-disintegrins (ADAMs) in inflammatory myopathies. *Neurobiol Dis* 2007;25:665-674.
 137. Hewer E, Goebel HH. Myopathology of non-infectious inflammatory myopathies - The current status. *Pathol Res Pract* 2008.
 138. Nirmalanathan N, Holton JL, Hanna MG. Is it really myositis? A consideration of the differential diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:684-691.
 139. Blume G, Pestronk A, Frank B, Johns DR. Polymyositis with cytochrome oxidase negative muscle fibres. Early quadriceps weakness and poor response to immunosuppressive therapy. *Brain* 1997;120 (Pt 1):39-45.
 140. Lunemann JD, Schmidt J, Schmid D, et al. Beta-amyloid is a substrate of autophagy in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2007;61:476-483.
 141. Askanas V, Alvarez RB, Mirabella M, Engel WK. Use of anti-neurofilament antibody to identify paired-helical filaments in inclusion-body myositis. *Ann Neurol* 1996;39:389-391.
 142. van der Meulen ME, Hoogendijk JE, Moons KG, Veldman H, Badrising UA, Wokke JH. Rimmed vacuoles and the added value of SMI-31 staining in diagnosing sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord* 2001;11:447-451.
 143. Temiz P, Wehl CC, Pestronk A. Inflammatory myopa-

- thies with mitochondrial pathology and protein aggregates. *J Neurol Sci* 2008.
144. Weihl CC, Temiz P, Miller SE, et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1186-1189.
 145. Amato AA, Kagan-Hallet K, Jackson CE, et al. The wide spectrum of myofibrillar myopathy suggests a multifactorial etiology and pathogenesis. *Neurology* 1998;51:1646-1655.
 146. De Bleeker JL, Engel AG, Ertl BB. Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. II. Immunocytochemical analysis reveals accumulation of multiple other proteins. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:563-577.
 147. Ferrer I, Martin B, Castano JG, Lucas JJ, Moreno D, Olive M. Proteasomal expression, induction of immunoproteasome subunits, and local MHC class I presentation in myofibrillar myopathy and inclusion body myositis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:484-498.
 148. Choi YC, Dalakas MC. Expression of matrix metalloproteinases in the muscle of patients with inflammatory myopathies. *Neurology* 2000;54:65-71.
 149. Kieseier BC, Schneider C, Clements JM, et al. Expression of specific matrix metalloproteinases in inflammatory myopathies. *Brain* 2001;124:341-351.
 150. Schoser BG, Blotner D, Stuerenburg HJ. Matrix metalloproteinases in inflammatory myopathies: enhanced immunoreactivity near atrophic myofibers. *Acta Neurol Scand* 2002;105:309-313.
 151. Askanas V, Engel WK. Proposed pathogenetic cascade of inclusion-body myositis: importance of amyloid-beta, misfolded proteins, predisposing genes, and aging. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:737-744.
 152. Figarella-Branger D, Pellissier JF, Pouget J, et al. [Inclusion body myositis and neuromuscular diseases with rimmed vacuoles]. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:281-290.
 153. Semino-Mora C, Dalakas MC. Rimmed vacuoles with beta-amyloid and ubiquitinated filamentous deposits in the muscles of patients with long-standing denervation (postpoliomyelitis muscular atrophy): similarities with inclusion body myositis. *Hum Pathol* 1998;29:1128-1133.
 154. Oldfors A, Lindberg C. Diagnosis, pathogenesis and treatment of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2005;18:497-503.
 155. Beyenburg S, Zierz S, Jerusalem F. Inclusion body myositis: clinical and histopathological features of 36 patients. *Clin Investig* 1993;71:351-361.
 156. Ringel SP, Kenny CE, Neville HE, Giorno R, Carry MR. Spectrum of inclusion body myositis. *Arch Neurol* 1987;44:1154-1157.
 157. Sayers ME, Chou SM, Calabrese LH. Inclusion body myositis: analysis of 32 cases. *J Rheumatol* 1992;19:1385-1389.
 158. Lindberg C, Persson LI, Bjorkander J, Oldfors A. Inclusion body myositis: clinical, morphological, physiological and laboratory findings in 18 cases. *Acta Neurol Scand* 1994;89:123-131.
 159. Peng A, Koffman BM, Malley JD, Dalakas MC. Disease progression in sporadic inclusion body myositis: observations in 78 patients. *Neurology* 2000;55:296-298.
 160. Felice KJ, Relva GM, Conway SR. Further observations on forearm flexor weakness in inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1998;21:659-661.
 161. Rose MR, McDermott MP, Thornton CA, Palenski C, Martens WB, Griggs RC. A prospective natural history study of inclusion body myositis: implications for clinical trials. *Neurology* 2001;57:548-550.
 162. Voermans NC, Vaneker M, Hengstman GJ, et al. Primary respiratory failure in inclusion body myositis. *Neurology* 2004;63:2191-2192.
 163. Koffman BM, Rugiero M, Dalakas MC. Immune-mediated conditions and antibodies associated with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1998;21:115-117.
 164. Kula RW, Sawchak JA, Sher JH. Inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 1989;1:460-467.
 165. Cantwell C, Ryan M, O'Connell M, et al. A comparison of inflammatory myopathies at whole-body turbo STIR MRI. *Clin Radiol* 2005;60:261-267.
 166. Park JH, Olsen NJ. Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:334-345.
 167. Dion E, Cherin P, Payan C, et al. Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2002;29:1897-1906.
 168. Dion E, Cherin P. [Use of muscular MRI in inflammatory myopathies]. *Rev Med Interne* 2004;25:435-441.
 169. Sekul EA, Chow C, Dalakas MC. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 1997;48:863-866.
 170. Adams EM, Chow CK, Premkumar A, Plotz PH. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. *Radiographics* 1995;15:563-574.
 171. Yosipovitch G, Beniaminov O, Rousso I, David M. STIR magnetic resonance imaging: a noninvasive method for detection and follow-up of dermatomyositis. *Arch Dermatol* 1999;135:721-733.
 172. Schweitzer ME, Fort J. Cost-effectiveness of MR imaging in evaluating polymyositis. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1469-1471.
 173. Garcia J. MRI in inflammatory myopathies. *Skeletal Radiol* 2000;29:425-438.
 174. Tawil R, Griggs RC. Inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:653-657.
 175. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2007;6:620-631.
 176. Calabrese LH, Mitsumoto H, Chou SM. Inclusion body myositis presenting as treatment-resistant polymyositis. *Arthritis Rheum* 1987;30:397-403.
 177. van der Meulen ME, Hoogendijk JE, Jansen GH, Veldman H, Wokke JH. Absence of characteristic features in two patients with inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:396-398.

178. Dahlbom K, Lindberg C, Oldfors A. Inclusion body myositis: morphological clues to correct diagnosis. *Neuromuscul Disord* 2002;12:853-857.
179. Griggs RC. The current status of treatment for inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66:S30-2.
180. Dalakas MC. Therapeutic targets in patients with inflammatory myopathies: present approaches and a look to the future. *Neuromuscul Disord* 2006;16:223-236.
181. Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z, Kissel JT, Mendell JR. Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology* 1995;45:1302-1304.
182. Leff RL, Miller FW, Hicks J, Fraser DD, Plotz PH. The treatment of inclusion body myositis: a retrospective review and a randomized, prospective trial of immunosuppressive therapy. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:225-235.
183. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993;94:379-387.
184. Yood RA, Smith TW. Inclusion body myositis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1985;12:568-570.
185. Cohen MR, Sulaiman AR, Garancis JC, Wortmann RL. Clinical heterogeneity and treatment response in inclusion body myositis. *Arthritis Rheum* 1989;32:734-740.
186. Badrising UA, Maat-Schieman ML, Ferrari MD, et al. Comparison of weakness progression in inclusion body myositis during treatment with methotrexate or placebo. *Ann Neurol* 2002;51:369-372.
187. Hopkinson ND, Hunt C, Powell RJ, Lowe J. Inclusion body myositis: an underdiagnosed condition? *Ann Rheum Dis* 1993;52:147-151.
188. Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 2001;185:119-122.
189. Soueidan SA, Dalakas MC. Treatment of inclusion-body myositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1993;43:876-879.
190. Amato AA, Barohn RJ, Jackson CE, Pappert EJ, Sahenk Z, Kissel JT. Inclusion body myositis: treatment with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1994;44:1516-1518.
191. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001;56:323-327.
192. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48:712-716.
193. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000;247:22-28.
194. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology* 2002;58:326.
195. Darrow DH, Hoffman HT, Barnes GJ, Wiley CA. Management of dysphagia in inclusion body myositis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:313-317.
196. Liu LW, Tarnopolsky M, Armstrong D. Injection of botulinum toxin A to the upper esophageal sphincter for oropharyngeal dysphagia in two patients with inclusion body myositis. *Can J Gastroenterol* 2004;18:397-399.
197. Randomized pilot trial of betaINF1a (Avonex) in patients with inclusion body myositis. *Neurology* 2001;57:1566-1570.
198. Randomized pilot trial of high-dose betaINF-1a in patients with inclusion body myositis. *Neurology* 2004;63:718-720.
199. Yakushiji Y, Satoh J, Yukitake M, et al. Interferon beta-responsive inclusion body myositis in a hepatitis C virus carrier. *Neurology* 2004;63:587-588.
200. Barohn RJ, Herbelin L, Kissel JT, et al. Pilot trial of etanercept in the treatment of inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66:S123-124.
201. Lindberg C, Trysberg E, Tarkowski A, Oldfors A. Anti-T-lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis: a randomized pilot study. *Neurology* 2003;61:260-262.
202. Dalakas MC, Rakocevic G, McElroy B, et al. Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) therapy in sporadic Inclusion Body Myositis (sIBM) alters disease progression and suppresses endomysial inflammation. *Ann Neurol* 2007;62(suppl 11):S60.
203. Raju R, Dalakas MC. Gene expression profile in the muscles of patients with inflammatory myopathies: effect of therapy with IVIg and biological validation of clinically relevant genes. *Brain* 2005;128:1887-1896.
204. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, et al. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo. *J Clin Invest* 2003;112:440-449.
205. Kalmar B, Burnstock G, Vrbova G, Urbanics R, Csermely P, Greensmith L. Upregulation of heat shock proteins rescues motoneurons from axotomy-induced cell death in neonatal rats. *Exp Neurol* 2002;176:87-97.
206. Kalmar B, Greensmith L, Malcangio M, McMahon SB, Csermely P, Burnstock G. The effect of treatment with BRX-220, a co-inducer of heat shock proteins, on sensory fibers of the rat following peripheral nerve injury. *Exp Neurol* 2003;184:636-647.
207. Kieran D, Kalmar B, Dick JR, Riddoch-Contreras J, Burnstock G, Greensmith L. Treatment with arimoclomol, a coinducer of heat shock proteins, delays disease progression in ALS mice. *Nat Med* 2004;10:402-405.
208. Rutkove SB, Parker RA, Nardin RA, Connolly CE, Felice KJ, Raynor EM. A pilot randomized trial of oxandrolone in inclusion body myositis. *Neurology* 2002;58:1081-1087.
209. Alexanderson H, Lundberg IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopa-

- thies. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:164-171.
210. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998;37:196-200.
211. Alexanderson H, Stenstrom CH, Lundberg I. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:608-611.
212. Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM, et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1997;20:1242-1248.
213. Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg IE, Borg K. Sporadic inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction. *J Rehabil Med* 2003;35:31-35.
214. Johnson LGB, Edwards DJ, Walters SB, Thickbroom GW, Mastaglia FL. The Effectiveness of an Individualized, Home-Based Functional Exercise Program for Patients With Sporadic Inclusion Body Myositis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2007;8:187-194.
-

Artrite Reumatóide: Um Paradigma para Novas Estratégias

**Lisboa, Portugal
15 de Maio de 2009**

XXXV Congreso Nacional de la SER

**Múrcia, Espanha
20-22 de Maio de 2009**

A ECOGRAFIA DOPPLER COM COR NO DIAGNÓSTICO DA ARTERITE DAS CÉLULAS GIGANTES

Dina de Araújo Medeiros,* Eugénio De Miguel**

Resumo

Apesar da biopsia da artéria temporal média ainda constituir o *gold standard* para o diagnóstico da arterite de células gigantes (ACG), existe uma crescente evidência de que a presença de sinais característicos demonstrados pela ultrassonografia Doppler com cor (US DC), nos ramos superficiais da artéria temporal, pode ter relevância diagnóstica. A questão premente é se este método imagiológico poderá vir a substituir a biopsia, no diagnóstico da ACG. Vários estudos têm sido realizados no sentido de comparar medidas de validade entre os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), biopsia e US DC no diagnóstico desta vasculite. Esses estudos revelam uma elevada especificidade para a biopsia, mas uma sensibilidade pouco satisfatória para a biopsia e critérios ACR, bem como um valor preditivo positivo (VPP) extremamente baixo para os critérios ACR. Este baixo VPP pode traduzir-se em implicações nefastas na abordagem terapêutica dos doentes. A US DC, por seu turno, tem demonstrado valores superiores de sensibilidade face à biopsia e aos critérios ACR para ACG, com bons valores de especificidade e de valor preditivo positivo e negativo. A US DC constitui um método rápido, não invasivo, de baixo custo, fiável e reproduzível, como o têm comprovado diversos estudos, incluindo uma investigação realizada recentemente pelos autores. Em conclusão, trata-se de um método eficaz no diagnóstico desta patologia, sobretudo nos casos de elevado índice de suspeição, constituindo ainda um auxiliar na orientação da biopsia, na monitorização da actividade da doença e objectivação de recidivas.

Palavras-Chave: Arterite de Células Gigantes; Vasculite; Ultrasonografia Doppler com Cor; Diagnóstico.

*Instituto Português de Reumatologia, Lisboa.

**Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário La Paz, Madrid.

Abstract

Although temporal artery biopsy is still the gold standard for the diagnosis of giant cell arteritis (GCA), there is growing evidence that characteristic findings in color Doppler ultrasonography (CD US) of superficial temporal arteries may be of diagnostic relevance. The current question is if CD US can replace biopsy in the diagnosis of temporal artery arteritis. Several studies have been conducted comparing the validity of the American College of Rheumatology criteria (ACR), biopsy and CD US, in the diagnosis of this vasculitis. It has been demonstrated that temporal artery biopsy is the most specific; however it was showed that the sensibility for the biopsy and ACR criteria is not sufficient and that the ACR criteria have a very low positive predictive value, which may have negative implications on the therapeutic approach of the patients. On the other hand, US CD has a better sensibility when compared to the biopsy and the ACR criteria, with a good specificity, positive and negative predictive values. US CD is a cheap, quick and non-invasive test, with a good viability and reliability, as several studies have demonstrated, namely a study held by the authors of this paper. In conclusion, US CD is an effective method in the diagnosis of GCA, especially with a high suspicion index, working also as an auxiliary method in biopsy-guidance, disease activity and recurrence monitoring.

Keywords: Giant cell arteritis; Vasculitis; Color Doppler Ultrasonography; Diagnosis.

Introdução

A arterite de células gigantes (ACG), ou arterite temporal, é a vasculite sistémica primária mais frequente no adulto caucasiano, afectando vasos de médio e grande calibre. Surge numa faixa etária superior a 50 anos, numa relação homem-mulher de 2:5. A sua incidência varia entre os 18 e os

35/100.000 (mais elevada nas regiões do norte da Europa).¹ É frequente o envolvimento de ramos da carótida, como a artéria oftálmica, pelo que a amaurose constitui uma das manifestações mais graves desta doença, sobretudo pelo seu carácter de irreversibilidade, uma vez instalada.² A actuação terapêutica precoce com glucocorticóides permite prevenir esta e outras complicações temíveis, mas o diagnóstico encontra-se frequentemente dificultado. As manifestações clínicas que levam a suspeitar ACG podem igualmente pertencer a um amplo espectro de patologias. O exame anatómico-patológico permite a confirmação diagnóstica, através da biópsia de um ramo superficial da artéria temporal superficial, mas constitui um exame invasivo, não isento de complicações e de elevado custo. Nesse contexto, a ultrasonografia Doppler com cor (US DC) tem vindo a assumir um papel relevante no diagnóstico e no seguimento desta entidade.

Validade dos critérios do *American College of Rheumatology* no diagnóstico da ACG

Actualmente, face à dificuldade de diagnóstico da ACG, os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) propostos em 1990³ têm sido utilizados frequentemente para o diagnóstico, apesar do reconhecimento generalizado de que se tratam de critérios de classificação, com limitações na prática clínica. Estes incluem: idade superior a 50 anos, a presença de cefaleia de novo, alterações macroscópicas da artéria temporal superficial, velocidade de sedimentação superior a 50 mm/h e biópsia com evidência de vasculite (predomínio de células mononucleadas ou granulomas). Verificou-se que a presença de 3 destes critérios correspondia a um valor de sensibilidade de 93,5% e de especificidade de 91,2%, no diagnóstico da ACG.^{3,4} Contudo, esse estudo de validade dos critérios ACR como método de diagnóstico não tomou em consideração a probabilidade pré-teste, isto é, a probabilidade de um doente padecer de uma vasculite. Os valores da sensibilidade e especificidade dos critérios ACR foram calculados utilizando uma amostra de doentes observados numa consulta de vasculites, o que implica que estes parâmetros, quando calculados no contexto de uma consulta de reumatologia geral, perdem precisão. A probabilidade pré-teste numa consulta de reumatologia geral, está avaliada em cerca de 30%.⁵ Estudos realizados com esse pressuposto revelaram que os critérios ACR

apresentam valores muito inferiores, com uma sensibilidade calculada de 75%, especificidade de 92% e um valor preditivo positivo (VPP) de 29%.⁶ O VPP é um parâmetro estatístico que mede a probabilidade de um indivíduo com um resultado positivo, no teste em questão, padecer de facto da doença. O reduzido valor de VPP acarreta um risco de iatrogenia quando os critérios ACR são utilizados para o diagnóstico da ACG. Implica que apenas 29% dos indivíduos, com os critérios necessários, tenha a probabilidade de padecer desta vasculite. Isto prende-se sobretudo com o facto de os 4 primeiros critérios apresentarem uma elevada sensibilidade, mas baixa especificidade, sendo necessária a prova histológica para obter valores satisfatórios de especificidade para o conjunto dos critérios ACR.

Por seu lado, a biópsia de um ramo superficial da artéria temporal apresenta uma sensibilidade que varia entre os 92 e os 54 %, e uma especificidade de 100%, quando a prova é positiva. A realidade é que os valores de sensibilidade estão muito aquém do desejado. Isto implica que o número de falsos negativos pode chegar até aos 44%.⁵ O facto de esta entidade apresentar um envolvimento segmentar, por vezes unilateral e em apenas um ramo superficial da artéria temporal média, pode constituir uma explicação, pela dificuldade na recolha de amostras para a avaliação histológica. É por isso que outros exames complementares alternativos assumem importância no diagnóstico desta entidade, sobretudo as técnicas de imagem, como a ultrasonografia Doppler com cor.

Validade da ultrasonografia Doppler com cor na ACG

Shmidt *et al*^{7,8} foram os primeiros a validar a US com *power/color* Doppler como método auxiliar no diagnóstico da ACG. Os seus dados preliminares (1997) revelaram uma elevada especificidade e sensibilidade em diagnosticar ACG. Identificaram a presença consistente de um achado ultrasonográfico, o sinal do halo (Figura 1), correspondente a edema e inflamação da parede arterial. Detectaram ainda a presença de estenoses e oclusões em ramos afectados da artéria temporal superficial. Estes dados, acrescidos do facto de se tratar de um exame não invasivo, rápido e de baixo custo, levaram a que diversos investigadores se interessassem pelo tema, e que a US DC assumisse uma posição cada vez mais relevante na ACG.

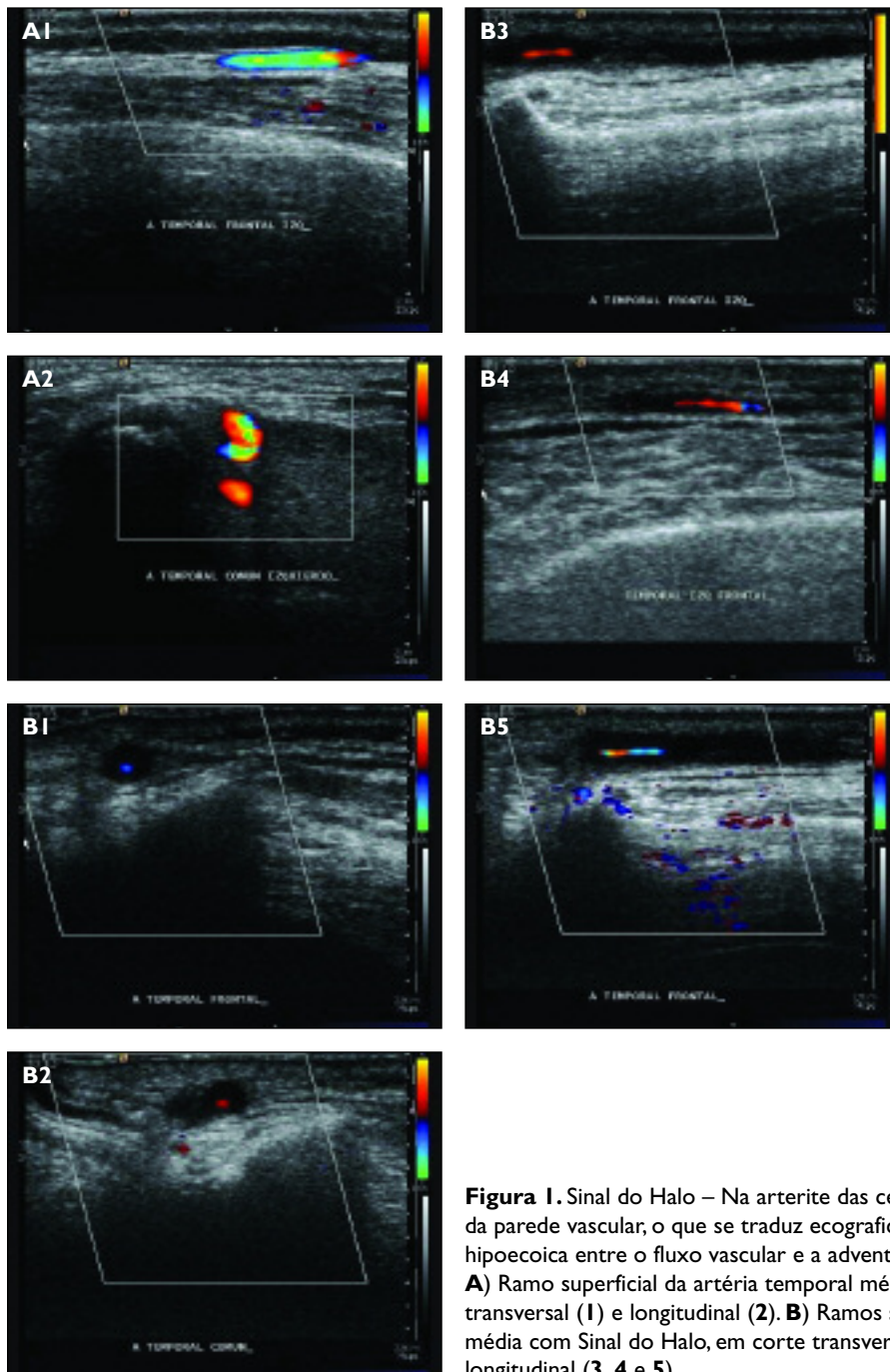


Figura 1. Sinal do Halo – Na arterite das células gigantes ocorre edema da parede vascular, o que se traduz ecograficamente por imagem hipoecoica entre o fluxo vascular e a adventícia adjacente, hiperecólica. **A)** Ramo superficial da artéria temporal média – vasos normais em corte transversal (**1**) e longitudinal (**2**). **B)** Ramos superficiais da artéria temporal média com Sinal do Halo, em corte transversal (**1** e **2**) e em corte longitudinal (**3**, **4** e **5**).

Recentemente foi realizada uma meta-análise sobre a validade da US DC na ACG, onde foram incluídos 23 estudos, num total de 2.036 doentes.⁵ Esta meta-análise revelou valores médios de sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 87% e 96%, face aos critérios ACR, e de 88% e 82%, frente à biopsia da artéria temporal. Os trabalhos

estudaram a presença de 3 sinais ecográficos: a) halo hipoeicoico em redor do fluxo arterial; b) estenose; c) oclusão vascular. Verificaram que o sinal de halo foi o mais específico, traduzindo inflamação da parede do vaso, o que não ocorre em vasos normais. Há que ter em consideração, contudo, que esta meta-análise apresenta uma elevada variabi-

Tabela I. Validade dos Critérios ACR e Métodos de Diagnóstico em Relação ao Gold Standard¹⁰

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Critérios ACR	79,45%	58,33%	75,61%	68,92%
Biopsia	46,15%	100,00%	100,00%	53,33%
US	92,31%	83,33%	90,00%	86,96%

lidade nos estudos incluídos, sobretudo no que respeita ao equipamento utilizado, probabilidade pré-teste e avaliação de validade e reprodutibilidade intra e inter-leitor.

No serviço de Reumatologia do Hospital La Paz, em Madrid, são realizadas ecografias DC a doentes com suspeita de ACG, desde 2004. Contam com um total de 131 doentes explorados, 45% com o diagnóstico de ACG.⁹ Um estudo comparativo recentemente apresentado por De Miguel *et al*,¹⁰ comparando a validade dos critérios ACR, biopsia e US DC na ACG, revelou uma supremacia da biopsia em termos de especificidade (100%), quando positiva, mas uma superioridade da sensibilidade da US DC frente à histologia e aos critérios ACR (Tabela I).

Papel da ultrasonografia Doppler com cor na ACG Poderá substituir a biopsia?

A questão premente é a eventual substituição da biopsia da artéria temporal superficial pela US DC, no diagnóstico da ACG. Apesar da evolução tecnológica dos equipamentos e dos elevados valores de sensibilidade, comprovados para esta prova, a verdade é que a biopsia continua a apresentar uma especificidade de 100%, quando esta prova é positiva. Qual é então o valor da US na actualidade? O debate mantém-se, mas com alguns aspectos concordantes. A probabilidade pré-teste para o diagnóstico e a presença dos sinais característicos na US, sobretudo num padrão de envolvimento superior a 2 ramos superficiais da artéria temporal, permite actuar de forma rápida e simultaneamente prudente. Recentemente têm sido propostos algoritmos de actuação segundo a clínica e os resultados da US DC.¹¹ Segundo este algoritmo, é proposto que um doente com uma elevada probabilidade de ACG, cumprindo critérios ACR, seja submetido a US DC. Sendo o resultado positivo, isto é, presença de halo em ≥ 2 ramos, então poderemos iniciar

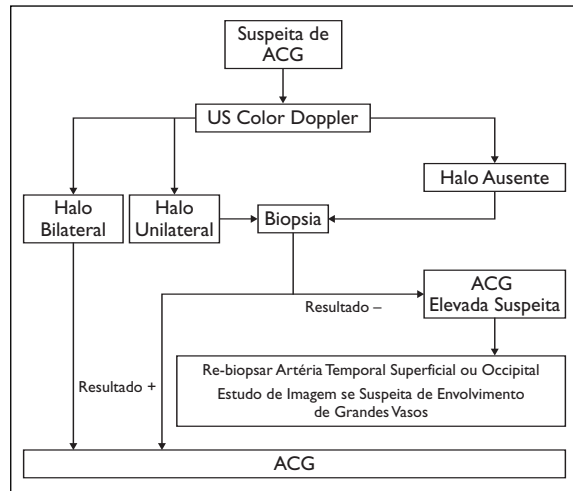


Figura 2. Algoritmo no Diagnóstico da Arterite de Células Gigantes. Adaptado de Hellmann DB, Hunder GG: Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Kelley's Textbook of Rheumatology*.¹¹

a terapêutica com glucocorticóides sem a necessidade de realizar a biopsia. Sendo o resultado positivo em apenas um ramo, está indicada a biopsia. Por outro lado, caso o resultado da US DC seja negativo, com uma probabilidade pré-teste elevada, a biopsia também estará indicada, a fim de evitar um falso negativo (Figura 2). Caso esteja indicada a realização de biopsia, a US DC assume também um papel fundamental, aumentado a probabilidade para a colheita de uma amostra positiva, dado que orienta para o local a biopsar.

A ultrasonografia Doppler com cor das artérias temporais apresenta ainda uma funcionalidade adicional. Tem sido constatada a recorrência do sinal halo em doentes com recidiva da arterite, sobretudo na fase de redução da dosagem dos glucocorticóides (GC). Do mesmo modo, o desaparecimento do sinal é também constatado, após o início da terapêutica com GC ou aquando do ajuste da dosagem dos mesmos. O desaparecimento do sinal do halo verificou-se, em média, entre os 16 dias e os 3 meses de evolução, o que permite a realização da US, com fins diagnósticos, mesmo após o início da terapêutica.¹²⁻¹⁴

Diagnóstico diferencial da ACG e dos achados ultrasonográficos característicos

O diagnóstico diferencial da arterite de células gi-

gantes é fundamental, sobretudo nos casos de febre de origem indeterminada. Inclui outras vasculites, como a poliarterite nodosa, a granulomatose de Wegener, a vasculite de Chürg-Strauss, a doença de Buerger, doença de Behçet, neoplasias e infecções. Todas estas patologias podem cursar com edema da parede vascular. Contudo, a probabilidade de se tratar de um outro tipo de vasculite, que não a ACG, é relativamente baixa, variando entre 1 e 6%.^{13,15,16} Mais uma vez, a presença de um quadro clínico sugestivo irá determinar a abordagem a seguir, como é o caso de manifestações extra-cranianas e refractariedade à terapêutica.¹⁶ A US DC tem a vantagem de avaliar um total de 4 ramos da artéria temporal superficial (ramos frontal e parietal bilateralmente, para além do tronco comum). Permite, adicionalmente, o estudo dos referidos ramos arteriais ao longo de um trajecto mais extenso, relativamente à biopsia, o que a dota de maior validade de aspecto e conteúdo face ao exame anato-patológico. Através da US DC, é ainda possível explorar outras artérias, como as artérias occipitais, subclávias e axilares, sobretudo perante clínica sugestiva, como a presença de assimetrias tensionais ou alterações do pulso nas artérias dos membros superiores.^{17,18}

Um tema frequentemente abordado na discussão dos estudos de US DC na ACG é a eventual influência das lesões de colesterol no que respeita à presença de falsos positivos, pelo que nos parece pertinente comentar este aspecto. As placas de atheroma potencialmente condicionam diminuições do fluxo vascular que podem gerar confusão com os sinais ultrassonográficos de oclusão e estenose da ACG, mas jamais com a presença de edema da parede arterial – o sinal do halo. As placas de colesterol apresentam-se como imagens intra-lumen hiperecóticas, achado que não ocorre na ACG. Para além disso, vários estudos constataram valores pouco satisfatórios de sensibilidade e de especificidade para a presença isolada de oclusões e estenoses da artéria temporal, quando comparadas com o sinal do halo. A presença isolada de estenose dos ramos da artéria temporal superficial, como critério adicional ao sinal do halo, aumenta o valor de sensibilidade, mas reduz a especificidade para a US DC.^{5,7,12} As placas de atheroma estão longe de serem frequentes nos ramos da artéria temporal, contudo, quando presentes nas carótidas externas, podem condicionar um reduzido fluxo sanguíneo na artéria temporal superficial. A US DC tem a vantagem acrescida de avaliar simultaneamente, alte-

rações estruturais e hemodinâmicas das carótidas, sobretudo em doentes mais idosos, facilitando a exclusão de potenciais falsos positivos.¹⁹

A polimialgia reumática é uma entidade que pode cursar com ACG. Tem sido questionada a relevância da realização da US DC a todos os doentes com o diagnóstico de polimialgia reumática, mesmo sem clínica sugestiva de ACG. Estudos recentes revelam que a avaliação sistemática com US DC a estes doentes, sem suspeita clínica de vasculite, é contra-producente, dado que menos de 8% apresentam ACG.^{18,19} Por outro lado, Schmidt *et al*²² reforça a importância da avaliação do envolvimento de grandes vasos na ACG em doentes com polimialgia reumática e clínica sugestiva de vasculite, sobretudo das artérias axilares.¹³

Reprodutibilidade da ultrasonografia Doppler com cor da artéria temporal

É do conhecimento geral que a ultrasonografia é um exame dependente do observador, no qual a técnica e a experiência do operador constituem variáveis fundamentais na fiabilidade do método. A ecografia está sujeita a 3 fontes de variabilidade principais: a) treino do explorador, já mencionado; b) capacidade para discernir entre imagens patológicas e normais; c) equipamento utilizado.^{12,15} Hoje em dia, e cada vez mais, a variabilidade do equipamento tem vindo a diminuir. São necessários ecógrafos com Doppler (*power/color*) e ajustamento de parâmetros, para as artérias a explorar, como a frequência e ganho de cor, orientação da janela, e *pulse repetition frequency* (PRF). O treino do observador, segundo a literatura, passa pela avaliação de 50 indivíduos normais e pelo reconhecimento das imagens patológicas.^{15, 23-27}

Estatisticamente falando, a validade de um teste reflecte a relação entre o método em questão e o *gold standard*. Os valores de sensibilidade e especificidade de um teste reflectem a sua validade de critério; o valor preditivo positivo e negativo reflectem o índice de confiança no método, e a reprodutibilidade do teste é medida pelo valor de *kappa*. A reprodutibilidade é considerada boa quando o valor de *kappa* é $\geq 0,6$ e considerada excelente quando $\geq 0,8$.²⁸

Apesar de diversos trabalhos terem sido publicados sobre a validade da US DC na ACG, os estudos existentes no que concerne à sua reprodutibilidade são ainda escassos.

Tabela II. Validade e Reprodutibilidade da Ultrassonografia Doppler com Cor no Diagnóstico da Arterite das Células Gigantes em Relação ao *Gold Standard* ²⁷

	Sensibilidade	Especificidade	Indivíduos Bem Classificados	Kappa
Leitor 1	85,71%	93,31%	88,88%	0,852 (IC 0,751-0,953; p<0,0001)
Leitor 2	92,86%	100,00%	96,3%	0,769 (IC 0,644-0,894; p<0,0001)
Leitor 3	92,31%	92,86%	92,59%	0,769 (0,644-0,894; p<0,0001)

Nesse contexto, realizamos um trabalho multicêntrico, com o objectivo de avaliar a validade e a reprodutibilidade da leitura de imagens de Doppler com cor, na arterite de células gigantes e que teve a particularidade de envolver observadores com um curto período de aprendizagem na técnica US DC.^{29,30} Um total de 27 doentes foi avaliado (48% ACG *vs* 52% saudáveis). O *gold standard* correspondeu ao diagnóstico final do reumatologista assistente. Os resultados revelaram valores de reprodutibilidade próximos do excelente, sendo a média do coeficiente de correlação *kappa* inter-leitor de 0,796. Estes resultados têm um valor adicional pelo facto dos observadores se encontrarem em formação nesta técnica. A sensibilidade e especificidade médias foram, respectivamente, de 90,3%, e de 95,4% (Tabela II), resultados estes muito superiores ao de muitos outros métodos de diagnóstico considerados *gold standard*.^{3,10,25-28} Os valores de reprodutibilidade intra-leitor foram também bons, com um valor médio de validade intra-leitor de 0,78.

Conclusão

Os trabalhos existentes relativos à ultrassonografia Doppler com cor na arterite de células gigantes são já numerosos e constata-se a sua validade face ao *gold standard*. Para além de constituir uma técnica mais vantajosa em termos de custo e rapidez de execução, é também mais segura e confortável para o doente.

Apesar de ainda serem necessários mais estudos

sobre esta técnica, actualmente pode afirmar-se que a ultrassonografia Doppler com cor converter-se-à, provavelmente, no teste de eleição para o diagnóstico da arterite temporal. A sua superior sensibilidade, associada a valores de especificidade francamente satisfatórios, face à biopsia, permite uma abordagem conservadora numa substancial proporção de doentes, ao obviar a necessidade do exame anato-patológico nos doentes que apresentem dois ou mais ramos com o sinal do halo.

Trata-se, portanto, de um método valioso na suspeita de arterite de células gigantes e consideramos

que deveria ser utilizada na prática clínica do reumatologista, na suspeita desta vasculite. Permite ao reumatologista ampliar a sua exploração hipocrática, alguns centímetros sob a pele, facilitando decisões diagnósticas e terapêuticas, para além de possibilitar a monitorização da actividade inflamatória, resposta terapêutica e objectivar eventuais recidivas.

Correspondência para

Dina de Araújo Medeiros
Instituto Português de Reumatologia
R. Beneficência 7, 1050-034 Lisboa
E-mail: d.araujomedeiros@yahoo.com

Referências

1. Devauchelle-Pensec V, Jousse S, Destombe C, Saraux A. Epidemiology, imaging and treatment of giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2008; doi:10.1016/j.jbspin.2007.09.008.
2. Paultley JW, Hughes JP. Giant cell arteritis of the aged. *Br Med J* 1960;2:1562-1567
3. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1122-1128.
4. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Int Med* 2002;137:232-238.
5. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Joannidis JPA: Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med* 2005; 142:359-369.
6. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345-352.
7. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromni-

- ca-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997; 337:1336-1342.
8. Schmidt WA, Kraft HE, Volker L, Vorpahl K, Gromnica-Ihle EJ. Color Doppler sonography to diagnose temporal arteritis. *Lancet* 1995;345:866.
 9. De Miguel E, Castillo C, Martin-Mola E. Experience of an ultrasonography clinic for giant cell arteritis diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:S224.
 10. De Miguel E, Rodríguez A, Bohorquez C, Brito E, Castillo C. Criterion validity of giant cell arteritis diagnostic tests. *Ann Rheum Dis* 2008;67:S224.
 11. Hellmann DB, Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Kelley's Textbook of Rheumatology* Ed. Harris ED et al. Philadelphia, Elsevier Saunders 2005;1343-1356.
 12. Schmidt WA. Doppler Ultrasound in the diagnosis of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:40-42.
 13. Salvarani C. Large-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:133-134.
 14. Desgupta B, Hassan N. Giant cell arteritis: recent advances and guidelines for management. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:62-65.
 15. Schmidt WA, Blockmans D. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel Vasculites. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:9-15.
 16. Hamidou MA, Moreau A, Toquet C et al. Temporal arteritis associated with systemic necrotizing vasculitis. *J Rheumatol* 2003;30:2165-2169.
 17. Schmidt WA. What is the best approach to diagnosing large-vessel vasculitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:223-242.
 18. Bongartz T, Matteson E. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:10-17.
 19. Tegor TJ, Kalomiris KJ, Sabetai MM, Kalodiki E, Nicolaidis AN. Significance of sonographic tissue and surface characteristics of carotid plaques. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1605-1612.
 20. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Incidence of temporal arteritis in patients with polymyalgia rheumatic - a prospective study using color Doppler ultrasonography of the temporal artery. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:46-52.
 21. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia reumatica and giant cell arteritis. *N Eng J Med* 2002;347:261-271.
 22. Schmidt WA. Current diagnosis and treatment of temporal arteritis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006;8:145-151.
 23. Koski JM, Saarakkala SI, Helle M, Hakulinen U, Heikkinen JO, Hermunen H. Assessing the intra- and inter-reader reliability of dynamic ultrasound images in power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1658-1660.
 24. Naredo E, Bijlsma JW, Conaghan PG, Acebes C, Balint P, Berner-Hammer H. Recommendations for the content and conduct of European League Against Rheumatism (EULAR) musculoskeletal ultrasound courses. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1017-1022.
 25. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann K-G A, Bruyn GA, D'Agostino MA, Grassi W. Interobserver reliability in rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "train the trainers" course. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1043-1049.
 26. Naredo E, Möller I, Moragues C et al. Inter-observer reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "teach-the-teachers" course. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:14-19.
 27. De Miguel E, Rodríguez A, De Agustin J, Castillo C. Giant cell arteritis. Experience of an ultrasound workshop at the SER annual meeting 2007. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:S224.
 28. Latour J, Abaira V, Cabello J, Sanchez JL. Las Mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:117-128.
 29. Medeiros D, Falcão S, Saavedra MJ, De Miguel E. Validade e reprodutibilidade com colour Doppler no diagnóstico da arterite de células gigantes após curto período de aprendizagem. *Acta Reumatol Port* 2008;33:S133.
 30. Medeiros D, Falcão S, Saavedra MJ, De Miguel E. Validity and Reliability of color Doppler ultrasonography in giant cell arteritis after a short learning period. *Ann Rheum Dis* 2008;67:S356.
 31. Neshar G, Shemesh D, Mates M, Sonnenblick M, Abramowitz HB. The predictive value of the halo sign in colour Doppler ultrasonography of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2002;29:1224-1226.
 32. Schmidt D, Hetzel A, Reinhard M, Auw-Haedrich C. Comparison between colour duplex ultrasonography and histology of the temporal artery in cranial arteritis (giant cell arteritis). *Eur J Med Res* 2003;28:1-7.
 33. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Duplex ultrasonography in temporal arteritis. *Ann Int Med* 2003;138:609.
 34. Romera-Villegas A, Vila-Coll. The role of colour duplex sonography in the diagnosis of giant cell arteritis. *J Ultrasound Med* 2004;23:1493-1498.
 35. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:25-30.
 36. Reinhard M, Schmidt D, Hetzel A. Color-coded sonography in suspected temporal arteritis - experience after 83 cases. *Rheumatol Int* 2004;24:340-346.
 37. Schmidt WA. Doppler sonography in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:827-846.
 38. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Paspaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfikakis PP. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R116.
 39. Schmidt WA. Technology insight: the role of colour and power Doppler ultrasonography in rheumatology; *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:35-42.

OLFACTO: UMA VISÃO PESSOAL INTEGRANDO NEURODEGENERAÇÃO E AUTOIMUNIDADE

Samuel-Datum Moscovitch,^{**} Martine Szyper-Kravitz,^{*} Yehuda Shoenfeld^{1,***}

Resumo

Durante a evolução da humanidade, o olfato vem perdendo sua importância para outros sentidos, particularmente a visão e a audição. No entanto, é bastante explorado na área de medicina complementar, apesar de pouco compreendido. O objetivo do presente artigo foi o de analisar, baseado em evidências recentes, o olfato e suas influências em funções psiquiátricas superiores, como o humor e a memória, bem como a influência de patologias do sistema nervoso central, como Doença de Alzheimer e esquizofrenia, no olfato. Neste enfoque neuro-psiquiátrico do olfato, o sistema imune pode ter um papel central.

Palavras-Chave: Olfacto; Depressão; Autoimunidade; Doenças Neurodegenerativas.

Abstract

Throughout human evolution, smell lost its important role to be replaced by other senses. Although, it retained a «role» in several «healing» practices. The aim of this review was to analyze the possible roles and influences of olfaction on higher brain functions, like mood and memory, and in contrast heightened the influence of pathologies such as Alzheimer's disease and schizophrenia on the olfactory function, based on recent animal and human data. In this neuro-psychiatric approach, the immune system could have a central role.

Keywords: Smell; Depression; Autoimmunity; Neurodegenerative Diseases.

*Center for Autoimmune Diseases and Department of Medicine B, Chaim Sheba Medical Center Tel- Hashomer, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel.

**Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

***Incumbent of the Laura Schwartz-Kipp chair for autoimmunity, Tel Aviv University.

Introdução

«Que atmosfera reina no seu íntimo? O ódio? A agressividade? O ressentimento? A falta? A voracidade? A cobiça? O medo? A culpa? A autocrítica? A auto-satisfação? A hipocrisia? O recalque? A serenidade de fachada? Ou antes a honestidade, o amor, a abertura ao instante? Observe sem tréguas. Sinta o cheiro de sua alma.»¹

Dos 5 sentidos, o olfato é o menos entendido e aquele que se atribuiu no passado efeitos inexplicáveis no organismo. Em torno de 1.500 a.c., os antigos egípcios utilizavam substâncias aromáticas para fins religiosos, como para a sobrelevação da alma. Na medicina oriental chinesa, o livro *Shen Nung's Pen Ts'ao*, datado de 2700-3000 a.c, descreve diversas plantas aromáticas com benefícios medicinais. No ano 60 d.c., o médico e cirurgião grego Pedânio Dioscórides relata o valor medicinal de plantas aromáticas em seu livro *De Materia Medica*. No século XI, o médico persa Avicenna faz uso de propriedades medicinais de diversos óleos essenciais, como, por exemplo, o óleo de rosas. Criada na Índia há mais de 5.000 anos, a tradicional medicina ayurvédica utiliza ainda hoje os princípios aromáticos de fitoterápicos em massagens e outras terapias. Cabe lembrar nesse contexto, o termo «mecanismo placebo», o qual descreve a independência das características do aroma sobre o padrão de resposta psicossomático, o qual seria determinado unicamente pela expectativa/crença individual² – um dos principais motivos pelo qual a medicina ocidental não valorizaria esse campo.

Após essa breve passagem pela história, pode-se começar a questionar: será o papel do olfato restrito a apenas poucas e simples tarefas, como a distinção dicotômica (diferenciando o cheiro bom do ruim)? O presente artigo tem como objetivo descrever, baseado em evidências, um pouco do misterioso e desacreditado poder do olfato e suas relações com o sistema nervoso central e o sistema imune.

O olfato

Existe alguma influência do olfato no SNC? Teria o olfato algum papel na vida tão complexa do homem contemporâneo e civilizado? Teria a desproporcional valorização da visão e da audição (televisão, computador) deixado o olfato sem importância? Na evolução da humanidade, quando os hominídeos assumem a postura bípede, passam a enxergar objetos pequenos ao longe, se afastando dos cheiros da terra. Ao lado de funções como reconhecimento e alerta, o olfato tem diversos propósitos para com o sistema nervoso central (SNC) e, apesar do desuso, ainda constitui uma importante via de comunicação com o ambiente. Via mucosas nasal e oral-gastrointestinal (olfação e ingestão de alimentos), moléculas são retiradas/coletadas do meio contribuindo para uma melhor interação indivíduo-natureza, levando a adaptações comportamentais. Num recente experimento, essa capacidade do olfato de condicionar adaptações comportamentais foi demonstrada pela fina diferenciação de isômeros de uma mesma substância, no qual apenas um dos isômeros significava «choque elétrico». Um breve período de exposição aos isômeros foi utilizado para condicionamento. Após esse período, quando reconhecido, o isômero, isoladamente, foi capaz de provocar as mesmas alterações funcionais causadas pelo choque elétrico, visualizadas por ressonância nuclear magnética (RNM).³ A partir do reconhecimento de odores, receptores do epitélio olfatório ativam neurônios no bulbo olfatório, que sinalizam regiões altas do córtex cerebral, ativando-as. Com isso, forma-se uma consciência do processo. E, com a ativação do sistema límbico, gera-se um contexto emocional e memória.⁴

Existiria alguma influência do olfato no sistema imune? E do sistema imune no olfato? Existem aspectos interessantes do epitélio olfatório relacionado ao sistema imune. Esse epitélio é o único tecido nervoso do organismo que, fisiologicamente, se apresenta em contato direto com o meio externo/ambiente. Apresenta uma alta taxa de *turnover*, podendo em 30 dias ter todo seu epitélio substituído por um novo. Aliado a isso, esse epitélio possui um sistema imune próprio com macrófagos e proteínas de choque do calor (*heat shock proteins*). Então, alterações no sistema imune poderiam influenciar esse epitélio. Um interessante experimento sugere que essa influência do sistema imune no olfato seja verdadeira. Abelhas produtoras de mel

tiveram seu sistema imune estimulado por um imunógeno não-patogênico – lipopolissacarídeo (LPS) e, após isso, observou-se uma redução em sua habilidade em associar um odor ao doce açúcar como recompensa. Portanto, nesse experimento, o sistema imune pôde influenciar o olfato, gerando mudanças no comportamento e na memória.⁵

Com a visão e a audição supervalorizadas, não se consegue perceber o papel do olfato no cotidiano, o qual contribui a cada momento na atividade do SNC, podendo ser amenizador ou exacerbador de ações e reações. A partir de cheiros inocentes, pode-se gerar variações no humor, como ansiedade, depressão, raiva, fúria, voracidade (por exemplo, os tubarões quando sentem cheiro de sangue), estresse e calma; assim como influências sobre a lucidez, orientando a percepção da realidade e estabelecendo um equilíbrio do estado sono-vigília.^{6,7} No envelhecimento normal, existe uma redução sobre a acuidade olfatória como parte do declínio fisiológico idade-dependente. Através de RNM, um estudo mostrou que, no ato de cheirar, idosos apresentam ativação das mesmas estruturas do sistema nervoso olfatório ativas em adultos jovens, mas em menor intensidade e volume.⁸ O interessante é que com o tempo (envelhecimento) o sistema imune se torna menos coeso e mais vulnerável a instabilidades, podendo, portanto, estar associado à redução fisiológica do olfato em idosos. Adiante, essa hipótese será discutida com mais profundidade.

Assim, os maestros desse gigantesco fluxo de informações, o sistema imune, o sistema olfatório e o SNC, são dotados de uma alta plasticidade, sendo suas estruturas determinadas a cada momento de sua história, possibilitando adaptações no comportamento do indivíduo de acordo com interações com o meio externo e interno.

Sistema nervoso olfatório e neuropsiquiatria

Bulbectomia

O modelo animal de depressão, ratos bulbectomizados (bulbo olfatório), apresenta grande similaridade ao transtorno depressivo maior em seres humanos em termos comportamentais,⁹⁻¹¹ bioquímicos¹¹⁻¹⁵ e imunológicos.¹⁶⁻²¹ Interessantemente, as alterações em ambas são revertidas quando administrados antidepressivos a longo prazo^{11,14,16,20-24} e a exposição à fragrância *citrus* (fru-

tas cítricas).²⁵ Algumas das alterações na imunidade humoral incluem aumento nos níveis séricos IL-1b e prostaglandina E2 (PGE2)²² e a supressão da produção de IL-10, citocina antiinflamatória.^{21,26} Esse perfil proinflamatório está correlacionado à ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e à disfunção do controle noradrenérgico central.^{27,28} Essas alterações sugerem inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) como potenciais antidepressivos. Num interessante experimento, o comportamento depressivo de ratos bulbectomizados foi revertido com a administração de inibidores da COX-2.²⁹ Em pacientes com osteoartrite e comorbidade depressiva se observa benefícios do rofecoxib também no humor deprimido.³⁰ Num estudo prospectivo, duplo-cego, um inibidor da COX-2, celecoxib, mostrou aumentar significativamente a resposta a um antidepressivo inibidor da recaptção noradrenérgica, reboxetine.³¹

Em comparação a esse modelo animal, sintomas depressivos se apresentam precocemente em pacientes com esclerose múltipla (EM),³²⁻³⁴ doença de Alzheimer (DA),³⁵⁻³⁷ de Parkinson (DP)³⁸⁻⁴⁰ e esquizofrenia.⁴¹⁻⁴³ Adicionalmente, a disfunção olfatória parece se manifestar precocemente em doenças neuro-psiquiátricas⁴⁴ como na EM,⁴⁵ DA,⁴⁶ DP,^{47,48} esquizofrenia^{49,50} e depressão.⁵¹

Lupus Eritematoso Sistêmico

Autoimunidade

Lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune multissistêmica conhecida por afetar preferencialmente mulheres jovens (10:1) e por sua característica hiperativação de linfócitos B com produção exacerbada de uma ampla variedade de autoanticorpos, contabilizados 116 até o ano de 2003.⁵² Um desses anticorpos, o anticorpo anti-P ribossomal (anti-PR), é altamente específico para LES e não é normalmente detectado em outras doenças reumáticas.^{53,54} Possui afinidade a fosfoproteínas (P0, P1 e P2), altamente conservadas em células eucariotas, encontradas na subunidade 60S de ribossomos.^{55,56} Entretanto, essas fosfoproteínas podem estar livres no citoplasma celular, assim como na superfície da membrana celular (nesse caso somente a P0). Sua prevalência em pacientes com LES varia entre 10% e 40% e é maior em asiáticos que em negros ou caucasianos.⁵⁷

A história do anticorpo anti-PR começa em 1987, ano em que *Bonfa et al*⁵⁸ publicam o achado

de altos títulos séricos desse anticorpo em pacientes com psicose lúpica. Após isso, uma série de estudos tenta reproduzir os mesmos resultados; no entanto, sem sucesso.^{54,59,60} Algumas diferenças técnicas entre o primeiro e os demais estudos podem justificar a aparente contrariedade de resultados.^{56,59} Apesar de valioso para o estudo de LES, o assunto permaneceu controverso e depois esquecido por muitos anos até que começassem a reconhecer e recomendar seu uso para diagnóstico.⁵⁷ Seu valor para diagnóstico pode estar além do de reconhecidos anticorpos como o anti-DNA e o anti-Sm, os quais podem estar negativos apesar do anti-PR positivo. Atualmente, altos níveis séricos desse anticorpo são correlacionados ao acometimento do fígado e rins, e aos períodos de maior atividade da doença lúpica.^{54, 60}

Manifestações neuro-psiquiátricas

Após o período de descrédito, estudos começaram a confirmar a descrição do grupo de Bonfa sobre psicose,⁶¹ e, outros adicionalmente depressão.⁶²⁻⁶⁵ *Yoshio et al*⁶⁶ encontraram também uma forte associação do anti-PR com outras apresentações neuro-psiquiátricas, que não psicose, como crises convulsivas, coma, mielopatia transversa e meningite asséptica.

Existem atualmente dezanove apresentações clínicas reconhecidas como desordens do SNC no LES.⁶⁷ Cabe ressaltar as associadas a *déficits* cognitivos, transtornos de humor e psicose. Usualmente, essas manifestações psiquiátricas seguem o curso da doença (LES), mais evidentes em períodos de maior atividade. Essa relação reforça a hipótese auto-imune para doenças neuro-psiquiátricas.

Em 2007, foi realizado um interessante experimento por *Katzav et al*,⁶⁸ no qual, para investigar o potencial patogênico desse anticorpo no SNC, injetou-se anti-PR no interior de ventrículos cerebrais de camundongos. A partir dessa transferência passiva de anti-PR, um interessante resultado foi observado: a indução de um comportamento depressivo (comparável a bulbectomia)²² identificado através de um significativo ($p < 0,001$) aumento no tempo de imobilização, observado no teste de natação. No entanto, esse comportamento não esteve acompanhado por *déficits* motores ou cognitivos. A patogênese desse anticorpo na direta indução de depressão se torna mais evidente ao se observar a reversão do quadro com a administração de anticorpos monoclonais anti-idiotípicos específicos.⁶⁹ Com terapia antidepressiva de

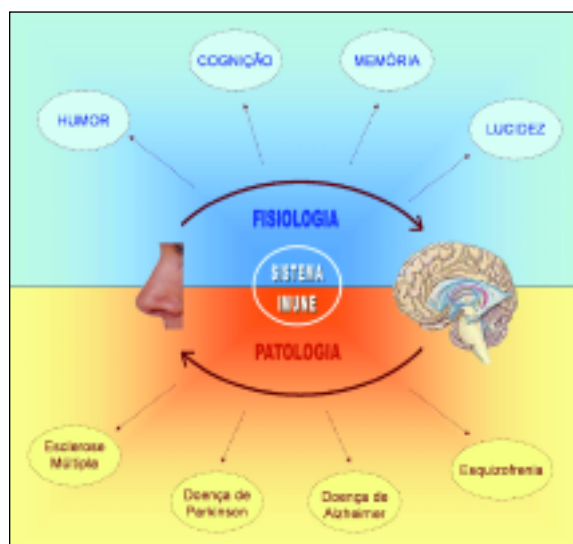


Figura 1. Desenho esquemático representando interações fisiológicas e patológicas entre olfato e SNC. Na parte superior, propõe-se a influência de informações olfativas em funções psíquicas superiores. Na parte inferior, em diversas patologias degenerativas do SNC encontra-se disfunção/redução do olfato. No centro, o sistema imune que está integrado nessas situações fisiológicas e patológicas de forma passiva e ativa.

longo prazo (Fluoxetina) obteve-se a mesma reversão, não observada com outros esquemas terapêuticos – de curto prazo ou medicamentos anti-psicóticos. A análise histológica demonstrou anticorpos anti-PR em neurônios do hipocampo, córtex cingulado e córtex piriforme (córtex primário olfatório). Esse conjunto de áreas demarcadas relaciona esse anticorpo ao campo afetivo, implicando-o na patogênese da depressão.⁴⁴ Algumas das estruturas identificadas incluem o sistema nervoso olfatório, como o córtex piriforme, córtex cingulado, amígdala, hipocampo e outras regiões do sistema límbico.⁶⁸ Esse foi o primeiro experimento que induziu ativamente um comportamento psiquiátrico, depressão, através de um autoanticorpo específico. Como uma continuação desse experimento, a partir do mesmo método, induziu-se depressão em camundongos e, adicionalmente, observou-se uma redução significativa no olfato, confirmando a previsão da análise histológica do primeiro experimento.

Mais recentemente, a partir do soro de 2 pacientes psicóticos, retirados de uma coorte chilena de 141 pacientes com LES, anti-PR foram detectados e isolados.⁷⁰ *Matus et al*⁷⁰ mostraram um novo e

único *locus* de afinidade para esses anticorpos na superfície de neurônios, refutando a prévia descrição da fosfoproteína P0 como epítipo de identificação na superfície de neurônios. Um dos dados mais importantes nesse estudo foi a demonstração de anti-PR causando apoptose,⁷⁰ mostrando que esses anticorpos podem provocar diretamente lise celular.

Discussão

Ao longo do presente artigo, o principal interesse foi o de mostrar o olfato em situações fisiológicas e patológicas, com particular ênfase em neurodegeneração e autoimunidade (Figura 1). Apesar de alguns dados parecerem fenômenos independentes e desconexos, são bastante intrigantes. Algumas coincidências puderam ser constatadas, como a presença frequente de sintomas depressivos e *deficit* de olfato. Apesar de algumas serem consideradas doenças neurológicas e outras psiquiátricas, todas apresentam neurodegeneração do sistema nervoso central. Surge, então, um inevitável questionamento: tantas coincidências poderiam estar de alguma forma relacionadas? Existe algum mecanismo plausível que se sobrepõe a tudo isso?

A clássica doença auto-imune LES possui uma ampla variedade de autoanticorpos.⁵² Sobre suas manifestações neuro-psiquiátricas, existem descritos cerca de vinte autoanticorpos.⁷¹ Dentre eles, o anti-PR é de particular interesse nessa discussão, pois quando injetado no SNC culmina em neurodegeneração/apoptose,⁷⁰ comportamento depressivo⁶⁸ e *deficit* olfatório. Finalizando, o hipocampo⁷² e a amígdala⁷³ estão seletivamente acometidos no SLE, especialmente em pacientes com manifestações neuro-psiquiátricas. Interessantemente, essas duas regiões são parte de um *overlap* anatômico existente entre o sistema nervoso olfatório e o sistema límbico (relacionado às emoções). Resultados sobre o teste do olfato realizado pelo nosso grupo mostra que pacientes com lupus apresentam um *deficit* olfatório, particularmente aqueles com manifestações neuro-psiquiátricas e durante os períodos de exacerbação da doença, de acordo com o escore SLEDAI.

Assim, quando um modelo consegue combinar dados aparentemente aleatórios, pode isso ser mera coincidência?

Nesse contexto, teoriza-se sobre a existência de um ou mais fatores etiológicos compartilhados por

essas doenças. Envolvem a perda de funções fisiológicas do sistema imune no SNC e de caminhos anatomopatológicos em comum. Adicionalmente, uma segunda hipótese seria o olfato atuar como um sensor precoce de alterações imunes potencialmente patogênicas.

Talvez mais importante que a caracterização de um mecanismo auto-imune como uma aberração fatal seria ver todos esses processos, nas diversas doenças descritas, como o resultado da perda do papel fisiológico e da estruturação dinâmica do sistema imune como mantenedora da homeostase. Entende-se com isso que o acúmulo intracelular de substâncias tóxicas, ativação de complemento e autoanticorpos levando a apoptose de neurônios são na realidade apenas consequências do problema central sobre a desregulação da atividade fisiológica do sistema imune.

Correspondência para

Samuel Datum Moscovitch
Dept of Medicine B
Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, 52621, Israel
E-mail: moscovitch@yahoo.com.br

Referências

- Lévy P. O Fogo Libertador. 2 ed. São Paulo: Iluminuras; 2000.
- Jellinek JS. Psychodynamic odor effects and their mechanisms. *Cosmet Toilet* 1997;112:61-71.
- Li W, Howard JD, Parrish TB, Gottfried JA. Aversive learning enhances perceptual and cortical discrimination of indiscriminable odor cues. *Science* 2008;319:1842-5.
- Savic I. Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:455-61.
- Mallon EB, Brockmann A, Schmid-Hempel P. Immune response inhibits associative learning in insects. *Proc Biol Sci* 2003;270:2471-3.
- Diego MA, Jones NA, Field T, et al. Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. *Int J Neurosci* 1998;96:217-24.
- Kiecolt-Glaser JK, Graham JE, Malarkey WB, Porter K, Lemeshow S, Glaser R. Olfactory influences on mood and autonomic, endocrine, and immune function. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:328-39.
- Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, Yang QX. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:510-4.
- Klein D, Brown TS. Exploratory behavior and spontaneous alternation in blind and anosmic rats. *J Comp Physiol Psychol* 1969;68:107-10.
- Thorne BM, Aaron M, Latham EE. Effects of olfactory bulb ablation upon emotionality and muricidal behavior in four rat strains. *J Comp Physiol Psychol* 1973;84:339-44.
- van Riezen H, Leonard BE. Effects of psychotropic drugs on the behavior and neurochemistry of olfactory bulbectomized rats. *Pharmacol Ther* 1990;47:21-34.
- Song C, Earley B, Leonard BE. Behavioral, neurochemical, and immunological responses to CRF administration. Is CRF a mediator of stress? *Ann N Y Acad Sci* 1995;771:55-72.
- Redmond AM, Kelly JP, Leonard BE. Behavioural and neurochemical effects of dizocilpine in the olfactory bulbectomized rat model of depression. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;58:355-9.
- Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol Ther* 1997;74:299-316.
- Hozumi S, Nakagawasai O, Tan-No K, et al. Characteristics of changes in cholinergic function and impairment of learning and memory-related behavior induced by olfactory bulbectomy. *Behav Brain Res* 2003;138:9-15.
- Song C, Killeen AA, Leonard BE. Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in neutrophils of sham-operated and olfactory-bulbectomized rats following chronic treatment with desipramine and lithium chloride. *Neuropsychobiology* 1994;30:24-8.
- Song C, Leonard BE. Interleukin-2-induced changes in behavioural, neurotransmitter, and immunological parameters in the olfactory bulbectomized rat. *Neuroimmunomodulation* 1995;2:263-73.
- Song C, Earley B, Leonard BE. The effects of central administration of neuropeptide Y on behavior, neurotransmitter, and immune functions in the olfactory bulbectomized rat model of depression. *Brain Behav Immun* 1996;10:1-16.
- Song C, Earley B, Leonard BE. Behavioural and immunological effects of the antihistamine terfenadine in olfactory bulbectomized rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:157-62.
- Leonard BE, Song C. Changes in the immune system in rodent models of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:345-56.
- Song C, Li X, Leonard BE, Horrobin DF. Effects of dietary n-3 or n-6 fatty acids on interleukin-1beta-induced anxiety, stress, and inflammatory responses in rats. *J Lipid Res* 2003;44:1984-91.
- Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:627-47.
- Butler J, Tannian M, Leonard BE. The chronic effects of desipramine and sertraline on platelet and synaptic 5HT uptake in olfactory bulbectomized rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:585-94.
- Jesberger JA, Richardson JS. Effects of antidepressant drugs on the behavior of olfactory bulbectomized and sham-operated rats. *Behav Neurosci* 1986;100:256-74.
- Komori T, Fujiwara R, Tanida M, Nomura J, Yokoyama

- MM. Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *Neuroimmunomodulation* 1995;2:174-80.
26. Connor TJ, Harkin A, Kelly JP, Leonard BE. Olfactory bulbectomy provokes a suppression of interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha production in response to an in vivo challenge with lipopolysaccharide: effect of chronic desipramine treatment. *Neuroimmunomodulation* 2000;7:27-35.
 27. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry* 1993;150:1189-93.
 28. Engblom D, Ek M, Saha S, Ericsson-Dahlstrand A, Jakobsson PJ, Blomqvist A. Prostaglandins as inflammatory messengers across the blood-brain barrier. *J Mol Med* 2002;80:5-15.
 29. Myint AM, Steinbusch HW, Goeghegan L, Luchtman D, Kim YK, Leonard BE. Effect of the COX-2 inhibitor celecoxib on behavioural and immune changes in an olfactory bulbectomised rat model of depression. *Neuroimmunomodulation* 2007;14:65-71.
 30. Collantes-Estevez E, Fernandez-Perez C. Improved control of osteoarthritis pain and self-reported health status in non-responders to celecoxib switched to rofecoxib: results of PAVIA, an open-label post-marketing survey in Spain. *Curr Med Res Opin* 2003;19:402-10.
 31. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006;11:680-4.
 32. Beiske AG, Svensson E, Sandanger I, et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2008;15:239-45.
 33. McGuigan C, Hutchinson M. Unrecognised symptoms of depression in a community-based population with multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:219-23.
 34. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002;159:1862-8.
 35. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Backman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:1596-602.
 36. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-8.
 37. Caballero J, Hitchcock M, Beversdorf D, Scharre D, Nahata M. Long-term effects of antidepressants on cognition in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:593-8.
 38. McDonald WM, Holtzheimer PE, 3rd, Byrd EH. The diagnosis and treatment of depression in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8:245-55.
 39. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:363-75.
 40. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003;18:414-8.
 41. Gorna K, Jaracz K, Wrzyszczyńska L, Rybakowski F. Quality of life and depression in schizophrenic patients. *Adv Med Sci* 2007;52 Suppl 1:108-11.
 42. Whalley HC, Mowatt L, Stanfield AC, et al. Hypofrontality in subjects at high genetic risk of schizophrenia with depressive symptoms. *J Affect Disord* 2007.
 43. Zisook S, Montross L, Kasckow J, et al. Subsyndromal depressive symptoms in middle-aged and older persons with schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:1005-14.
 44. Strous RD, Shoenfeld Y. To smell the immune system: olfaction, autoimmunity and brain involvement. *Autoimmun Rev* 2006;6:54-60.
 45. Zivadinov R, Zorzon M, Monti Bragadin L, Pagliaro G, Cazzato G. Olfactory loss in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;168:127-30.
 46. Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, Lotsch J, Skarke C, Frolich L. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *Am J Psychiatry* 2003;160:1995-2002.
 47. Ward CD, Hess WA, Calne DB. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1983;33:943-6.
 48. Quagliato LB, Viana MA, Quagliato EM, Simis S. [Olfactory dysfunction in Parkinson's disease]. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:647-52.
 49. Corcoran C, Whitaker A, Coleman E, et al. Olfactory deficits, cognition and negative symptoms in early onset psychosis. *Schizophr Res* 2005;80:283-93.
 50. Kopala LC, Good KP, Morrison K, Bassett AS, Alda M, Honer WG. Impaired olfactory identification in relatives of patients with familial schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1286-90.
 51. Pause BM, Miranda A, Goder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 2001;35:271-7.
 52. Sherer Y, Gorstein A, Fritzlir MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:501-37.
 53. Shovman O, Zandman-Goddard G, Gilburd B, et al. Restricted specificity of anti-ribosomal P antibodies to SLE patients in Israel. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:694-7.
 54. Toubi E, Shoenfeld Y. Clinical and biological aspects of anti-P-ribosomal protein autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2007;6:119-25.
 55. Shoenfeld Y. The diversity of autoantibodies to P-ribosomal: the infectious-autoimmunity plot. *J Mol Med* 2007;85:907-9.
 56. Gerli R, Caponi L. Anti-ribosomal P protein antibodies. *Autoimmunity* 2005;38:85-92.

57. Mahler M, Kessenbrock K, Szmyrka M, et al. International multicenter evaluation of autoantibodies to ribosomal P proteins. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:77-83.
58. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987;317:265-71.
59. Eber T, Chapman J, Shoenfeld Y. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: myth or reality? *Lupus* 2005;14:571-5.
60. Kiss E, Shoenfeld Y. Are anti-ribosomal P protein antibodies relevant in systemic lupus erythematosus? *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:37-46.
61. Nojima Y, Minota S, Yamada A, Takaku F, Aotsuka S, Yokohari R. Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1053-5.
62. Schneebaum AB, Singleton JD, West SG, et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1991;90:54-62.
63. Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:1819-27.
64. Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Panou-Pomonis E, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:99-104.
65. Watanabe T, Sato T, Uchiumi T, Arakawa M. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic and predictive value of longitudinal examination of anti-ribosomal P antibody. *Lupus* 1996;5:178-83.
66. Yoshio T, Masuyama J, Ikeda M, et al. Quantification of antiribosomal P0 protein antibodies by ELISA with recombinant P0 fusion protein and their association with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995;22:1681-7.
67. Shoenfeld Y. To smell autoimmunity: anti-P-ribosomal autoantibodies, depression, and the olfactory system. *J Autoimmun* 2007;28:165-9.
68. Katzav A, Solodeev I, Brodsky O, et al. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum* 2007;56:938-48.
69. Blank M, Beinglass I, Shoenfeld Y. The therapeutic potential of targeting anti-Ribosomal-P antibody in treating SLE patients with depression. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:1283-5.
70. Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, et al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *J Exp Med* 2007;204:3221-34.
71. Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:297-315.
72. Appenzeller S, Carnevalle AD, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1585-9.
73. Emmer BJ, van der Grond J, Steup-Beekman GM, Huizinga TW, van Buchem MA. Selective involvement of the amygdala in systemic lupus erythematosus. *PLoS Med* 2006;3:e499.

36th European Symposium on Calcified Tissues

Viena, Áustria

23-27 de Maio de 2009

LINFOPENIA T CD4 NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Sofia Ferreira,* Júlia Vasconcelos,** António Marinho,** Fátima Farinha,*** Isabel Almeida,***
João Correia,*** Paulo Barbosa,**** Teresa Mendonça,*** Carlos Vasconcelos*****

Resumo

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença inflamatória crónica caracterizada pela presença de autoanticorpos, formação de imunocomplexos e consequente lesão de órgão. Diversas alterações do sistema imune têm sido descritas, nomeadamente dos linfócitos T CD4, em particular do subgrupo de células reguladoras.

Objectivo: Quantificar a população T CD4 numa população de doentes com LES e avaliar sua relação com a actividade da doença lúpica, atingimento de órgãos, terapêutica e infecções.

Métodos: Estudo retrospectivo envolvendo os doentes com LES seguidos na consulta de Imunologia Clínica do Hospital Geral Santo António, Porto, que realizaram algum estudo de citometria de fluxo.

Resultados: Avaliaram-se 29 doentes, 16 estavam sob corticoterapia e seis sob imunossuppressores. O SLEDAI médio na data da colheita era de nove e o ECLAM de três.

Trinta e um por cento tinha leucopenia, 76% linfopenia e a mesma percentagem défice de CD4. Linfopenia CD4 inferior a 500/mm³ ocorreu em 55% dos doentes, em 31% inferior a 200/mm³.

Todos os doentes com SLEDAI ≥20 e ECLAM ≥4 apresentavam CD4 inferiores a 500/mm³ e todos os doentes sem actividade apresentavam CD4 superiores a 500/mm³.

Durante o seguimento observaram-se três in-

fecções oportunistas: meningite criptocócica, aspergilose pulmonar e pneumonia por *P.jirovecii*, todas em doentes com CD4 inferiores a 500/mm³.

Conclusões: A linfopenia T CD4 foi muito prevalente nesta população de doentes lúpicos.

Observou-se uma relação inversa entre a contagem de linfócitos T CD4 e a actividade da doença.

As infecções oportunistas surgiram em doentes com linfopenia T CD4 grave.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Linfócitos T CD4; Linfopenia; Actividade Lúpica; Infecções oportunistas.

Abstract

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an inflammatory chronic disease characterized by the presence of autoantibodies, immunocomplex production and organ injury. Several alterations of the immune system have been described, namely of CD4 T cells, with particular focus on regulatory subgroup.

Objective: Quantify peripheral CD4 T cells in a population of patients with SLE and correlate it with lupus activity, affected organs, therapeutics and infections.

Methods: Retrospective study involving all SLE patients seen in the clinical immunology outpatient clinic of the Hospital Geral Santo António, Porto that has done some peripheral blood flow cytometry study.

Results: Twenty-nine patients have been evaluated, 16 were taking glucocorticoids and six immunosuppressors. The mean SLEDAI at the study time was nine and the ECLAM was three.

Thirty-one percent of the patients had leukopenia, 76% lymphocytopenia and the same number CD4 depletion. Fifty-five percent of the patients had CD4 levels lower than 500/mm³, 31% lower

*Interna Complementar de Medicina Interna; Serviço de Medicina

**Assistente Hospitalar Graduada de Patologia Clínica; Serviço de Imunologia

***Assistente Hospitalar de Medicina Interna; Unidade de Imunologia Clínica

****Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna; Unidade de Imunologia Clínica

*****Assistente Hospitalar Graduado; Unidade de Imunologia Clínica; Director do Serviço de Medicina

*****Responsável da Unidade de Imunologia Clínica.

Hospital Geral de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

than 200/mm³.

All patients with SLEDAI \geq 20 and ECLAM \geq 4 had CD4 counts inferior to 500/mm³ and all patients with inactive disease had CD4 superior to 500/mm³.

There have been three opportunistic infections: cryptococcal meningitis, pulmonary aspergilosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, all in patients with CD4 counts lower than 500/mm³.

Conclusion: Decreased CD4 T cells counts have been very common in this study population.

There is an inverse relation between CD4 cells counts and disease activity. Opportunistic infections occurred in patients with severe CD4 depletion.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; CD4 T Lymphocytes; Lymphocytopenia; SLE Activity; Opportunistic infections

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença inflamatória crónica caracterizada pela presença de autoanticorpos, formação de imunocomplexos e consequente lesão de órgão. Diversas alterações do sistema imune têm sido descritas, nomeadamente disfunção dos linfócitos B, alterações quantitativas¹⁻⁴ e funcionais^{5,6} dos linfócitos T e seus subtipos. Sendo uma doença em que a imunidade humoral e as células B constituem sempre o principal foco sob o prisma fisiopatológico, ultimamente tem-se vindo cada vez mais a falar da importância das células T.

Os linfócitos T CD4, em particular as células reguladoras têm um papel importante no controlo da autoreactividade e na patogénese das doenças autoimunes. Existem diversos tipos de células reguladoras, incluindo células T reguladoras CD4 (Treg), Th3, Tr1 e células T CD8. As Treg CD4 constituem cerca de 5 a 10% da população T CD4.⁵ No homem, as células Treg naturais expressam CD4 e CD25 (CD4+CD25^{int-high}) e são também positivas para o factor de transcrição *forkhead box P3* (Fox-P3).⁷

Embora a maioria dos estudos caracterize a população de células Treg e a sua relação com a patogénese e actividade do LES, na prática clínica raramente é possível fazer estes estudos de imunidade celular, pois a Fox-P3 é uma proteína intracitoplasmática, exigindo longo tempo de execução técnica. Contrariamente o acesso à quantificação dos

linfócitos T CD4 é, relativamente, muito fácil.

Objectivos

O objectivo deste estudo é correlacionar a dimensão da população de linfócitos T CD4 periféricos numa população de doentes com LES, com os diferentes aspectos da doença, nomeadamente a sua actividade, o número de órgãos atingidos, a ocorrência de infecções graves e a terapêutica.

Métodos

Realizado um estudo de coorte retrospectivo a partir da identificação dos doentes com LES diagnosticados de acordo com os critérios ACR,⁸ seguidos na consulta de Imunologia Clínica do Hospital Geral de Santo António, que realizaram algum estudo de citometria de fluxo. Os autores fizeram a revisão dos processos clínicos, com respectivo registo de dados demográficos, índices de actividade da doença (SLEDAI,⁹ ECLAM¹⁰), índices de dano (SLICC¹¹), ocorrência de infecções graves e terapêutica utilizada.

Os estudos de citometria incluídos neste trabalho, foram realizados entre 1994 e 2007. O seguimento dos doentes foi analisado desde a data do diagnóstico de LES até Junho/2007.

A divisão em subgrupos de doentes com base na contagem de CD4 foi baseada na classificação usada na imunodeficiência associada ao Virus da Imunodeficiência Humana (VIH): CD4 > 700mm³ (normal), CD4: 501-700mm³, CD4: 201-500mm³, CD4 < 200mm³.

Definiram-se categorias de actividade com base na pontuação do SLEDAI: sem actividade (SLEDAI=0), actividade ligeira (SLEDAI=1-5), actividade moderada (SLEDAI=6-10), actividade elevada (SLEDAI=11-19), actividade muito elevada (SLEDAI \geq 20).¹² As categorias de actividade baseadas na pontuação do ECLAM foram: sem actividade (ECLAM=0), actividade ligeira (ECLAM=1), actividade moderada (ECLAM=2-3), actividade elevada (ECLAM=4-5), actividade muito elevada (ECLAM \geq 6).

Definiu-se *flare* baseado no quadro clínico, consumo de complemento e subida de SLEDAI (>3).

A análise estatística foi realizada com base numa correlação utilizando um ajuste de curva logarítmico entre SLEDAI e linfócitos T CD4.

Resultados

Entre os cerca de 300 doentes com LES seguidos na Consulta Externa de Imunologia Clínica, 29 tinham algum estudo de citometria de fluxo realizado entre 1994 e 2007, correspondendo a 21 doentes do sexo feminino e oito do sexo masculino, com uma idade média na data da colheita de 41 anos. As características demográficas e clínicas dos doentes são apresentadas na Tabela I. O tempo médio de seguimento após a colheita do estudo de citometria foi de 6,5 anos, com uma mediana de 6.

Dezassete doentes tinham registo do motivo da realização de estudo de citometria de fluxo: cinco para caracterização de linfopenia, cinco pedidos no seguimento, sete por suspeita de infecção (na maioria dos casos colhido juntamente com lavado broncoalveolar).

Trinta e um por cento dos doentes apresentavam leucopenia (média dos leucócitos de 5530/mm³; média de leucócitos dos doentes leucopénicos de 3124/mm³), 76% linfopenia e igual número linfopenia T CD4 (correspondendo aos mesmos doentes com linfopenia). Destes, 31% tinham contagens de CD4 inferiores a 200/mm³,

24% entre 201 e 500/mm³, 21% entre 501 e 700/mm³ (Tabela I). Quarenta e um por cento dos doentes apresentavam relação CD4/CD8 menor do que um.

Apresentavam contagens normais de linfócitos T CD4 31% dos doentes sob corticoterapia e apenas 18% dos não corticotratados. Por outro lado, 37% dos doentes sob corticoterapia e 19% dos não corticotratados apresentavam contagens de linfócitos T CD4 inferiores a 200/mm³.

Os doentes medicados com antimaláricos apresentaram contagens de CD4 variáveis, com 18% dos doentes com CD4 normais e igual percentagem com CD4 inferiores a 200/mm³.

Todos os doentes com actividade muito elevada da doença avaliada pelo SLEDAI, e actividade elevada e muito elevada das definidas pelo ECLAM, apresentavam CD4 inferiores a 500/mm³, a maioria inferior a 200/mm³ e todos os doentes com doença inactiva apresentavam CD4 superiores a 500/mm³ (Figuras 1, 2 e 3).

Consideraram-se em *flare* 20 doentes que apresentavam um SLEDAI médio de 10. Trinta e cinco por cento tinham leucopenia, 90% linfopenia e a mesma percentagem linfopenia T CD4. Quarenta

por cento tinha CD4 inferiores a 200/mm³, 35% entre 201 e 500/mm³, 15% entre 501 e 700/mm³. Quarenta por cento apresentava relação CD4/CD8 inferior a um.

Todos os doentes que tinham um a dois órgãos atingidos, na sua maioria pele e articulações, apresentavam linfócitos T CD4 superiores 200/mm³, a maioria superior a 500/mm³. O único doente com oito órgãos atingidos apresentava CD4 inferiores a 200/mm³.

No grupo total de 29 doentes, registaram-se quatro infecções graves durante o seguimento: três «oportunistas» – meningite criptocócica, pneumonia por *P.jirovecii*, aspergilose pulmonar, uma não oportunista- tuberculose pulmonar (Tabela II). Os três doentes com infecções do parênquima pulmonar colhe-

Tabela I. Características demográficas e clínicas dos doentes

Nº total de doentes	29			
Sexo	21 Feminino 8 Masculino			
Idade no diagnóstico (anos)	Média: 35		Mediana: 35	
Idade na colheita de citometria (anos)	Média: 41		Mediana: 39	
Duração da doença na colheita (anos)	Média: 6		Mediana: 1	
SLEDAI 6 meses antes da colheita	Média: 6		Mediana: 6	
SLEDAI na colheita	Média: 9		Mediana: 7	
ECLAM na colheita	Média: 3		Mediana: 3	
SLICC na colheita	Média: 1		Moda: 0	
Nº cumulativo de órgãos afectados	Média: 3 (1-8)		Moda: 3	
Corticóides (dose)	16 Média: 16mg/dia		Mediana: 7,5mg/dia	
Antimaláricos	11			
Imunossupressores (Azatioprina/MTX)	4 (4/ 2)			
Contagem de T CD4 (/mm ³)	>700	501-700	201-500	<200
Nº de doentes (%)	7 (24%)	6 (21%)	7 (24%)	9 (31%)

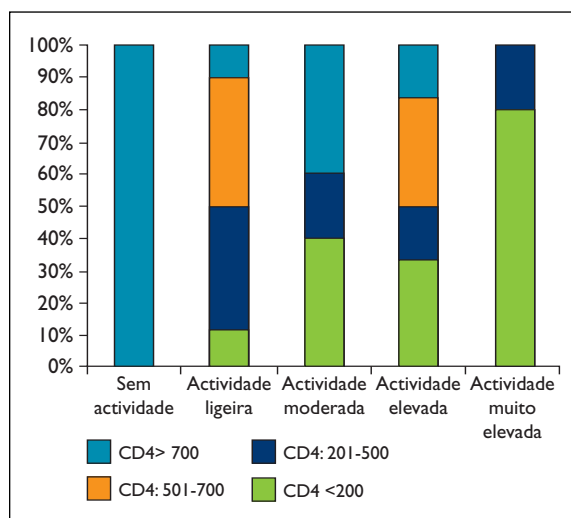


Figura 1. Relação entre SLEDAI e contagem de linfócitos T CD4.

ram estudo de citometria na altura do diagnóstico da infecção, o doente com criptococose cerebral tinha realizado o estudo no ano anterior à infecção. Todas as infecções ocorreram em doentes com CD4 inferiores a $500/\text{mm}^3$ e apenas um tinha CD4 superiores a $200/\text{mm}^3$. Três dos doentes apresentavam relação CD4/CD8 inferior a um. O doente com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* não estava sob corticoterapia nem imunossuppressores, o doente com criptococose cerebral estava apenas sob corticoterapia em baixa dose, sendo que os doentes com aspergilose pulmonar e tuberculose pulmonar estavam medicados com corticoterapia

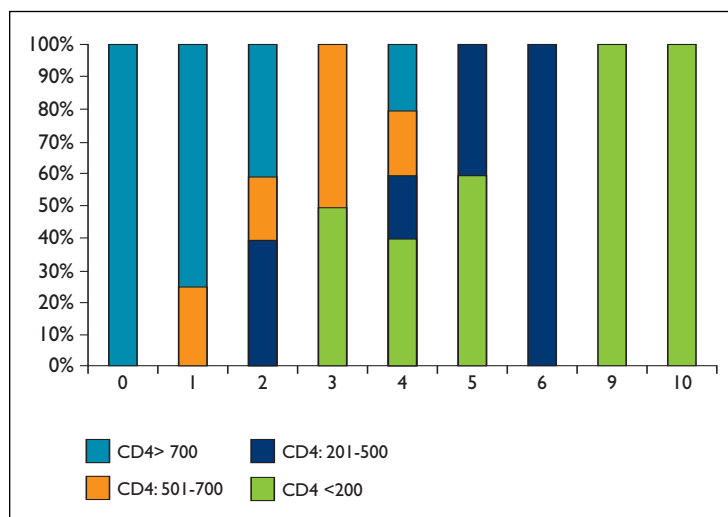


Figura 3. Relação entre ECLAM e contagem de linfócitos T CD4.

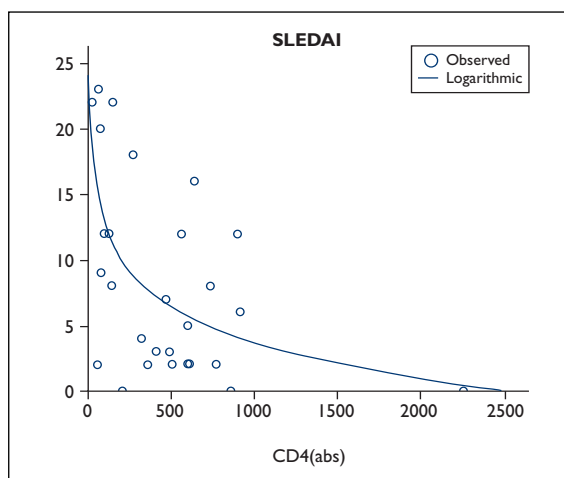


Figura 2. Relação logarítmica inversa entre SLEDAI e linfócitos T CD4.

Comentário: o ajuste de curva determinado para esta correlação é uma relação do tipo logarítmico. O modelo determinado é estatisticamente significativo ($p=0,002$) mas apenas explica 30% das observações.

e imunossupressão (este último com dose elevada de corticóides).

À data da realização deste trabalho, oito doentes tinham falecido, quatro dos quais pertencentes ao grupo com CD4 inferiores a $200/\text{mm}^3$; um dos falecidos estava no grupo com infecções graves (o doente com tuberculose pulmonar).

Discussão

Embora a grande maioria dos estudos dedicados ao LES e imunidade celular analise o subgrupo das Treg, pareceu aos autores que, em termos de prática clínica, seria interessante, porque exequível, analisar a relação entre os linfócitos T CD4 e vários aspectos da doença como a sua actividade, a existência ou não de *flare*, a terapêutica e as infecções graves. Assim sendo, ao longo da discussão os autores vão estabelecer paralelismos entre os seus resultados e os descritos por outros autores em relação às Treg.

Este grupo de doentes apresentava uma duração média relativamente curta da doença, com elevados índices de actividade e baixo índice de

Tabela II. Infecções graves

	Linfócitos totais (/mm ³)	CD4 (/mm ³)	CD4/CD8	Corticoterapia	Outros Imunossuppressores
Criptococose cerebral	624	62	<1	7,5mg	Não
Pneumonia <i>P. Jirovecii</i>	810	324	<1	Não	Não
Aspergilose pulmonar	218	74	1,29	15mg	MTX
Tuberculose pulmonar	1.009	141	<1	40mg	Azat

Legendas: Azat: azatioprina, MTX: metotrexato.

dano de órgão.

A leucopenia, linfopenia e, em particular, o défice, frequentemente profundos, de linfócitos T CD4 são muito prevalentes nesta população de doentes lúpicos. Alguns estudos apontam para que a presença e magnitude destas alterações possam ser úteis para distinguir LES de doenças inflamatórias não autoimunes, e de outras doenças autoimunes,¹ embora outros não encontrem alterações quantitativas nos linfócitos T dos doentes lúpicos em relação a grupos controlo saudáveis.⁵

Os autores observaram que 31% dos doentes corticotratados e apenas 18% dos não corticotratados tinham contagens normais de CD4, o que parece indicar, embora não tenha sido feita uma análise estatística, uma tendência para a normalização do tamanho desta população com esta terapêutica, o que de resto vai de encontro com os resultados encontrados por Suárez *et al* em relação às Treg.¹³ Não está esclarecido se esta aparente normalização dos CD4 com a corticoterapia é consequência directa da terapêutica ou se está na dependência do controlo da actividade da doença.^{13,3} Paradoxalmente, há uma importante percentagem de doentes sob terapêutica com corticoides com linfopenia T CD4 profunda, o que poderia traduzir doentes com doença mais activa, portanto a necessitar de corticoterapia. No entanto, dado que estas observações não foram analisadas em relação à dose e duração do tratamento, o que pode ter impacto directo nos resultados, conforme descreveram Suárez *et al*, em que os corticoides apenas aumentavam a contagem de CD4 se em doses superiores a 5mg/dia por mais de 3 meses,¹³ não se podem tirar conclusões. Não se encontrou relação entre a toma de antimaláricos e a contagem de CD4, resultados concordantes com os encontrados por outros autores.^{2,13} O impacto dos imunossuppressores não foi analisado dado o número escas-

so de doentes sob esta terapêutica.

Observou-se uma tendência para relação inversa entre a contagem de linfócitos T CD4 e a actividade da doença, seja medida através do SLEDAI, seja através do ECLAM (Gráficos 1, 2 e 3). Diversos estudos demonstraram uma depleção de CD4² e da proporção de Treg na doença activa^{2,3,5} e sua correlação inversa com a actividade da doença.⁴ Miyara *et al* observaram que o tamanho da população de Treg variava num mesmo doente, em relação com a actividade da doença.²

Observou-se que, quando comparados com o grupo total, maior percentagem de doentes em *flare* apresentava leucopenia, linfopenia e défice de CD4. Também a proporção de doentes com défice mais profundo de CD4 foi maior. Esta observação coincide a de outros autores,² tendo Myara *et al* descrito que a profundidade da depleção de Treg se correlacionava com a severidade do *flare*.

A análise do número órgãos atingidos parece estabelecer uma relação inversa com a contagem de linfócitos T CD4, embora não tenha sido feita análise estatística, os autores não encontraram descrita esta observação noutros estudos. Este achado pode ser interpretado no mesmo contexto da relação SLEDAI e ECLAM e contagem de CD4, ou seja, doença mais activa logo mais probabilidade de envolvimento de maior número de órgãos. Note-se que esta constatação não implica que exista o mesmo tipo de relação entre SLICC e CD4, uma vez que este atingimento de órgão não é necessariamente definitivo.

As infecções são uma das principais causas de morbi-mortalidade nos doentes com LES.^{14,15} Os doentes com LES têm, por factores intrínsecos, aumento do risco de infecção que é amplificado pela terapêutica imunossupressora.¹⁶ A maioria das infecções é causada por patogéneos comuns, sobretudo bactérias.^{14,15} No entanto, há evidência cres-

cente de que infecções oportunistas dão um importante contributo para a mortalidade de causa infecciosa no LES.¹⁷

Neste estudo é interessante observar que todos os doentes com infecções graves tinham linfopenia e défice profundo de CD4, mas nem todos estavam sob corticoterapia ou imunossupressão.

Um estudo em doentes chineses com lúpus, revelou a linfopenia como um dos mais importantes factores de risco para intercorrências infecciosas graves.¹⁸ Le Moing *et al* advogam que, em caso de linfopenia marcada, é recomendável iniciar cotrimoxazol como profilaxia primária para a pneumonia a *P. jirovecii*,¹⁹ a exemplo do que se pratica na infecção pelo VIH.

Os resultados encontrados neste estudo vão de encontro aos encontrados por diversos outros autores, mas tem diversas limitações. A principal limitação é também a sua potencial mais-valia: a utilização da população CD4 total e não da população Treg, sendo evidente que há uma proporção indefinida de células T CD4 que não correspondem a células T reguladoras, mas sim a linfócitos activados;⁵ no entanto, tendo os resultados encontrados sido similares a outros estudos em relação aos CD4^{1,2} e Treg,^{3,5,13} este poderá ser mais um instrumento de avaliação dos doentes lúpicos na prática clínica diária. Por outro lado, tendo sido realizado de forma retrospectiva, carece de grupo controlo, baseia a existência de *flare* (numa das suas definições) e o cálculo de índices em registos clínicos, muitas vezes subjectivos e incompletos, embora esteja demonstrada a validade do cálculo destes índices retrospectivamente.^{21,22} É também de salientar que o facto de se terem incluído todos os doentes lúpicos com estudos de citometria de fluxo corresponde a um enviesamento, que é a motivação para os ter pedido, traduzindo contextos clínicos muito diversos, alguns deles com impacto directo na contagem de linfócitos e seus subgrupos.

Apesar destas condicionantes, os autores são de opinião que os resultados encontrados são dados a ter em conta na avaliação do doente com LES, podendo a avaliação dos linfócitos T CD4 ser um contributo importante para uma melhor definição do plano terapêutico e, conseqüentemente, do prognóstico. Assim, dada a actual fácil acessibilidade a estes testes, achamos justificar-se um estudo prospectivo, com inclusão de número adequado de doentes e de preferência incluindo doentes ao diagnóstico, ainda sem qualquer terapêutica, para avaliar do interesse na sua incorporação nos índi-

ces de actividade desta doença. Será também de grande interesse observar se, para além da correção pontual com a actividade da doença lúpica, a duração da alteração dos CD4 pode predizer diferentes evoluções da doença.

Agradecimentos

Um agradecimento ao Dr. Pedro Vita, pela imprescindível ajuda na análise estatística.

Correspondência para

Sofia Ferreira
Rua do Passeio Alegre, 322, 3º Dtº.
4150-571 Porto
Telf: 917 921 549
E-mail: sophiaferreira@yahoo.com

Referências

1. Böhm I. Quantification of absolute peripheral white blood cells and their subsets in patients with lupus erythematosus: comparison with other inflammatory diseases with and without autoimmune background. *Biomed Pharmacother* 2006;60:92-95.
2. Miyara M, Amoura Z, Parizot C et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2005;175:8392-83400.
3. Crispin Jc, Martínez A, Alcocer-Varela J. Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2003;21:273-276.
4. Liu M. F, C. R. Wang, L. L. Fung, C. R. Wu. Decreased CD4+ CD25+ T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol* 2004;59:198-202.
5. Alvarado- Sánchez B, Hernandez-Castro B, Portales-Pérez D et al. Regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2006; 27:110-118.
6. Valencia X, He L. S, Illei G, Lipsky P. CD4+CD25+ T regulatory cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3404 (Abstr. SY3409).
7. Mudd PA, Teague B.N, Farris A.D. Regulatory T cells and systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol* 2006;64:211- 218.
8. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
9. Gladman D. D, Ibanez D, Urowitz M. B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288- 291.
10. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg D. A. et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:541-547.
11. Gladman D. D, Urowitz M. B, Goldsmith C. H et al.

- The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:809-813.
12. Cook J.R, Gladman D.D, Pericak D, Urowitz M.B. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol* 2000;27:1892-1895.
 13. Suárez A, López P, Gutiérrez C. Enrichment of CD4+CD25 high T cell population in patients with systemic lupus erythematosus treated with glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1512-1517.
 14. Zandman- Goddar G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity* 2005 Nov;38:473-485.
 15. Fessler B. J. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:281-291.
 16. Kang I, Park S. H. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:528-534.
 17. Paton N. I. Infections in systemic lupus erythematosus patients. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:694-700.
 18. Ng W. L, Chu C. M, Wu A. K, Cheng V. C, Yuen K. Y. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 2006;99:37- 47.
 19. Le Moing V, Leport C. Infections and lupus. *Rev Prat* 1998;48:637-642.
 20. Baecher-Allan C, Brown J. A, Freeman G. J, Hafler D. A. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2001;167:1245-1253.
 21. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C et al. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of the disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:445-450
 22. Arce-Salinas A, Cardiel M. H, Guzman J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:846-849.
 23. Laurence J. T-cell subsets in health, Infectious disease, and idiopathic CD4+ T Lymphocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:55-62.
 24. Guma M, Krakauer R. Letters: CD4+ Lymphocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1994;120:168-169.

Reunião SPR / Iniciativa 3E: Recomendações para a Artrite Indiferenciada

**Penha Longa, Portugal
29-30 de Maio de 2009**

EULAR Congress 2009

**Copenhaga, Dinamarca
10-13 de Junho de 2009**

QUALITY OF LIFE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS IN NORTHEASTERN BRAZIL: IS HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE A PREDICTOR OF SURVIVAL FOR THESE PATIENTS?

Eutilia Freire,^{*,****} Adriana Bruscato,^{**} Rozana Ciconelli^{***,****}

Abstract

Objective: To identify social, demographic and clinical characteristics that influence survival of patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: Sixty-three patients with a diagnosis of SLE were studied at our medical services in 1999 and then reviewed in 2005. We utilized a protocol to obtain demographic and clinical traits, activity and damage indices, and health-related quality of life via the SF-36. All statistical tests were performed using a significance level of 5%.

Results: Out of the 63 patients examined in 1999, six died, four were lost for the follow-up and the previous protocol was applied to the remaining 53 patients. The six patients who died presented the worst recorded health-related quality of life, in all aspects. The most important observed predictor of death was a mean lower score in the Role-Emotional Domain of the mental health component of the SF-36 ($p < 0.01$).

Conclusion: Health-related quality of life may be used as possible predictive factor of mortality among patients with SLE.

Keywords: Lupus; Predictor; Health-related Quality of Life; Survival; SF-36.

Resumo

Objetivo: Identificar as características sociais, demográficas e clínicas que influenciam a sobrevivida

^{*}Department of Internal Medicine, Federal University of Paraíba (UFPB); PhD student at the Federal University of São Paulo (UNIFESP);

^{**}Professor at IBMEC, São Paulo; PhD student at the University of São Paulo

^{***}Assistant Professor of Rheumatology in the Federal University of São Paulo (UNIFESP)

^{****}Pronuclear project of the Brazilian Society of Rheumatology

de pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES).

Métodos: Sessenta e três pacientes com diagnóstico de LES foram selecionados no nosso serviço médico, avaliados em 1999 e revistos em 2005. Nas duas avaliações nós utilizamos um protocolo para obter dados sociais, demográficos e clínicos, índices de atividade e dano e a qualidade de vida através do SF-36. Todos os testes estatísticos foram executados usando um nível de significância de 5%.

Resultados: Dos 63 pacientes examinados em 1999, seis morreram, quatro foram perdidos o contato e o protocolo precedente foi aplicado outra vez aos 53 pacientes restantes. Os seis pacientes que morreram apresentaram os piores índices de qualidade de vida, em todos os aspectos. O factor preditivo observado mais importante foi a baixa pontuação no domínio emocional do componente mental do SF-36 ($p < 0.01$).

Conclusão: A qualidade de vida relacionada com a saúde pode ser usada como possível fator preditivo de mortalidade entre pacientes com LES.

Palavras-chaves: Lupus; Predictor; Qualidade de Vida Relacionada a Saúde; Sobrevida; SF-36.

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with a mortality rate 1.5 to 5 times greater than the general population.¹ Many demographic predictors of survival have been identified in previous studies, such as age at disease onset, sex, ethnicity and socioeconomic status.¹ Factors relating to renal disease, central nervous system disease, serositis, hemolytic anaemia and thrombocytopenia have also been identified.¹ However, there is some disagreement among previous studies with regard to ethnicity and socio-

Table I. Means and standard deviations (SD) of the demographic characteristics of the 63 patients with SLE at baseline evaluation

Demographic characteristics	Mean (SD)
Age (years)	39.9 (15,0)
Mean income per month (dollars per family of four people)	300 (220)
Schooling (years)	5.4 (5.2)
Disease duration (years)	6.8 (6.2)

conomic status.² It is now recognized that a more comprehensive evaluation of this disease also requires the characterization of parameters that patients themselves report, such as health-related quality of life (QOL) as an independent variable.³⁻⁷ This topic has been quite well reported in previous studies on SLE, but this variable has not been used as a predictor for mortality due to this disease. The present study was conducted over a five-year period and evaluates QOL using the 'Medical Outcomes Survey Short Form 36' questionnaire (SF-36) and also sociodemographic and clinical variables, in an attempt to identify predictors of survival for this disease.

Patients and Methods

For this observational cohort study, 63 patients seen at the rheumatology clinic of the university hospital of the Federal University of Paraíba, in the State of Paraíba, northeastern Brazil, in 1999 were included. These patients were diagnosed with SLE, using the classification criteria recommended by the American College of Rheumatology (ACR).⁸

In accordance with the protocol adopted in the present study, each patient was investigated with respect to age, duration of disease, ethnicity, gender, income, length of schooling, clinical manifestations, activity, as assessed by the systemic lupus erythematosus activity index (SLEDAI 2K)⁹, irreversible damage, as assessed by the Systemic Lupus International Collaborative Clinics/ACR damage index (SLICC/ACR-DI)¹⁰, and health-related QOL, as assessed by Brazilian validated version of the SF-36.¹¹

In 2005 these patients were again recruited. Patients who did not attend our call were invited through their relatives, by letter or phone call. Their

medical files were also reviewed. Six patients had died and four had abandoned follow-up. The patients' survival was calculated as the period from the date of baseline evaluation to their death.

Statistical analysis

Pearson's chi-square method was used to analyze associations between deaths due to SLE and the sociodemographic variables, ACR criteria, SLEDAI 2K, and SLICC/ACR-DI. The means for deaths due to SLE and for patients who did not die were compared and analyzed with regard to the SF-36 domains, using the Student t and Mann-Whitney tests. All statistical tests were performed using a significance level of 5% ($p < 0.05$).

The survival curve was analyzed using the Kaplan-Meier method, with a 95% confidence interval, over the time period from June 1999 to December 2005.

Results

The patient assessments carried out in 1999 resulted in a cross-sectional descriptive study of a population in northeastern Brazil, and these patients' demographic and clinic characteristics are presented in Table I. At the second assessment, in 2005, four patients were lost for follow-up, because they had changed residency. Six patients had died, two from generalized infection after the use of immunosuppressors for SLE activity control, two from renal complications of SLE and two from nervous system complications of SLE.

On the survival curve in Figure 1 it can be seen that 89% of the patients survived for more than 79 months, e.g. 6.5 years, with a mean Kaplan-Meier survival of 73 months (95% confidence interval from 69 to 77 months). The mean SLEDAI 2K score was 2.5 for the 63 patients originally examined, and ten patients presented very active disease (SLEDAI 2K > 8) at the first assessment. There was no difference between deceased and survivors ($p = 0.41$). Twenty patients presented irreversible damage, with SLICC/ACR-DI scores ranging from 1 to 5 (mean of 1.5). The damage observed in these 20 patients and the respective numbers of patients affected were: renal (three), ocular (four), neurological (five), pulmonary (three), cardiovascular (two), peripheral cardiovascular (three), and

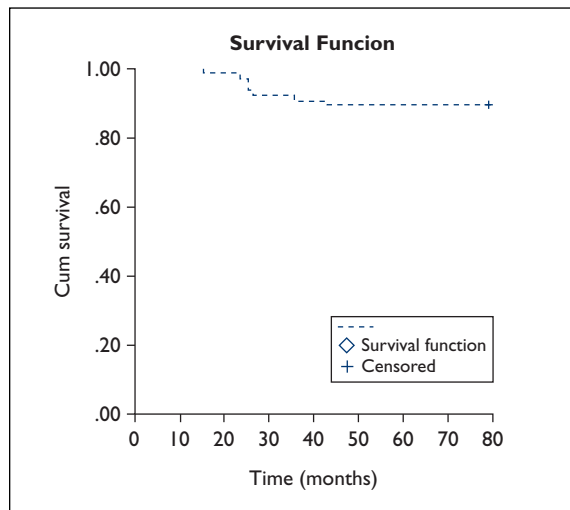


Figure 1. Kaplan-Meier estimated survival curve for 63 patients with SLE.

chronic alopecia and tissue loss in the face (one). Three of these 20 patients presented damage at more than one organ system. The patients who died had renal, neuropsychiatric, pulmonary and cutaneous damage and yielded higher mean SLICC/ACR-DI scores than survivors at baseline measurement ($p=0.07$).

Mean disease duration among the patients who died was shorter, but without statistical significance at the nonparametric tests (Table II).

With regard to health-related QOL, the mean scores in the SF-36 domains are shown in Table II. A low level of QOL was observed for the study population at the first assessment and the six patients who died presented the worst QOL scores, in general (Figure 2). They presented significant differences regarding scores in Role-emotional ($p<0.01$), general health ($p=0.05$) and Role-physical ($p=0.03$) domains and had worse mental-health summary component scores ($p<0.001$) in comparison with the survivors (Table II).

Discussion

In our previous study, we reported that SLE patients in northeastern Brazil presented lower QOL than did the general population.¹² However, no relationship with patients' activities or any other clinical aspect of the disease was established in that study, although there was a significant correlation with disease duration and chronic damage, which yielded worse QOL scores.¹² In the present study, the same patients were reevaluated five years later

Table II. Means and standard deviations (SD) of patients' characteristics and p-values from the Student t and Mann-Whitney tests at second evaluation.

Characteristics	Mean (SD)			Student t test p-value	Mann-Whitney p-value
	All patients n=63	Patients who survived n=53	Patients who died n=6		
Disease duration	6.8 (6.2)	6.9 (7.0)	4.0 (1.4)	0.01	0.61
SLEDAI 2K ^a	2.5 (2.9)	2.6 (3.1)	1.4 (1.9)	0.31	0.41
SLICC/ACR-DI ^b	1.5 (4)	1.0 (2)	2.5 (2)	0.05	0.07
PF ^c	59 (27)	59 (28)	60 (20)	0.94	0.91
RP ^d	60 (38)	64 (36)	29 (42)	0.02	0.03
BP ^e	61 (25)	63 (24)	50 (32)	0.22	0.26
GH ^f	59 (21)	60 (21)	45 (13)	0.02	0.05
VI ^g	61 (23)	62 (24)	49 (19)	0.14	0.10
SF ^h	67 (27)	69 (27)	50 (18)	0.03	0.06
RE ⁱ	59 (37)	64 (35)	19 (18)	< 0.01	< 0.01
MH ^j	66 (25)	68 (25)	51 (19)	0.06	0.049
PHS ^k	41.4	41.9	39.6	0.53	0.48
MHS ^l	48.4	46.8	35.6	0.001	0.001

^aSLEDAI 2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, ^bSLICC/ACR-DI: Damage Index, ^cPF: Physical function, ^dRP: Role-physical, ^eBP: Bodily pain, ^fGH: General health, ^gVI -Vitality, ^hSF: Social function, ⁱRE: Role-emotional, ^jMH: Mental health, ^kPHS: Physical health summary, ^lMHS: Mental health summary.

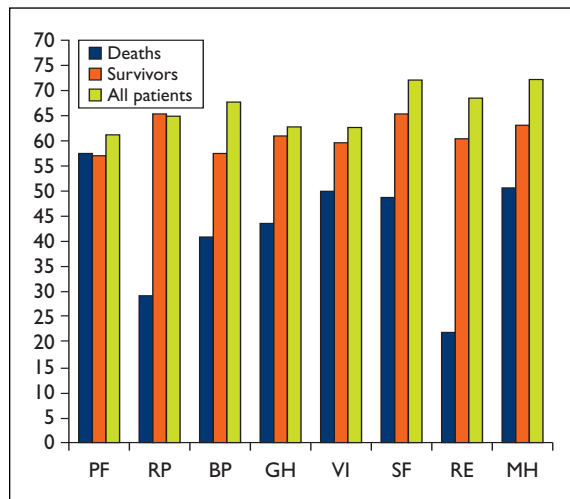


Figure 2. Mean quality-of-life characteristics among SLE patients.

PF: Physical function, RP: Role-physical, BP: Bodily pain, GH: General health, VI: Vitality, SF: Social function, RE: Role-emotional, MH: Mental health.

and, for the first time, we were able to show that the emotional aspects of patients' QOL are related to survival at 5 years. This was mainly with regard to limitations due to emotional aspects of QOL (Role Emotion domain of SF-36), and there was a significant difference between deceased and survivors ($p < 0.01$). This observation confirms that this parameter is an important predictor that should be evaluated in cases of this disease, since the survivors we reexamined did not show any difference between the assessments in 1999 and 2005.

We acknowledge the fact that this was not necessarily a representative, significant sample of all patients with SLE. Nonetheless, the number of patients involved was representative of the daily attendance at our rheumatology clinic over a one-year period.

The main gain from the present work was the evaluation of health-related QOL issues among patients with worse evolution who died. This was achieved by reevaluating the survivors, who generally presented the same best QOL indices, same disease-related damage scores (SLICC/ACR-DI) and low SLEDAI scores, possibly reflecting a stable disease overtime. Therefore, these variables had discriminatory value for comparing survivors and deceased.

Similar studies have been carried out in relation to cancer,^{13,14} hypertension,¹⁵ cardiac insufficien-

cy,¹⁶ acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)¹⁷ and the elderly.¹⁸ In these studies, the authors clearly reported that patients who yielded worse scores in health-related QOL questionnaires had worse prognosis and higher mortality. Efficace et al. (2006)¹⁹ reported that in metastatic colorectal cancer cases, a 10-point gain in score of the social function QOL domain of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QOL Questionnaire – Core -30, would decrease the risk of death by 9%. Jacobson et al. (2003)¹⁷ reported that, for patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), in the physical condition domain of QOL questionnaire specific for patient with AIDS, each one-point gain from the baseline score would reduce the chance of death by 4% and the risks of cytomegalovirus infection and treatment dropout by 2%.¹⁶ Using the SF-36 questionnaire in an investigation on rheumatic diseases, Singh et al. (2005)²⁰ reported that 18,464 veterans with rheumatoid arthritis yielded lower scores in the physical condition QOL domain and that this increased their chance of hospitalization and death.

There have not been any reports in this respect from SLE patients. However, there are many important studies dealing with health-related QOL issues, in which the presence of comorbidities and damage were important predictors of mortality.²¹ SF-36 has also been used as a predictor of depression among such patients.¹⁸

In summary, this study presented a health-related QOL evaluation of SLE patients and, in particular, it was found that the emotional aspects of QOL might provide a means of assessing patients' prognosis and survival. However, further studies with longer observation periods and larger numbers of patients would be highly recommendable.

Correspondence to

Eutilia Andrade Medeiros Freire
Avenida Cabo Branco 3524/501 B
Cabo Branco, João Pessoa – Paraíba
Brazil
CEP: 58045-010
Tel: 55 8399836101
E-mail address: eutilia@terra.com.br

References

1. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:147-156
2. Alarcon GS. Is rheumatoid arthritis in African descendants from North and South America the same?

- Semin Arthritis Rheum 2001;31:143-145
3. Panopalis P, Petri M, Manzi S et al. The systemic lupus erythematosus tri-nation study: longitudinal changes in physical and mental well-being. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:751-755
 4. Fortin P R, Abrahamowicz M, Neville C et al. Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus* 1998;7:101-107
 5. Gilboe IM, Kvien TK, Husby G. Disease course in systemic lupus erythematosus: changes in health status, disease activity, and organ damage after 2 years. *J Rheumatol* 2001;28:266-274
 6. Jolly M, Utset TO. Can disease specific measures for systemic lupus erythematosus predict patients' health related quality of life? *Lupus* 2004;13:924-926
 7. Stoll T, Kauer Y, Büchi S, Klaghofer R, Sensky T, Villiger PM. Prediction of depression in systemic lupus erythematosus patients using SF-36 Mental Health scores. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:695-698
 8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277
 9. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-291
 10. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol* 2000;27:373-376
 11. Ciconelli R, Ferraz M et al. Tradução par a lingua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39:143-150
 12. Freire EA, Maia IO, Nepomuceno JC, Ciconelli RM . Damage index assessment and quality of life in systemic lupus erythematosus patients (with long-term disease) in Northeastern Brazil. *Clin Rheumatol* 2007;26:423-428
 13. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1351-1357
 14. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer-pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004;22:2395-2403.
 15. Ried LD, Tueth MJ, Taylor MD, Sauer BC, Lopez LM, Pepine CJ. Depressive symptoms in coronary artery disease patients after hypertension treatment. *Ann Pharmacother* 2006;40:597-604
 16. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Pascual CR et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:1274-1279
 17. Jacobson DL, Wu AW, Feinberg J et al. Health-related quality of life predicts survival, cytomegalovirus disease, and study retention in clinical trial participants with advanced HIV disease. *J Clin Epidemiol* 2003;56:874-879
 18. Dorr DA, Jones SS, Burns L. Use of health-related, quality-of-life metrics to predict mortality and hospitalizations in community-dwelling seniors. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:667-673
 19. Efficace F, Bottomley A, Coens C et al. Does a patient's self-reported health-related quality of life predict survival beyond key biomedical data in advanced colorectal cancer? *Eur J Cancer* 2006;42:42-49
 20. Singh JA, Nelson DB, Fink HA et al. Health-related quality of life predicts future health care utilization and mortality in veterans with self-reported physician-diagnosed arthritis: the veterans arthritis quality of life study. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:755-765
 21. Ward M M, Pajevic S, J Dreyfuss et al. Short-term prediction of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: classification of outcomes using random forests. *Arthritis Rheum* 2006;55:74-80.

2nd World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. Psoriasis – Skin and Beyond

Estocolmo, Suécia
24-28 de Junho de 2009

APLICABILIDADE DA SIALOMETRIA E INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DE QUEIXAS SECAS NUMA CONSULTA DE SÍNDROMA DE SJÖGREN

Filipe Barcelos,* José Vaz Patto,* Manuela Parente,* Dina Medeiros,* Miguel Sousa,** Rui Figueiredo,** Cláudia Miguel,** Ana Teixeira*

Resumo

Objectivos: Avaliar a aplicabilidade e utilidade da sialometria não-estimulada e de instrumentos de avaliação de queixas secas no âmbito de uma consulta de Síndrome de Sjögren.

Material e Métodos: Realizou-se sialometria não-estimulada a 45 doentes consecutivos com Síndrome de Sjögren primário (SSP) e a 21 indivíduos saudáveis assintomáticos do mesmo sexo e idade, comparando-se os resultados obtidos. Foi realizado teste de Schirmer e foram aplicadas escalas de avaliação de queixas secas aos doentes com SSP. Os resultados das escalas «Xerostomia Inventory» (XI), «Oral Health Impact Profile-short form» (OHIP) e «Ocular Surface Disease Index» (OSDI) foram correlacionados com a sialometria e com o teste de Schirmer (teste de Mann-Whitney e correlação de Spearman, $p < 0,05$).

Resultados: O fluxo salivar nos doentes com SSP foi significativamente inferior ao dos controlos ($0,08 \pm 0,01$ ml/min *versus* $0,38 \pm 0,25$ ml/min, $p = 0,000$), diminuindo com a idade. Não se encontrou correlação entre a sialometria e o teste de Schirmer. A pontuação do questionário OHIP (média de 26,8 pontos, variando de 2 a 43 para um máximo de 56 pontos) não se correlacionou com a sialometria nem com o teste de Schirmer, mas demonstrou uma forte associação com as escalas XI ($p < 0,0005$) e OSDI ($p < 0,0005$). O questionário XI (média de 28,4 pontos, variando entre 11 e 41 para um máximo de 44 pontos) correlacionou-se com a sialometria ($p = 0,018$), com o questionário OHIP ($p < 0,0005$) e com a escala OSDI ($p = 0,004$), apesar de não se correlacionar com o teste de Schirmer. A pontuação OSDI (média de 56,5 pontos, variando entre 7 e 90 para um máximo de 100 pontos) não

se correlacionou com o teste de Schirmer, nem com a sialometria, mas demonstrou associação às escalas XI ($p = 0,004$) e OHIP ($p < 0,0005$).

Conclusões: A sialometria não-estimulada pode confirmar a hipofunção salivar de um modo rápido e barato, permitindo distinguir entre adultos saudáveis e indivíduos com hipossalivação. A disponibilidade imediata de um teste funcional salivar numa consulta especializada de Síndrome de Sjögren, paralelamente ao teste ocular de Schirmer, constitui uma mais-valia na triagem e classificação do SSP ou síndrome seca. As escalas de impacto das queixas secas demonstraram concordância mútua, sendo instrumentos de aplicação simples que, ao avaliar a repercussão da doença ao longo do tempo, poderão constituir valiosos auxiliares de consulta.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; Xerostomia; Sialometria; Questionário; Avaliação.

Abstract

Objectives: To evaluate the applicability and utility of unstimulated sialometry and instruments of evaluation of sicca complaints in a Sjögren's syndrome outpatient clinic.

Material and Methods: We performed unstimulated sialometry to 45 consecutive Primary Sjögren's Syndrome patients (PSS) and 21 healthy asymptomatic individuals age and sex-matched. PSS patients were further evaluated with Schirmer's test. We applied 3 published questionnaires to PSS patients: «Xerostomia Inventory» (XI), «Oral Health Impact Profile-short form» (OHIP) and «Ocular Surface Disease Index» (OSDI), and correlated the results with sialometry and Schirmer's test. Statistical analysis was performed with SPSS (Mann-Whitney *U*-test and Spearman's correlation).

Results: Salivary flux was significantly lower in PSS

*Reumatologista, Instituto Português de Reumatologia, Lisboa

**Interno de Reumatologia, Instituto Português de Reumatologia, Lisboa

patients, as compared to controls (0.08 ± 0.01 ml/min versus 0.38 ± 0.25 ml/min, $p=0.000$), and decreased with age. Sialometry didn't correlate with Schirmer's test. OHIP scores (mean 26.8 points, ranging from 2 to 43 for a maximum of 56 points) didn't correlate with sialometry neither with Schirmer's test, but showed an association with the XI ($p<0.0005$) and OSDI ($p<0.0005$) tests. The XI questionnaire (mean 28.4 points, ranging from 11 to 41 for a maximum of 44 points) correlated with sialometry ($p=0.018$), with the OHIP questionnaire ($p<0.0005$) and with the OSDI scale ($p=0.004$), although it didn't correlate with Schirmer's test. OSDI scores (mean 56.5 points, ranging from 7 to 90 for a maximum of 100 points) didn't correlate with Schirmer's test neither with sialometry, but associated with the XI ($p=0.004$) and OHIP ($p<0.0005$) scales.

Conclusions: Unstimulated sialometry is useful in the evaluation of patients suspected of suffering from Sjögren's syndrome, since it can confirm salivary hypofunction in a quick and cheap manner, allowing to differentiate between healthy individuals and patients. In a specialized clinic, the immediate availability of a salivary functional test is important in the classification of PSS or sicca syndrome. The xerostomia and xerophthalmia impact scales were mutually concordant, and since they evaluate the effects of the disease through time, could be helpful in our daily consultation.

Keywords: Sjögren's Syndrome; Xerostomy; Sialometry; Questionnaire; Evaluation.

Introdução

O Síndrome de Sjögren Primário (SSP) é uma doença reumática sistémica de natureza auto-imune caracterizada por infiltração linfocitária e lesão das glândulas exócrinas, da qual resulta hipofunção glandular e consequentemente queixas secas, sobretudo xerostomia e xerofthalmia, mas também secura da pele, vagina e vias respiratórias.¹

De acordo com os critérios de classificação do «*American-European Consensus Group*»,² de 2002, é necessária a presença de 4 entre 6 critérios, sendo obrigatória a presença de biopsia positiva ou anticorpos anti-SSA ou anti-SSB. Vários testes têm sido propostos para avaliar o envolvimento lacrimal e salivar no SSP, e embora tenham um desempenho adequado quando comparando doentes com SSP e controlos,^{3,4} o seu valor preditivo na po-

pulação geral é fraco.⁵ Além disso, a distinção entre doentes com SS, doentes com outras patologias das glândulas salivares ou xerostomia induzida por fármacos não é possível com testes de rotina, como a sialometria.⁶ A sialometria consiste na medição do fluxo glandular salivar, que pode ser realizada em condições basais (sialometria não-estimulada) ou após estimulação (habitualmente com ácido cítrico), e quantificar a saliva total ou o fluxo de cada glândula salivar *major*. Estão descritos vários métodos de recolha da saliva,⁷ mas o mais prático é o da «salivação» sem estimulação, que consiste na simples expulsão da saliva acumulada no pavimento bucal para um recipiente colector.⁸ Existem variações significativas entre os vários métodos quanto ao tempo de recolha na sialometria não-estimulada, mas existe consenso quanto à definição de fluxo salivar diminuído, o qual consiste em débito inferior a 0,1 ml/min.⁹

Tendo em conta que uma das principais dificuldades na relação médico-doente é a diferente valorização das queixas, é importante a existência de instrumentos que permitam avaliar o grau de impacto ou morbidade causada por cada sintoma. Isto permitir-nos-á identificar e satisfazer necessidades terapêuticas específicas numa base individual, com consequente melhoria no estado geral de saúde e qualidade de vida. No que respeita à avaliação das queixas subjectivas de disfunção glandular, existem vários questionários disponíveis, que avaliam quer o componente oral,^{10,11} quer o lacrimal,^{12,13} ou ambos.¹⁴ Em língua Portuguesa apenas existe um questionário validado, a versão Brasileira do «Oral Health Impact Profile-short form» (OHIP).¹⁵

Com este trabalho pretendemos avaliar a utilidade e aplicabilidade da sialometria e de instrumentos de avaliação de queixas secas, com vista à sua futura inclusão na consulta de Síndrome de Sjögren. Deste modo estabelecemos dois objectivos: em primeiro lugar, avaliar o desempenho da sialometria na objectivação da hipossalivação, comparando doentes com SSP e indivíduos saudáveis sem queixas secas; e, em segundo lugar, através da aplicação de escalas, avaliar o impacto da xerostomia e xerofthalmia e a sua correlação com os testes funcionais salivares (sialometria) e lacrimais (teste de Schirmer).

Material e Métodos

No Instituto Português de Reumatologia realiza-se

semanalmente uma consulta vocacionada para o Síndrome de Sjögren/Síndrome seco, onde são acompanhados doentes com diagnóstico de Síndrome de Sjögren Primário ou Secundário, bem como doentes com queixas secas orais ou oculares ainda sem critérios de SS (ou no contexto de doenças mimetizantes, como a Sarcoidose e a Hepatite C). Todos os doentes com SSP avaliados cumpriram os critérios do «*American-European Consensus Group*»,² e foram seleccionados consecutivamente a partir da consulta, sendo agendada uma visita para realização da avaliação. Durante a avaliação recolheram-se dados sobre a função glandular salivar, teste de Schirmer e queixas subjectivas. Dados relativos aos aspectos clínicos e laboratoriais da doença foram recolhidos a partir dos processos clínicos individuais. Foi formado um grupo controlo constituído por indivíduos sem doença reumática inflamatória e sem queixas secas, emparelhado por sexo e idade, a quem se realizou sialometria.

Testes Glandulares Salivares

Foi realizada sialometria pelo método de salivacção, sem estimulação, sendo o tempo de colheita de 10 minutos. Os doentes foram instruídos a não comer, beber ou fumar nos 90 minutos anteriores ao teste. Todas as recolhas foram efectuadas numa altura fixa do dia (neste estudo entre as 14 e as 16 horas), de modo a minimizar flutuações da função salivar relacionadas com o ritmo circadiano. Além disso, foi solicitada a suspensão de substitutos salivares, secretagogos ou pilocarpina pelo menos 6 horas antes da colheita. Os resultados foram expressos em ml/min, e consideraram-se anormais fluxos salivares inferiores a 0,10 ml/min.

Teste de Schirmer

O teste de Schirmer foi realizado com uma tira de papel absorvente com 0,5 × 30 mm, colocada na margem palpebral inferior. Os doentes foram instruídos a não utilizar substitutos lacrimais ou pilocarpina nas 6 horas anteriores ao teste. A medição da quantidade de papel molhada foi realizada após 5 minutos, e valores inferiores a 5 mm foram considerados anormais.

Queixas subjectivas

As queixas dos doentes foram avaliadas utilizando 3 questionários publicados na literatura internacional – o «Xerostomia Inventory» (XI),¹⁰ o «Oral Health Impact Profile-short form» (OHIP)¹¹ e o «Ocular Surface Disease Index» (OSDI).¹³ O ques-

tionário XI consiste em 11 questões relativas às queixas do último ano, pontuadas de 0 (nunca) a 4 (sempre), sendo o resultado obtido pelo somatório da pontuação de todas as questões, variando entre 0 e 44. O questionário OSDI consiste em 12 questões referentes ao impacto da xerofthalmia em diversas actividades na última semana, pontuadas de 0 (nunca) a 4 (sempre), sendo o resultado expresso de 0 a 100, após a aplicação de uma fórmula de conversão ao somatório da pontuação das 12 questões. Para utilização neste estudo, estes dois questionários foram traduzidos por um indivíduo bilingue cuja língua materna era o Português. O questionário OHIP foi utilizado na sua versão em português do Brasil,¹⁵ após ligeiras alterações ao vocabulário, e consiste em 14 questões relativas às limitações sentidas, no mês anterior, devido a problemas na boca, dentes ou próteses, sendo pontuado de 0 (nunca) a 4 (sempre), variando de 0 a 56. Em cada um dos questionários, valores mais elevados traduzem maior impacto das queixas secas.

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada com o SPSS, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA). Foram utilizados os testes de Mann-Whitney e a Correlação de Spearman, com um nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

População

Foram avaliados 45 doentes com SSP e 21 controlos. Todos os indivíduos com SSP eram do sexo feminino, tal como os do grupo controlo. Deste modo, a idade média dos doentes e controlos foi igualmente semelhante ($55,4 \pm 12,6$ anos *versus* $55,1 \pm 12,2$ anos, respectivamente). Os doentes com SSP apresentavam uma evolução média da doença de 10,5 anos com desvio padrão (DP) de 8,1 anos (variando entre 1 e 38 anos). Todos os doentes referiam queixas de xerostomia, e 96,6% (43 doentes) referiam xerofthalmia. As principais características clínicas e laboratoriais encontram-se resumidas na Tabela I.

Sialometria

O fluxo salivar foi anormal em 71,1% dos doentes com SSP, enquanto que no grupo controlo apenas em um indivíduo (4,8%) este se encontrava diminuído. Em valores absolutos, no grupo de doentes

Tabela I. Características clínicas e laboratoriais da população com SSP

Manifestações	n	Percentagem
Artralgias	39/41	95,1%
Artrite	7/41	17,1%
Envolvimento Sistema Nervoso		
Central	2/41	4,9%
Periférico	4/39	10,3%
Envolvimento Gastro-Intestinal	5/39	12,8%
Envolvimento Cutâneo	14/41	34,1%
Envolvimento Cardio-Pulmonar	3/39	7,7%
Envolvimento Renal	3/41	7,3%
Linfoma	0/41	0%
Vasculite	3/41	7,3%
Fenómeno de Raynaud	17/43	39,5%
Tumefacção parótidas	13/44	29,5%
Anti-SSA	27/38	71,1%
Anti-SSB	19/38	50,0%
Hipergamaglobulinémia	20/37	54,1%
Crioglobulinas	4/26	15,4%
Factores Complemento baixos	9/35	25,7%

com SSP a média de fluxo foi de 0,08 ml/min, variando de 0,00 a 0,45 ml/min, sendo a mediana de 0,06 ml/min e DP de 0,09 ml/min. Nos controlos, o valor médio foi de 0,38 ml/min com mediana de 0,30 e DP de 0,25 ml/min, variando de 0,08 a 0,95 ml/min. O fluxo salivar nos doentes com SSP foi significativamente inferior ao dos controlos, sendo $p < 0,0005$. Verificou-se uma correlação inversa entre o resultado da sialometria e o tempo de evolução da doença ($p = 0,003$) após correcção para a idade (Tabela II).

Teste de Schirmer

O teste de Schirmer foi realizado em 43 doentes, sendo anormal (< 5 mm) em 19 indivíduos (44,2%). O valor médio foi de 7,8 mm (DP de 6,0 mm), va-

riando entre 0 e 20 mm. Não se encontrou correlação entre o teste de Schirmer e o fluxo salivar por sialometria ($p = 0,182$). Verificou-se uma associação inversa próxima da significância entre o teste de Schirmer e o tempo de evolução da doença ($p = 0,085$), mas que já não se verificou após correcção para a idade.

Queixas Subjectivas

A Tabela III resume os resultados obtidos nos 3 questionários aplicados, expressos em média, DP, mínimo e máximo.

A pontuação média do questionário OHIP foi de 26,8 (DP de 10,7), com valores entre 2 e 43. A distribuição dos 45 doentes é apresentada na Tabela IV, considerando a escala dividida em 4 quartis.

A pontuação do questionário OHIP não se correlacionou com o fluxo salivar, conforme determinado pela sialometria, mas demonstrou uma forte associação com a escala XI ($p < 0,0005$). Apesar de não se correlacionar com o teste de Schirmer, a escala OHIP demonstrou, no entanto, uma associação à escala de impacto da xeroftalmia - OSDI ($p < 0,0005$).

Em relação ao questionário XI, cuja pontuação vai de 0 a 44, o valor médio obtido foi de 28,4 (DP de 9,0), com valores entre 11 e 41. Considerando a escala dividida em 4 quartis, a distribuição dos 45 doentes é apresentada na Tabela V.

O questionário XI, correlacionou-se com o questionário OHIP ($p < 0,0005$), mas demonstrou, além disso, uma correlação negativa com a sialometria ($p = 0,018$) não verificada com o OHIP. Tal como a anterior, a escala XI correlacionou-se com a escala OSDI ($p = 0,004$), apesar de não se correlacionar com o teste de Schirmer.

A pontuação média do questionário OSDI foi de 56,5 (DP de 22,0), com valores entre 7,1 e 90,0. Considerando a escala dividida em 4 quartis, a distribuição dos 44 doentes é apresentada na Tabela VI.

A pontuação OSDI não se correlacionou com o

Tabela II. Sialometria no SSP e controlos

Sialometria	SSP (n= 45)	Controlos (n= 21)	
Fluxo $< 0,10$ ml/min	71,1% (32 indivíduos)	4,8% (1 indivíduo)	
Fluxo médio (ml/min) \pm DP	0,08 \pm 0,09	0,37 \pm 0,25	$p < 0,0005$
Mediana (ml/min)	0,06	0,30	
Mínimo (ml/min)	0,00	0,08	
Máximo (ml/min)	0,45	0,95	

Tabela III. Pontuações dos questionários de avaliação de queixas secas

	OHIP-sf (0-56)	Xerostomia Inventory (0-44)	OSDI (0-100)
Média	26,8	28,4	56,5
DP	10,7	9,0	22,0
Mínimo	2	11	7,1
Máximo	43	41	90,0

Tabela IV. Distribuição das pontuações do questionário OHIP

Quartil (pontuação)	Percentagem (N)
1° (0-14)	8,9% (N=4)
2° (15-28)	37,8% (N=17)
3° (29-42)	46,6% (N=21)
4° (43-56)	6,7% (N=3)

fluxo lacrimal, conforme determinado pelo teste de Schirmer. Apesar de não se correlacionar com a sialometria, a escala OSDI demonstrou, no entanto, uma forte associação às escalas de impacto da xerostomia – XI ($p=0,004$) e OHIP ($p<0,0005$).

Discussão

O principal objectivo deste trabalho foi a aquisição de experiência com métodos simples de avaliação funcional e escalas de avaliação de queixas secas, com vista à sua aplicação numa consulta específica de Síndrome de Sjögren. De facto, esta é uma das doenças reumáticas sistémicas em que a avaliação dos doentes é mais difícil, quer pela ausência de escalas universais de actividade e impacto da doença, quer pela frequente coexistência de outros problemas clínicos que podem condicionar a interpretação dos sinais e sintomas apresentados pelos doentes. As queixas secas têm sido avaliadas em diversos estudos publicados na literatura através de vários questionários, onde se incluem os que utilizámos. Actualmente existe grande interesse no desenvolvimento de instrumentos de avaliação clínica no SSP, tendo sido publicadas escalas de dano e actividade sistémica da doença por dois grupos distintos de investigadores,¹⁶⁻¹⁸ um dos quais recentemente apresentou uma escala de avaliação

Tabela V. Distribuição das pontuações do questionário XI

Quartil (pontuação)	Percentagem (N)
1° (0-11)	4,4% (N=2)
2° (12-22)	20,0% (N=9)
3° (23-33)	46,6% (N=21)
4° (34-44)	28,9% (N=13)

Tabela VI. Distribuição das pontuações do questionário OSDI

Quartil (pontuação)	Percentagem (N)
1° (0-25)	11,4% (N=5)
2° (26-50)	31,8% (N=14)
3° (51-75)	34,1% (N=15)
4° (76-100)	22,7% (N=10)

global.¹⁹ Com vista à elaboração de instrumentos de avaliação que conjuguem os aspectos sistémicos e glandulares da doença numa única escala consensual, foi constituído um grupo de trabalho internacional sob os auspícios da EULAR, para elaboração de uma escala global de avaliação para o SSP, cuja publicação se aguarda.

A sialometria não-estimulada revelou-se um método de aplicação fácil, tendo os doentes apreendido a técnica após uma breve explicação. No entanto, verificámos a ocorrência de algum constrangimento quanto à técnica de recolha utilizada, a salivação, que se ultrapassou com a realização do teste em privacidade, num gabinete isolado. Merece também discussão o tempo de duração da prova, uma vez que nos critérios actuais de SSP a sialometria é considerada com tempo de recolha de 15 minutos, embora na literatura internacional estejam descritas outras durações, até ao mínimo de 5 minutos, para o método de salivação. Com o objectivo de tornar a prova mais rápida e exequível, e considerando como valor de referência a secreção por minuto (0,1 ml/min), adoptámos a duração de 10 minutos. Esta duração, na nossa opinião, é a que mais se adequa à realidade do nosso exercício clínico e ao bem-estar dos doentes, uma vez que nos minutos finais do teste vários doentes referiram sentir-se desconfortáveis por permanecer sem deglutir ou sem realizar estimulação mecânica para lubrificação da boca.

A sialometria mostrou boa capacidade para dis-

tinguir entre doentes com SSP e controlos sem queixas secas. Os nossos resultados apoiam a utilização da sialometria não-estimulada na avaliação de doentes com suspeita de SSP, uma vez que pode confirmar a hipofunção salivar de um modo rápido e barato. Verificou-se, no entanto, que alguns doentes (28,9%) apresentavam fluxos superiores ao valor de referência utilizado (0,1 ml/min), aspecto já referido por outros autores.²⁰ Esta discrepância pode dever-se à influência de outros factores, não avaliáveis pela sialometria não-estimulada, na origem e impacto da xerostomia, como o fluxo glandular individual,²¹ o fluxo após estimulação e as características imuno-químicas da saliva.²² Também não pode ser excluída a flutuação temporal das queixas relacionada com a variação circadiana do fluxo salivar e com a presença de «reserva salivar», sobretudo em doentes com menor tempo de evolução e menor gravidade da doença. Deverão ser utilizados outros exames para avaliação da função glandular salivar, como a cintigrafia, sempre que se verifique discrepância entre os dados objectivos e subjectivos, mas deverão também ser considerados factores confundentes, como a utilização de medicações xerogénicas e presença de doenças endocrino-metabólicas.²³

Como instrumento rápido de avaliação de hipofunção glandular, a sialometria teve um melhor desempenho que o teste de Schirmer, que na nossa avaliação foi positivo em apenas 44,2% dos doentes com xerofalmlia. Este desempenho deve-se em parte a limitações do método, dado que não foi utilizado anestésico ocular, mas também da técnica em si, porque se sabe que outros factores além da quantidade de lágrima intervêm no desenvolvimento da xerofalmlia, como as características imuno-químicas da lágrima e a integridade do filme lacrimal e da superfície da córnea, aspectos não avaliáveis por esta técnica. No entanto, o teste de Schirmer mantém interesse como um teste rápido e simples de avaliação da hipo-lacrimação.

Numa consulta especializada de Síndrome de Sjögren, a disponibilidade imediata de testes funcionais, como a sialometria e o teste ocular de Schirmer, constitui uma mais-valia na triagem e classificação do SSP ou síndrome seco. No entanto, deve ter-se em conta que a evolução do compromisso salivar e lacrimal não segue em paralelo em muitos doentes, podendo resultar na inexistência de critérios suficientes para classificação apenas por estes testes.

Os testes de avaliação das queixas subjectivas e

do impacto da hipofunção glandular foram desenvolvidos para aplicação em estudos e ensaios clínicos. Neste estudo pretendíamos testar a aplicabilidade deste tipo de questionários na prática clínica, utilizando traduções das escalas XI e OSDI e a versão Brasileira do OHIP após ligeira adaptação do vocabulário. Uma vez que não se encontra realizado o processo de adaptação e validação para a língua portuguesa dos questionários XI e do OSDI, não temos qualquer garantia de que as propriedades psicométricas das escalas originais se mantenham. No entanto, a sua utilização permite quantificar vários aspectos da saúde e vida social e familiar que podem ser afectados pela doença, e permite ao mesmo tempo estratificar os doentes de acordo com o grau de disfunção que sentem. Este aspecto é importante na gestão dos recursos de saúde, porque permite identificar indivíduos com maiores necessidades de cuidados, e ao mesmo tempo orientar a intervenção do médico de modo a ir ao encontro de problemas que de outro modo poderiam não ser detectados ou valorizados.

Em relação à escala OHIP, a versão Brasileira demonstrou manter as propriedades psicométricas da versão original de língua inglesa. Para aplicação neste estudo, foi feita uma adaptação gramatical ao português de Portugal, que não alterou o significado das questões. No entanto, devido à diferença esperada entre a população Brasileira estudada e a nossa população, poderá ser aconselhável no futuro a realização de uma adaptação e validação trans-cultural.

Os três testes utilizados resultaram em pontuações elevadas para a maioria dos doentes, como anteriormente referido. Isto significa que a maior parte dos doentes considera ser bastante afectada pelas queixas secas, quer orais, quer oculares. Merece destaque o facto de se ter verificado uma boa concordância entre os três testes utilizados. Apenas o teste XI se correlacionou com a sialometria, mas as limitações da técnica e o facto de não dispormos de versões validadas destas escalas não nos permite estabelecer conclusões sobre esta associação.

Enquanto os testes funcionais têm uma função principalmente de rastreio nas fases iniciais do acompanhamento médico e estão incluídos nos critérios de classificação, as escalas de impacto das queixas secas são instrumentos fundamentais para avaliação da sua repercussão ao longo do tempo. No âmbito da consulta, a sua aplicação deverá ser periódica, em intervalos pré-estabelecidos (por

exemplo, de 6 meses), ou após modificações da terapêutica (por exemplo, após 3 meses). Uma vez que existe concordância entre as três escalas utilizadas e não existem estudos comparativos entre elas, não é possível recomendar uma em detrimento de outras, embora seja aconselhável a avaliação de ambos os componentes, salivar e lacrimal.

A utilização de escalas para avaliação das queixas subjectivas no SSP poderá ser um valioso auxiliar de consulta e permitir-nos melhorar significativamente a qualidade dos cuidados, não só médicos, mas também de áreas complementares como a Nutrição, Odontologia e Psicologia

Correspondência para

Filipe Barcelos
Instituto Português de Reumatologia
Rua da Beneficência, 7
Apartado 13051
1050-051 Lisboa
E-mail: fduartebarcelos@gmail.com

Referências

1. Talal N. Sjögren's syndrome: Historical overview and clinical spectrum of disease. *Rheum Dis Clin N A* 1992;18:507-515.
2. Vitali C, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
3. Vitali C, HM Moutsopoulos, S Bombardieri. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-647.
4. Kalk WW, et al. Oral and ocular manifestations in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2002; 29:924-930.
5. Hay EM, et al. Weak association between subjective symptoms and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis* 1998;57: 20-24.
6. van den Berg I, J Pijpe, A Vissink. Salivary gland parameters and clinical data related to the underlying disorder in patients with persisting xerostomia. *Eur J Oral Sci* 2007;115:97-102.
7. Navadesh M. Methods for collecting saliva. *Ann NY Acad Sci* 1993;694:72-77.
8. Rosas Gómes de Salazar J, et al. Afectación oral, in Síndrome de Sjögren, M. Ramos Casals, Editor. 2003, Masson: Barcelona. 139-155.
9. Vitali C, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinical defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116-121.
10. Thomson W, et al. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health* 1999;16:12-17.
11. Slade G, A Spencer. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health* 1994;11:3-11.
12. Nichols K, G Mitchell, K Zadnik. Performance and repeatability of the NEI-VFQ-25 in patients with dry eye. *Cornea* 2002;21:578-583.
13. Schiffman R, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-621.
14. Bowman S, et al. Validation of the Sicca Symptoms Inventory (SSI) for clinical studies of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:1259-1266.
15. Oliveira B, P Nadanovsky. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005;33:307-314.
16. Vitali C, et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and disease activity index: scoring systems for the assessment of damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum* 2007;56: 2223-2231.
17. Bowman S, et al. The Sjögren's Syndrome Systemic Clinical Activity Index (SCAI)-a systemic disease activity measure for use in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46: 1845-1851.
18. Barry R, et al. The Sjögren's Syndrome Damage Index-a damage index for use in clinical trials and observational studies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1193-1198.
19. Vitali C. Measurement of disease activity and damage in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N A* 2008; 34:963-971.
20. Speight P, A Kaul, R Melson. Measurement of whole unstimulated salivary flow in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992;51:499-502.
21. Pijpe J, et al. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:107-112.
22. Helenius L, et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand* 2005;63:284-293.
23. Atkinson J, A. Wu. Salivary gland dysfunction: causes, symptoms, treatment. *J Am Dent Assoc* 1994;125: 409-416.

NAILFOLD CAPILLAROSCOPY ABNORMALITIES CORRELATE WITH CUTANEOUS AND VISCERAL INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

Lucy T Sato,* Cristiane Kayser,* Luís E C Andrade*

Abstract

Objective: The aim of this study was to correlate quantitative and semiquantitative nailfold capillaroscopy (NFC) parameters with the extent of cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis (SSc) patients.

Methods: The presence of clinical and serological alterations was evaluated retrospectively and correlated with NFC findings (number of capillary loops/mm, vascular deletion score and number of enlarged and giant capillary loops). For evaluation of disease extension five manifestations were analyzed: finger pad lesions, skin involvement, esophageal involvement, interstitial lung disease, and pulmonary hypertension.

Results: There were 105 NFC examinations in 92 patients, 13 of whom were evaluated at two different time points. Patients with diffuse cutaneous SSc had a higher vascular deletion score than patients with limited cutaneous SSc, *sine scleroderma* SSc, and overlap syndrome (1.67 ± 0.91 vs 0.99 ± 0.82 ; $p=0.0005$). Modified Rodnan's skin score correlated positively with capillary deletion, evaluated by the vascular deletion score and the number of capillary loops/mm ($p<0.001$ and $p=0.012$; respectively). Patients with three or more involved tracts presented lower number of capillary loops/mm (8.00 ± 1.69 vs 9.23 ± 1.31 capillary loops/mm; $p=0.025$) and a higher vascular deletion score (1.41 ± 0.95 vs 0.73 ± 0.76 ; $p=0.027$) when compared to patients with less than three affected tracts. Vascular deletion score was significantly higher in patients with anti-Scl-70 antibodies than in patients without anti-Scl-70 antibodies ($p=0.02$).

Conclusions: NFC abnormalities correlated positively with the diffuse form of SSc, the degree of cu-

taneous involvement, the number of affected tracts, and the presence of anti-Scl-70 antibodies.

Keywords: Microcirculation; Nailfold capillaroscopy; Raynaud's phenomenon; Systemic sclerosis.

Resumo

Objetivo: Correlacionar parâmetros quantitativos e semiquantitativos da capilaroscopia perinungueal (CPU) com a extensão do acometimento cutâneo, envolvimento visceral e alterações sorológicas em pacientes com esclerose sistêmica (ES).

Métodos: A presença de alterações clínicas e sorológicas foi avaliada retrospectivamente e correlacionada com os achados capilaroscópicos (número de capilares/mm, *score* de deleção vascular e número de capilares ectasiados e megacapilares). Para avaliação da extensão da doença, cinco manifestações foram analisadas: lesões em polpa digital, acometimento cutâneo, envolvimento esofágico, doença pulmonar intersticial e hipertensão pulmonar.

Resultados: Foram avaliadas 105 CPUs realizadas em 92 pacientes, 13 dos quais foram avaliados em dois tempos diferentes. Pacientes com ES forma cutânea difusa apresentaram maior *score* de deleção vascular do que pacientes com ES forma cutânea limitada, ES *sine scleroderma* SSc e em superposição ($1,67 \pm 0,91$ vs $0,99 \pm 0,82$; $p=0,0005$). O *score* cutâneo de Rodnan modificado se correlacionou positivamente com desvascularização capilar, avaliado pelo *score* de deleção vascular e pelo número de capilares/mm ($p<0,001$, $p=0,012$; respectivamente). Pacientes com três ou mais órgãos acometidos apresentaram menor número de capilares/mm ($8,00 \pm 1,69$ vs $9,23 \pm 1,31$ capilares/mm; $p=0,025$) e maior *score* de deleção vascular ($1,41 \pm 0,95$ vs $0,73 \pm 0,76$; $p=0,027$) em comparação com pacientes com menos de três órgãos acometidos. O *score* de deleção vascular foi significativa-

*Rheumatology Division, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

mente maior nos pacientes com anticorpos anti-Scl-70 quando comparados com pacientes com ausência destes anticorpos ($p=0,02$).

Conclusões: Alterações na CPU se correlacionaram positivamente com a forma cutânea difusa da ES, o grau de acometimento cutâneo, o número de órgãos envolvidos e a presença de anticorpos anti-Scl-70.

Palavras-Chave: Microcirculação; Capilaroscopia Periungueal; Fenômeno de Raynaud; Esclerose Sistêmica.

Introduction

Systemic Sclerosis (SSc) is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology characterized by vascular alterations and tissue fibrosis of multiple organs. It affects mostly the skin, musculoskeletal system, heart, kidneys, lungs and gastrointestinal tract.¹ Vascular structural alterations and lesions are detected early and seem to play an important role in SSc pathogenesis. Dysfunction of vascular tone control, endothelial activation/lesion, and myointimal cell proliferation of small blood vessels and capillaries result in progressive reduction of vessel lumen, decreased blood flow, and a state of chronic hypoxia.^{2,3} In the periphery, microvascular damage is characterized by enlargement and distortion of capillary loops, micro-haemorrhages and progressive devascularization.^{4,5}

Peripheral microangiopathy can be easily recognized by widefield nailfold capillaroscopy (NFC), a noninvasive and safe method, that is well established in the investigation of patients with Raynaud's phenomenon and SSc.^{5,6} Patients with SSc exhibit a typical pattern at NFC, designated "SD pattern" by Maricq et al., and characterized by enlargement of capillary loops, loss of capillaries, disruption of the orderly appearance of the capillary bed and distortion of capillaries.⁷ Maricq et al., defined also two major nailfold capillary patterns, namely the "active" (extensive loss of capillaries and minimal capillary enlargement) and the "slow" (capillary enlargement and/or extremely enlarged capillaries with no or minimal capillary loss) pattern.⁵ Recently, Cutolo et al., have reclassified the scleroderma microangiopathy into 3 different patterns: "early", "active" and "late" pattern.⁸ The early pattern is characterized by few enlarged/giant capillaries, few hemorrhages, relatively well-preserved capillary

distribution and no evident loss of capillaries; in the "active" pattern there are frequent giant capillaries and hemorrhages, moderate loss of capillaries, mild disorganization of the capillary architecture, absence or mild ramified capillaries, and presence of edema; the "late" pattern is characterized by irregular enlargement of the capillaries, few or no giant capillaries and hemorrhages, severe loss of capillaries with extensive avascular areas, disorganization of the normal capillary array, and presence of ramified/bushy capillaries.⁸ The SD pattern has been observed in 84-97% of SSc patients but is not strictly limited to patients with SSc and can also be found in dermatomyositis, mixed connective tissue disease, and overlap syndromes with SSc.^{4,5,9,10} Several studies have addressed a possible relationship between NFC alterations and the extent of skin and visceral involvement in SSc.¹¹⁻¹⁵ The apparently controversial findings of some of these studies are possibly due to small and heterogeneous samples of patients and also to heterogeneous methodology in the interpretation of NFC findings.

Our group has previously reported on a reproducible NFC method, comprehending several microangiopathic parameters assessed in quantitative and semiquantitative manner, evaluating all 10 fingers of the hands.⁶ The aim of the present study was to report the morphological alterations in the peripheral microcirculation, evaluated by panoramic nailfold capillaroscopy (NFC) using the method proposed by Andrade et al.,⁶ and to correlate these microvascular abnormalities with cutaneous and visceral involvement, in a large sample of patients with SSc.

Patients and Methods

Patients

This was a retrospective study which included all SSc patients seen in a two-year interval (2003-2004) at the Scleroderma Spectrum Outpatient Clinic at Federal University of São Paulo (UNIFESP) Medical School Hospital. All patients with at least one NFC exam performed in the last 15 years were included in the study. SSc diagnosis was based on the American College of Rheumatology (ACR) criteria.¹⁶ Disease subtype was classified as follows: diffuse cutaneous SSc (skin thickening on the trunk, face, in addition to proximal and distal extremities), limited cutaneous SSc (skin thickening localized to the face and neck, and distal to the elbows

and knees), *sine* scleroderma SSc, and in overlap syndromes.^{17,18} For further clinical, serological and capillaroscopic analysis patients were divided into two groups: diffuse SSc and non-diffuse SSc. The latter category comprised patients with limited cutaneous SSc, *sine* scleroderma SSc and patients with overlap syndromes.

Nailfold capillaroscopy

All NFCs were performed in a stereomicroscope (Olympus - SZ40) under 10-20 x magnification according to the protocol proposed by Andrade et al.⁶ All the ten digits of the hands were examined, except when prevented by extremely poor visibility or amputation. The following parameters were analyzed: (1) number of capillary loops/mm, (2) vascular deletion score, (3) number of enlarged loops (about four times the normal afferent, transition, and efferent limbs width), and (4) number of giant capillary loops (10 or more times the normal width of capillary limbs). Enlarged and giant loops were counted together. The vascular deletion score was assessed according to Lee's method,¹⁹ in which a deletion area is defined as the absence of two or more consecutive loops. Each finger was rated from 0 to 3: grade 0 – no deletion area; 1 – one or two discrete deletion areas; 2 – more than two discrete deletion areas; 3 – extensive and confluent deletion areas. For each patient the NFC parameters were calculated as the average obtained in all analyzed digits.

During the 15-year period NFCs were performed by three investigators with similar NFC training. All exams were performed according to the same NFC protocol, and examiners had no information about the patient's clinical condition. Reproducibility of the NFC examination was tested as previously described.⁶

Clinical and laboratory evaluation

All clinical and laboratory data were collected retrospectively from medical charts according to a standardized protocol routinely filled out at each visit to the Scleroderma Spectrum Outpatient Clinic during the period of 1989 to 2004.

The presence and extent of cutaneous involvement was assessed by the modified Rodnan's skin score.²⁰ Finger pad lesions were defined as the presence of active digital ulcerations, digital pitting scars, resorption and/or digital amputations. Esophageal involvement was evaluated by the presence of esophageal dysmotility on barium contrast

roentgenographic study of the upper gastrointestinal tract. The presence of lung interstitial disease was defined by forced vital capacity (FVC) < 75% of the predicted values and/or bibasal interstitial pulmonary infiltrate on chest radiogram and/or high resolution computed tomography (HRCT) showing ground-glass opacities, reticular or honeycombing pattern. Pulmonary hypertension was defined by pulmonary systolic arterial pressure (PSAP) >35mmHg, estimated on Doppler echocardiography. Finally, renal scleroderma crisis was defined by the presence of malignant hypertension and renal failure.

For evaluation of disease extension five manifestations were analyzed: (1) finger pad lesions, (2) presence of skin thickness, (3) presence of esophageal dysmotility on barium study, (4) interstitial lung disease, and (5) presence of pulmonary hypertension. Only patients with available information on these five manifestations were included.

Antinuclear antibodies (ANA) were determined by indirect immunofluorescence using HEp-2 cell as substrate. Anticentromere antibodies were identified by the typical pattern on the indirect immunofluorescence HEp-2 cell assay and anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies were determined by the double immunodiffusion method against rabbit thymus extract.

For all included patients, the clinical-laboratory evaluation was not more than 12 months apart the NFC evaluation. Patients with more than one NFC made more than 12 months apart were handled in two alternative ways. If the NFCs conclusions were different (normal NFC or nonspecific capillary alterations on the first exam and presence of SD pattern on the second, or the contrary), the clinical and laboratorial findings were analyzed at each time and compared to the relevant NFC exam. Alternatively, if the NFCs conclusions were similar in both occasions, only the NFC with closest available clinical-laboratory evaluation was taken into consideration. However, if the interval between NFCs was higher than three years each NFC/clinical/laboratory set was individually analyzed. Patients with no NFC record were excluded from the study.

Statistical analysis

Results are presented as mean and standard deviation. Correlations between NFC, clinical and laboratory parameters were evaluated by Pearson's or Spearman's correlation analysis. Associations

between qualitative parameters were analyzed by the Chi square test. Mann-Whitney's test was used to compare quantitative variables. $p < 0.05$ was considered significant.

Results

One hundred and five NFCs were evaluated in 92 patients, 13 of whom were evaluated at two different moments within a time interval varying from 2.5 to 12 years. The mean age of patients (79 women and 13 men) at each NFC evaluation was 47.4 years (ranging from 19 to 71) and the mean age at disease onset was 40.1 ± 13.9 years (ranging from 11 to 68). Thirty-two patients (35%) had diffuse cutaneous SSc and 60 (65%) had non-diffuse SSc, comprising 42 (45.65%) with limited cutaneous SSc, 8 (8.7%) with SSc *sine* scleroderma, and 10 (10.9%) with SSc in the context of overlap syndrome (one with rheumatoid arthritis, five with

polymyositis and four with systemic lupus erythematosus) and with cutaneous involvement limited to the face and distal extremities. Among the 105 evaluations, 35 were in patients with diffuse cutaneous SSc, and 70 in patients with non-diffuse SSc. The clinical and laboratory characteristics of the patients in each evaluation are depicted in Table I. The duration of RP at time of the NFC evaluation was significantly longer in patients with non-diffuse SSc as compared with those with diffuse cutaneous disease ($p = 0.008$). The mean modified Rodnan's skin score was 20.86 ± 11.64 in patients with diffuse SSc and 6.81 ± 6.45 in patients with non-diffuse SSc.

SD pattern was found in 84% of the NFCs. The mean number of capillary loops/mm was 8.06 ± 1.72 . The mean number of enlarged and giant capillary loops in each digit was 3.38 ± 2.92 capillaries, and the mean vascular deletion score was 1.22 ± 0.91 .

Patients with diffuse cutaneous SSc showed hi-

Table I. Clinical and laboratory characteristics of Systemic Sclerosis (SSc) patients

Clinical and laboratorial characteristics	Diffuse cutaneous SSc (n=35)	Non-diffuse SSc (n=70)	Total of Evaluations (n=105)	P (Diffuse vs Non-diffuse SSc)
Disease duration (years)	5.29 ± 4.10	8.61 ± 7.78	7.37 ± 6.92	P= 0.03
Vascular				
Raynaud's phenomenon (RP)	34/35 (97%)	66/69 (96%)	100/104 (96%)	NS
Duration of RP (years)	4.29 ± 3.40	8.40 ± 8.13	7.06 ± 7.24	P= 0.008
Alterations of digital pad	26/31 (84%)	29/45 (64%)	55/76 (72%)	NS
Skin thickness	33/34 (97%)	58/69 (84%)	91/103 (88%)	NS
Telangiectases	9/24 (37.5%)	28/41 (68%)	37/65 (57%)	P= 0.016
Calcinoses	2/21 (9.5%)	2/22 (9%)	4/43 (9%)	NS
Esophageal involvement				
Disfagia	18/34 (53%)	37/65 (57%)	55/99 (55%)	NS
Esophageal hypomotility	15/26 (58%)	33/50 (66%)	48/76 (63%)	NS
Interstitial lung disease				
FVC < 75%	16/29 (55%)	22/64 (34%)	38/93 (40%)	NS
Bibasilar interstitial pulmonary infiltrate on chest radiogram	8/15 (53%)	17/37 (46%)	25/52 (48%)	NS
HRCT with ground-glass opacities, reticular patterns or honeycombing	15/20 (75%)	21/27 (78%)	36/47 (77%)	NS
Pulmonary hypertension	3/29 (10%)	7/52 (13%)	10/81 (12%)	NS
Renal scleroderma crisis	0/10 (0%)	0/32 (0%)	0/42 (0%)	NS
Antinuclear antibodies	28/34 (82%)	62/69 (90%)	90/103 (87%)	NS
Anticentromere	0/30 (0%)	22/62 (35%)	22/92 (24%)	P<0.0001
Anti-Scl70	6/18 (33%)	4/22 (18%)	10/40 (25%)	NS

FVC: forced vital capacity; HRCT: high resolution computed tomography; NS: not significant .

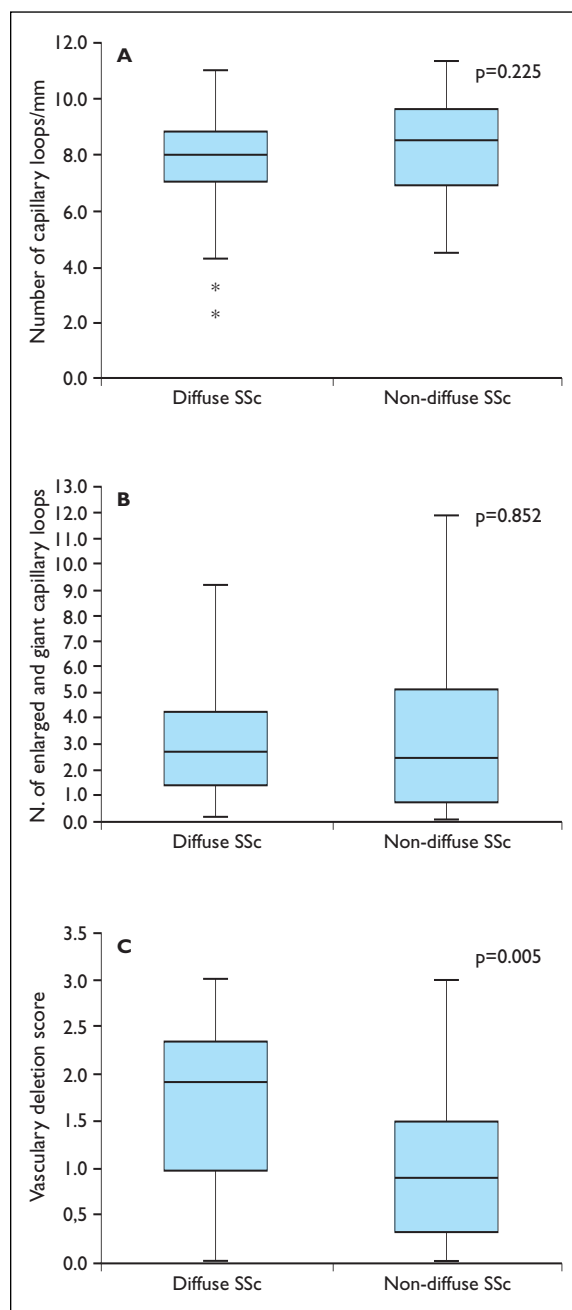


Figure 1. Distribution of the number of capillary loops/mm (a), number of enlarged and giant capillary loops (b) and, vascular deletion score (c) on nailfold capillaroscopy in patients with diffuse systemic sclerosis (SSc) and non-diffuse SSc.

Box-Plot graph: Rectangles depict 50% of the sample; thick horizontal bar corresponds to median; upper and lower horizontal bars represent highest and lowest figures. The symbol (*) represents outliers. N: number.

gher vascular deletion scores than those with non-diffuse disease (1.67 ± 0.91 vs 0.99 ± 0.82 ; $p=0.0005$). In contrast, no statistically significant difference was found between patients with diffuse cutaneous SSc and those with non-diffuse disease concerning the number of capillary loops/mm (7.75 ± 1.80 vs 8.21 ± 1.67 loops/mm; $p=0.225$) and the number of enlarged and giant capillary loops (3.19 ± 2.37 vs 3.46 ± 3.17 ; $p=0.852$) (Figure 1). Modified Rodnan's skin score showed a moderate positive correlation with vascular deletion score ($r=0.52$; $p<0.001$) and a modest negative correlation with the number of capillary loops/mm ($r=-0.26$; $p=0.012$).

Patients with presence of finger pad lesions showed higher vascular deletion scores and decreased number of capillary loops/mm than those with absence of finger pad lesions (1.49 ± 0.90 vs 0.86 ± 0.82 , $p=0.01$; 7.71 ± 1.79 vs 8.64 ± 1.15 , $p=0.03$, respectively) (Table II). Among patients with esophageal dysmotility, we found higher number of enlarged and giant capillary loops than those with absence of esophageal dysmotility (4.28 ± 3.27 vs 2.82 ± 2.42 , $p=0.04$). No difference was detected in the three NFC parameters analyzed between patients with pulmonary hypertension or interstitial lung disease and patients without these manifestations (Table II).

Visceral involvement was studied in 50 patients who had simultaneous records for the five manifestations evaluated. These patients were classified into those presenting up to two involved tracts ($n=10$) and those presenting three or more involved tracts ($n=40$). Patients with three or more involved tracts showed lower number of capillary loops/mm and higher vascular deletion score than patients with less than three involved tracts (8.00 ± 1.69 vs 9.23 ± 1.31 loops/mm; $p=0.025$; and 1.41 ± 0.95 vs 0.73 ± 0.76 ; $p=0.027$, respectively) (Figure 2). There was no difference in the number of enlarged and giant capillary loops between the two groups (3.39 ± 2.94 vs 3.24 ± 2.34 ; $p=0.98$) (Figure 2).

The presence of anti-Scl-70 antibodies was studied in 40 patients at the time of the NFC. The vascular deletion score was significantly higher in patients with anti-Scl-70 antibodies (1.74 ± 0.82) as compared with patients without anti-Scl-70 antibodies (1.11 ± 0.96) ($p=0.02$). No significant difference was found in the number of capillary loops/mm or in the number of enlarged and giant capillary loops between patients with and without anti-Scl-70 antibodies (Table III). No patient with diffuse disease had anti-centromere antibody. Therefore, the

Table II. Nailfold capillaroscopy (NFC) alterations and correlation with finger pad lesions, esophageal dysmotility, pulmonary hypertension and interstitial lung disease

NFC alterations	Finger Pad Lesions				
	Present	n	Absent	n	P
N. of capillary loops/mm	7.71 ± 1.79	55	8.64 ± 1.15	21	0.03
N. of enlarged and giant capillary loops	3.89 ± 2.79	55	2.58 ± 2.18	21	NS
Vascular deletion score	1.49 ± 0.90	55	0.86 ± 0.82	21	0.01
Esophagal Dismotility					
N. of capillary loops/mm	7.80 ± 1.44	48	8.51 ± 1.74	28	NS
N. of enlarged and giant capillary loops	4.28 ± 3.27	48	2.82 ± 2.42	28	0.04
Vascular deletion score	1.30 ± 0.86	48	1.04 ± 0.80	28	NS
Pulmonary Hypertension					
N. of capillary loops/mm	8.93 ± 1.15	10	8.06 ± 1.69	71	NS
N. of enlarged and giant capillary loops	1.82 ± 1.91	10	3.68 ± 2.91	71	NS
Vascular deletion score	1.0 ± 0.82	10	1.31 ± 0.95	71	NS
Interstitial Lung Disease					
N. of capillary loops/mm	8.18 ± 1.69	62	8.01 ± 1.62	38	NS
N. of enlarged and giant capillary loops	3.38 ± 2.99	62	3.97 ± 3.50	38	NS
Vascular deletion score	1.28 ± 0.95	62	1.12 ± 0.84	38	NS

N: number; NS: not significant.

association between anti-centromere antibodies and NFC abnormalities was performed only for the non-diffuse SSc patients. Among patients with non-diffuse disease no significant difference in the three NFC parameters was found between the 22 patients with anti-centromere antibodies and the 40 patients without anti-centromere antibodies (Data not shown).

Discussion

The results herein obtained were derived from a large sample of SSc patients retrospectively analyzed for NFC, clinical and laboratory variables. It represents a retrospective analysis gathering the cumulated 15-year experience using the same NFC protocol in our center.⁶ This NFC protocol has the advantage of gathering well-established quantitative and semiquantitative parameters, such as the number of capillary loops, the vascular deletion score, and the number of enlarged loops analyzed in all 10 fingers of the hands. The present results showed a clear-cut association between the degree of microangiopathic alterations detected by NFC and the extent of cutaneous and visceral involvement of the disease. Among the several nailfold microvascular abnormalities observed in SSc the

parameters related to devascularization (vascular deletion scores and/or number of capillary loops/mm), but not those related to capillary enlargement, were significantly associated with more extensive skin involvement, diffuse cutaneous SSc, presence of finger pad lesions and with a more extensive visceral involvement. In addition, patients with anti-Scl-70 antibodies had also higher vascular deletion scores.

The microangiopathic abnormalities characterized by devascularization and capillary enlargement are specifically observed in SSc and related diseases and tend to occur at early stages of the disease, what has granted a place for NFC in the clinical investigation of SSc and in the differential diagnosis of Raynaud's phenomenon.^{21,22} This is especially relevant for the evaluation of patients at early stages of the disease, in which isolated Raynaud's phenomenon may be the only clinical manifestation. In that way, NFC has been found to be especially helpful in distinguishing primary Raynaud's phenomenon (functional, not related to disease) from secondary Raynaud's phenomenon.²³ In a meta-analysis study, it has been found that among patients with presumed primary Raynaud's phenomenon, a secondary disorder developed in 12% of patients.²⁴ In patients with Raynaud's phenomenon NFC can be very helpful to exclude a se-

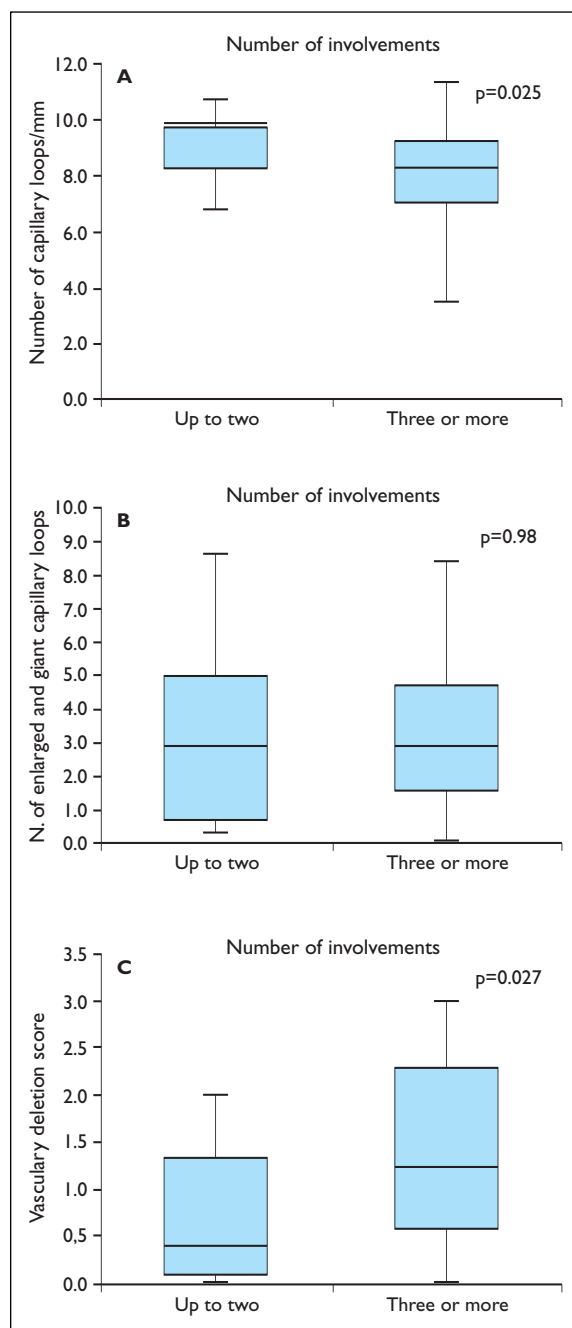


Figure 2. Distribution of patients with up to two involvements or three or more involvements according the number of capillary loops/mm (a), number of enlarged and giant capillary loops (b) and, vascular deletion score (c) on nailfold capillaroscopy.

Box-Plot graph: Rectangles depict 50% of the sample; thick horizontal bar corresponds to median; upper and lower horizontal bars represent highest and lowest figures. N. number.

condary disorder, since it has a high negative predictive value for the development of a connective tissue disease (>90%). On the other hand, its positive predictive value is about 50%, which is higher than any other single screening test.^{23,24} The possibility that the NFC abnormalities might also correlate with the extent of cutaneous and visceral involvement in SSc is intriguing and could have implications for the understanding of the disease pathophysiology and for the clinical assessment of patients.

The results obtained in the present study confirm previous reports on a positive correlation between the degree of abnormalities at NFC and the extent of cutaneous and visceral involvement in SSc.^{11,12,25-27} Maricq et al, in 1976, first studied this issue by analyzing capillary abnormalities in 28 SSc patients, 13 with Raynaud's phenomenon and 3 with dermatomyositis.¹¹ A positive correlation was found between the degree of microvascular abnormalities and the number of affected systems. In another study of the same group, a positive association was founded between the presence of the "active" pattern on NFC and more extensive skin involvement. They also presented a higher frequency of involvement of all organ systems than those with a "slow" pattern.¹² Recently, Ostojic and Damjanov,²⁵ also found more extensive capillary loss in patients with diffuse cutaneous SSc comparing to patients with limited SSc. Also in accordance with our findings, Bredemeier et al.,¹⁵ found a positive correlation between the vascular deletion score in NFC and higher Rodnan's skin score, presence of anti-Scl-70 antibodies, signs of peripheral ischemia, esophageal dysfunction and pulmonary disease. On the other hand, some other studies could not find such association.^{14,28} Heterogeneity in patient selection and NFC methodology may contribute to the lack of association observed in the latter studies.

In our study anti-Scl-70 antibodies were determined only in 40 patients at the time of the analysis due to non-availability of anti-Scl-70 at the institution. Despite this limitation we found higher vascular deletion scores in patients with anti-Scl-70 antibodies in the sera. The latter association supports a possible relationship between disease severity and NFC abnormalities since this autoantibody has been previously demonstrated to be associated with more severe and extensive disease.²⁹

The analysis of the present series of patients disclosed epidemiological features similar to those

Table III. Nailfold capillaroscopy (NFC) alterations and correlation with anti-Scl 70 antibodies

NFC alterations	Anti-Scl 70 antibodies				
	Present	n	Absent	n	P
N. of capillary loops/mm	7.12 ± 1.58	10	8.32 ± 1.87	30	NS
N. of enlarged and giant capillary loops	3.07 ± 1.65	10	2.50 ± 2.43	30	NS
Vascular deletion score	1.74 ± 0.82	10	1.11 ± 0.96	30	P=0.02

N: number; NS: not significant.

registered in the literature in that there was female predominance, disease onset around 40 year old in average, and the predominance of the cutaneous limited disease.^{17,30} As for the distribution of clinical manifestation it is noteworthy that there was no case of renal scleroderma crisis, what may be due to bias of the retrospective study.

It is relevant to point out that the present study represents a retrospective analysis of the cumulative 15-year experience with NFC uniformly performed according to the protocol proposed by Andrade et al.⁶ This protocol uses established quantitative and semi quantitative techniques, allowing the concomitant determination of several parameters that are strongly associated with SSC, such as the number of capillary loops, the number of enlarged loops and the degree of avascular score. It should also be emphasized that conventional NFC is a simple and low cost method, and therefore feasible in any average Rheumatology Division. More recently studies using videocapillaroscopy has been also published with interesting results.^{26,31} However it should be noticed that this is a much more expensive method and is restricted to specialist centers.

Nonetheless, the retrospective design of the study bears some intrinsic limitations. For example, not all patients followed in our hospital had the necessary records for NFC, clinical and laboratory data within a one-year interval and therefore could not be included in the study. In addition only 50 patients could be included for the analysis of correlation of NFC abnormalities and the number of involved tracts, since the other ones did not have the required simultaneous records for the five clinical involvements. On the other hand, this particular retrospective analysis is strengthened by the fact that these patients have been followed by the same standard protocol for clinical, laboratory and NFC evaluation.

Despite these limitations, the results obtained

showed a clear-cut association of the degree of NFC microangiopathy with the extension of the cutaneous and visceral involvement as well as with the presence of anti-Scl-70 antibodies. Therefore, it is appropriate to consider the NFC approach for the evaluation of the extension and severity of SSC. Prospective studies with long follow-up are warranted to investigate a possible role for nailfold capillary microscopy in the prediction of disease extension and severity.

Acknowledgement

Lucy Tiemi Sato was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq). This study was partially supported by Research Funds from the Brazilian Society of Rheumatology. The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

Correspondence to

Luís E. C. Andrade
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),
Rheumatology Division
Rua Botucatu 740, 3º andar
CEP 04023-062, São Paulo, SP, Brazil
E-mail: luis.andrade@unifesp.br

References

1. LeRoy EC. Systemic Sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-694.
2. Campbell PM, LeRoy EC Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum* 1975;4:351-368.
3. Dabich L, Bookstein JJ, Zweifler A et al. Digital arteries in patients with scleroderma. *Arch Intern Med* 1972;130:708-714.
4. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973;16:619-628.
5. Maricq KR, LeRoy EC, D'Angelo WA et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980;23:183-189.
6. Andrade LEC, Gabriel Jr. A, Assad RL et al. Panoramic

- nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:21-31.
7. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981;24:1159-1165.
 8. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3023-3030.
 9. Carpentier P, Franco A, Béani JC et al. Intérêt de la capillaroscopie périunguéale dans le diagnostic précoce de la sclérodémie systémique. *Ann Dermatol Venereol* 1983;110:11-20.
 10. Ganczarzyk ML, Lee P, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1988;31:116-119.
 11. Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma, Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med* 1976;61:862-870.
 12. Chen Ze-Y I, Silver RM, Ainsworth SK et al. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 1984;77:817-822.
 13. Joyal F, Choquette D, Roussin A et al. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients. *Angiology* 1992;43:203-210.
 14. Lovy M, MacCarter D, Steigerwald JC. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985;28:496-501.
 15. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004;31:286-294.
 16. Masi AT, Rodnan GP, Medsger Jr TA et al. Preliminary Criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
 17. Seibold JR. Scleroderma. In: Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. WB Saunders, Philadelphia-USA, 1997:1133-1163.
 18. Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-205.
 19. Lee P, Leung F, Alderdice C et al. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semi-quantitative assessment. *J Rheumatology* 1983;10:930-938.
 20. Brennan P, Silman A, Black C et al. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol* 1992;31:457-460.
 21. Maricq HR, Harper FE, Khan MM. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheum* 1983;1:195-205.
 22. Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987;83:494-498.
 23. Cortes S, Cutolo M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port* 2007;32:29-36.
 24. Spencer Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon. A meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998;158:595-600.
 25. Ostojic P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:453-457.
 26. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:155-160.
 27. Houtman PM, Kallenberg CG, Wouda AA et al. Decreased nailfold capillary density in Raynaud's phenomenon: a reflection of immunologically mediated local and systemic vascular disease? *Ann Rheum Dis* 1985;44:603-609.
 28. Statham BN, Rowell NR. Quantification of the nail fold capillary abnormalities in systemic sclerosis and Raynaud's syndrome. *Acta Derm Venereol* 1986;66:139-143.
 29. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S et al. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986;13:911-916.
 30. Medsger TA Jr, Masi AT. The epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971;74:714-721.
 31. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Lubatti C et al. Feasibility of Different Capillaroscopic Measures for Identifying Nailfold Microvascular Alterations. *Semin Arthritis Rheum* In Press, Available online, December 2007.

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E DA CAPACIDADE FUNCIONAL EM DOENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA PROGRESSIVA

Valderilio Feijó Azevedo,* Carolina de Souza Müller,* Luciane Rinaldi,** Murilo César Bredt,***
Karizianni Giovanni,**** Marcela Abou Chami Pereira,**** Fernanda Copabianco Volaco****

Resumo

Introdução: A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença que pode causar incapacidade funcional por atrofia muscular, esclerose da pele e perda de função articular. As alterações induzidas pela doença causam restrição de movimentos. A doença também afeta o estado nutricional, comprometendo a qualidade de vida de seus portadores em graus variados. As manifestações gastrointestinais parecem ser as principais responsáveis pelo prejuízo nutricional.

Objetivo: Avaliar a força muscular e o estado nutricional de um grupo de pacientes portadores de ES. **Métodos:** Foi realizado estudo transversal e descritivo, em 20 doentes portadores de ES em atendimento no ambulatório do Serviço de Reumatologia da UFPR. Todas as doentes foram avaliadas na Clínica de Fisioterapia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, no período de Julho de 2003 a Abril de 2004. A avaliação foi realizada através de Bioimpedância Corporal (BIA), dos questionários Avaliação de Risco Nutricional (Determine), Mini Avaliação Nutricional do Idoso e *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e escala VAS (Visual Analogue Scale) para dor. A capacidade física muscular foi avaliada através da medida do pico de torque dos músculos flexores e extensores dos cotovelos no dinamômetro isocinético Cybex® modelo Norm 7000. Foram calculados a média e o desvio-padrão para cada variável analisada, além da percentagem do déficit do pico de torque.

Resultados: Os valores da escala de VAS da dor variaram de zero a 97,8mm (média: 48,9 ± 32,9mm).

O *score* HAQ variou de zero a 2,75 (média: 0,95 ± 0,8). A média do IMC foi de 22,4 ± 3,9 Kg /m². A média do déficit de massa encontrado foi de 1,3 ± 2,1 Kg. Dez doentes apresentaram alto risco nutricional. Um doente apresentou-se desnutrido e 15 sob risco de desnutrição. O pico de torque médio para os agrupamentos musculares dos cotovelos foi de 19,2 ± 5 N/m para os flexores e de 21,9 ± 6,6 N/m para os extensores, havendo um déficit médio de 17% e 13% para os dois agrupamentos, respectivamente.

Conclusão: Neste estudo, as doentes portadoras de Esclerose Sistêmica apresentaram déficit nutricional e diminuição da capacidade funcional, representada pelos índices de VAS e HAQ, e déficit da capacidade física pelo enfraquecimento dos músculos do cotovelo demonstrado pela avaliação isocinética. Nós concluímos que houve perda da capacidade física muscular e comprometimento da qualidade de vida dos portadores e que uma orientação para melhora da performance física e do estado nutricional deve ser enfatizada aos portadores de ES.

Palavras-Chave: Esclerodermia; Avaliação nutricional; Estado Nutricional; Capacidade funcional; Força muscular.

Abstract

Introduction: Systemic Sclerosis (SSc) is an inflammatory disease that decreases functional capacity through muscular atrophy, skin sclerosis and loss of joint function. Scleroderma patients suffer from movement's restriction. In addition, the disease affects the nutritional status, compromising the quality of life in varying degrees. The gastrointestinal involvement appears to be the main responsible for the nutritional impairment.

*Serviço Ambulatório de Espondilartropatias e Esclerodermia do Hospital de Clínicas-UFPR.

**Serviço de Nutrição do Hospital Cajuru da PUC-Pr

***Clínica de Fisioterapia da PUC-Pr

****Alunas do Curso de Graduação em Medicina da PUC-Pr

Objective: To evaluate the physical and nutritional status of patients with SSc.

Methods: We conducted a cross-sectional and descriptive study in 20 patients with SSc. All patients were evaluated in Physiotherapy Clinic of the Catholic University of Paraná, from July 2003 to April 2004. The evaluation was performed by Bioimpedance Body (BIA), the questionnaires Nutritional Risk Assessment (Determine), Mini Nutritional Assessment of Aging and Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Visual Analogue Scale (VAS) for pain. The work muscle ability was assessed by measuring the peak torque of flexor and extensor muscles of the elbow in the isokinetic dynamometer Cybex Norm® model 7000. We have calculated the mean and standard deviation for each variable analyzed, in addition to the percentage of peak torque deficit.

Results: The values of the VAS ranged from zero to 97.8 mm (mean: 48.9 ± 32.9 mm). The HAQ scores ranged from zero to 2.75 (average: 0.95 ± 0.8). The average BMI was 22.4 ± 3.9 kg / m². The average deficit of mass was: 1.3 ± 2.1 kg. Ten patients had high nutritional risk. 1 patient was malnourished and 15 were at high risk for malnutrition. The average peak torque to the muscle groups of elbows was 19.2 ± 5 N / m to the flexor and 21.9 ± 6.6 N/m for the extensors, with an average deficit of 17% and 13% for the both groups.

Conclusions: We found that SSc patients were in poor nutritional status and had decreased functional and physical capacity by the weakening of the muscles of the elbow demonstrated by the isokinetic evaluation. We concluded that our SSc patients were at high risk for malnutrition and this may indicate that scleroderma patients need a better nutritional orientation. We do consider that SSc patients also must be included in physical activity programs in order to achieve better physical performance.

Keywords: Scleroderma; Nutritional Status; Nutritional evaluation; Muscle strength; Functional capacity.

Introdução

A esclerose sistêmica progressiva (ES) pode afetar o estado nutricional, funcional e a capacidade física, levando seus portadores a um comprometimento da qualidade de vida em graus variados. Hi-

perprodução e deposição de colágeno, assim como disfunção vascular de pequenas artérias e capilares são os principais mecanismos fisiopatológicos da ES e podem acometer diversos sistemas do organismo. A pele é o local mais frequentemente afetado pela doença, seguida do trato gastrointestinal (TGI), pulmões, rins e coração.¹

As manifestações gastrointestinais podem afetar o estado nutricional por vários mecanismos e parecem ser as principais responsáveis pelo prejuízo nutricional em portadores de ES.² A microstomia, associada à dismotilidade e estenose do esôfago, pode limitar a ingestão de alimentos, especialmente dos mais volumosos ou de consistência firme, difíceis de mastigar e deglutir.² Outras alterações digestivas, como funções intestinal e pancreática reduzidas, mal absorção de gorduras, ácidos biliares e outros componentes, e supercrescimento bacteriano levam à má-absorção (observada em 10-30% dos pacientes) e perda de nutrientes.³

A fibrose cutânea dos membros e as alterações músculo-esqueléticas (poliartralgia, mialgias, atrofia, fraqueza muscular e síndrome do túnel do carpo) podem dificultar tanto a manipulação quanto o preparo e a ingestão de alimentos, em função da perda de força e limitação de movimentos. Estas manifestações, associadas a alterações pulmonares, como alveolite com fibrose do parênquima pulmonar e hipertensão pulmonar, contribuem para restringir a capacidade física e funcional dos portadores de esclerose sistêmica, dificultando suas atividades diárias.

Este estudo teve como objetivo principal realizar avaliação clínica, funcional, nutricional e de capacidade física em uma amostra de portadores de esclerose sistêmica progressiva e estabelecer correlações entre estas variáveis.

Métodos

O projeto de pesquisa foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR). Os participantes concordaram com um termo de consentimento livre e esclarecido que os informou sobre o projeto. Para um estudo descritivo transversal, foram convidados 20 doentes da cidade de Curitiba, região metropolitana e litoral paranaense portadores de ES definida pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1980) – um critério maior ou dois ou mais critérios menores.⁴

Avaliação Clínica e Nutricional

As doentes foram submetidas a um protocolo, que constou de três etapas. No primeiro momento, foram submetidas aos seguintes questionários, por um avaliador, no Ambulatório de Reumatologia da UFPR:

- Colheita de dados sociais, econômicos e familiares.
- Questionário Clínico sobre esclerodermia.
- Índice de massa corporal (IMC)
- Avaliação de Risco Nutricional (DETERMINE)
- Mini Avaliação Nutricional do Idoso (*mini-nutritional assessment*)^{5,6}
- Health Assessment Questionnaire (HAQ)⁷
- Escala visual analógica da dor (VAS)⁸

O questionário clínico utilizado foi elaborado para avaliar critérios diagnósticos, manifestações clínicas da doença, exames complementares e o tratamento realizado. O seu preenchimento se deu por um único avaliador durante a consulta médica. Os demais questionários foram realizados por outros avaliadores. O Determine é um questionário que estima o risco de precariedade nutricional em função do estado de saúde, de hábitos alimentares e da condição sócio-econômica do indivíduo. A Mini Avaliação Nutricional do Idoso determina o estado nutricional em função da avaliação antropométrica, dietética, condições gerais e de uma auto-avaliação, classificando o doente em: bem nutrido, desnutrido e sob risco de desnutrição. O HAQ é um questionário muito utilizado em portadores de doenças incapacitantes, como as reumatológicas, para avaliação do estado funcional durante a realização de atividades diárias. Está validado para avaliação de pacientes com ES.⁷ O VAS é uma forma padronizada de quantificar determinado sintoma do paciente considerado subjetivo. No VAS da dor, o doente quantifica a intensidade deste sintoma (dor) marcando um «X» numa linha de 10 cm não metrificada. A sua aplicação, bem como esclarecimento ao paciente, foi feita por um único examinador.

Após a realização do protocolo clínico, as doentes foram submetidas à bioimpedância corporal (BIA), um método não invasivo que permite a avaliação da composição corporal pela passagem de corrente elétrica de baixa intensidade e de alta frequência, mensurando os componentes primários: resistência, reactância e impedância.⁹ Os seguintes índices foram obtidos por meio desta técnica: índice de massa corporal (IMC), massa gorda, mas-

sa magra e água corporal total das pacientes. O aparelho utilizado para a BIA foi o modelo TBW-BM 310.

No final, 17 doentes foram submetidas a um teste de capacidade física para avaliação quanto ao pico de torque (*torque peak* - força) nos grupos flexor e extensor de ambos os braços, através de dinamômetro isocinético da marca Cybex®, modelo Norm 7000. Três doentes não foram testadas, duas por limitações na amplitude de movimento funcional (contratura) e uma por bursite na região do cotovelo. As doentes testadas tinham faixa etária média de 44 anos (21 a 61), peso médio 54Kg (39 a 73Kg), altura média 156cm (147 a 165cm). Nenhuma realizava atividades desportivas regulares. O dinamômetro foi calibrado antes da avaliação das doentes de acordo com as normas de utilização do aparelho;^{10,11} assim, os resultados obtidos permitiram reprodutibilidade e confiabilidade. A posição de avaliação foi a de decúbito dorsal, fazendo-se as fixações necessárias de tronco e ombro (padronizada), para não ocorrerem compensações. O membro dominante foi avaliado primeiro.^{10,11} O arco de movimento dos cotovelos foi delimitado, sendo os limites da amplitude de movimento de 0° de extensão e 130° de flexão. Antecedendo cada teste e cada série (alteração de velocidade e número de repetições), 3 repetições de aquecimento específico foram executadas, sendo 2 sub-máximas e 1 máxima (recrutamento de unidades motoras, adaptação/ familiarização e aprendizagem do movimento). O tempo de repouso entre a série executada à velocidade de 60°/s e 210°/s foi de 60 segundos. Durante a execução de todos os testes foi realizado apenas firme encorajamento verbal, sendo feitos por único avaliador. Não houve incentivo através de *feedback* visual. Os dados obtidos foram submetidos à avaliação estatística por meio dos cálculos das médias e desvios padrões. Os valores obtidos na avaliação isocinética foram comparados a valores padronizados obtidos de pessoas saudáveis.

Resultados

Resultados Clínicos

Toda a amostra selecionada foi do sexo feminino. Dezanove doentes apresentavam o critério maior de diagnóstico, associado a pelo menos um dos menores e, somente uma, não apresentava o critério maior, mas apresentava os três critérios meno-

res. A idade das doentes variou entre 21 e 59 anos, com uma média de 44,1. O tempo de diagnóstico variou de 2 a 18 anos, com média de 6,4 anos. O tempo de tratamento variou entre 2 e 18 anos, com uma média de 6,4 anos e apenas uma doente não estava sob tratamento farmacológico. Catorze doentes apresentavam a forma difusa e seis a forma limitada da doença. Em relação às manifestações cutâneas, doze doentes apresentavam-se com telangiectasias, uma com calcinose subcutânea e cinco com úlceras cutâneas; oito doentes apresentavam-se com alterações de pigmentação da pele (hipo ou hiperpigmentação).

Catorze doentes apresentavam alguma alteração músculo-esquelética: uma paciente apresentava atrofia muscular de membros superiores à inspeção, oito apresentavam artralguas difusas, sete tinham acrosteólise, uma doente apresentava tendinite e outra, síndrome do túnel do carpo; cinco pacientes apresentavam contratura articular de extremidades. Embora todas as doentes fossem portadoras do fenómeno de Raynaud, somente uma doente apresentava grave comprometimento com necrose de falanges distais dos quirodáctilos.

Quanto às alterações pulmonares, treze doentes apresentavam alguma manifestação: sete com dispnéia progressiva, duas com hipertensão pulmonar classificadas como leve e seis com fibrose intersticial confirmada por radiografia ou tomografia computadorizada de tórax de alta resolução.

Todas as doentes apresentavam pelo menos uma das manifestações gastrointestinais atribuíveis à doença: dez doentes apresentavam disfagia, cinco regurgitação e catorze dispepsia; cinco doentes relataram emagrecimento no último ano; três apresentavam obstipação crônica. Todas as doentes com dispepsia faziam uso de inibidor de bomba de prótons, bloqueador H₂ ou pró-cinético.

Seis doentes apresentavam manifestações diversas; cinco com síndrome sicca e duas com hipotireoidismo com bom controle clínico. Em três doentes havia presença de discreta anemia normocítica normocrômica. Os valores da escala do VAS da dor variaram no grupo de 0 a 97,8 mm com uma média de 48,9 ± 32,9 mm.

Dados Sócio-econômicos

Treze doentes possuíam renda familiar mensal média abaixo de US\$300,00 mês. Quatro doentes possuíam renda familiar mensal média entre US\$300,00 e US\$600,00 e três possuíam renda familiar mensal média acima de US\$600,00. Nenhuma

doente possuía curso superior e uma era analfabeta.

Resultados da Avaliação Nutricional

Bioimpedância: A bioimpedância foi realizada em 18 doentes. O IMC das pacientes variou de 15,9 a 28,4, sendo a média de 22,4 ± 3,9 kg/m²; sete doentes tinham baixo peso (IMC < 20 kg/m²); sete tinham IMC normal (20-24,9 kg/m²); quatro tinham peso a mais (25-29,9 kg/m²); em nenhuma doente foi detectada obesidade. O peso variou de 37,4 a 73,3 kg. O déficit de massa magra apresentou média de 1,3 ± 2,1 kg. O déficit de metabolismo basal foi de 40,1 ± 64,1 cal/dia.

Mini Avaliação Nutricional do Idoso: Realizada em todas as 20 doentes do estudo e de acordo com este questionário, a classificação das doentes segundo o *score* obtido foi de: quatro doentes bem nutridas, 15 com risco de desnutrição e uma paciente desnutrida.

Risco Nutricional (Determine): Realizado para todas as 20 doentes do estudo. Cinco doentes obtiveram pontuação que as classificou como em bom estado nutricional; quatro com risco moderado de desnutrição e 11 pacientes com alto risco nutricional.

Resultados da Avaliação Funcional

O *score* do HAQ variou de 0 a 2,75 (média de 0,95 ± 0,8).

Resultado da Avaliação Isocinética – Capacidade Física

Na Figura 1, vê-se a média do pico de torque em grupo flexor de cotovelo, em relação ao lado dominante e não dominante. Nota-se que 100% das doentes encontravam-se com médias de pico de torque inferiores à linha vermelha. Tal linha simboliza a média de pico de torque que pessoas saudáveis atingem no grupo flexor de cotovelo que está em torno de 39 Nm.¹¹ Verifica-se que as pacientes produziram apenas 49,17% dos 39 Nm que deveriam produzir para estar na faixa de normalidade.

Na Figura 2, vê-se a média do pico de torque em grupo extensor de cotovelo, em relação ao lado dominante e não dominante. Nota-se que 100% das doentes encontravam-se com médias de pico de torque inferiores à linha vermelha. Tal linha simboliza a média de pico de torque que pessoas saudáveis atingem no grupo extensor de cotovelo que está em torno de 39 Nm.¹¹ No grupo extensor o pico de torque produzido foi 56,25% dos 39 Nm que deveriam produzir.

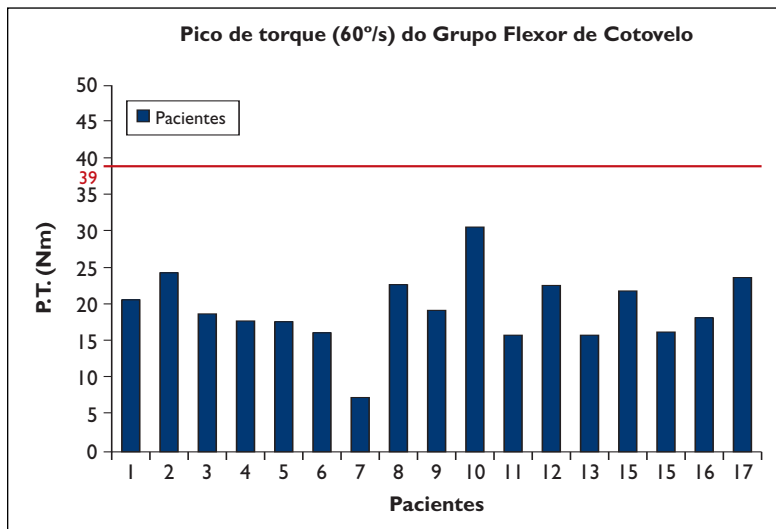


Figura 1. Avaliação do Pico de Torque (força pura – mensurado a sessenta graus por segundo) em grupo responsável pela flexão de cotovelo, em dezessete pacientes. Linha vermelha = média do pico de torque em pacientes sedentárias, hígdas, normais.

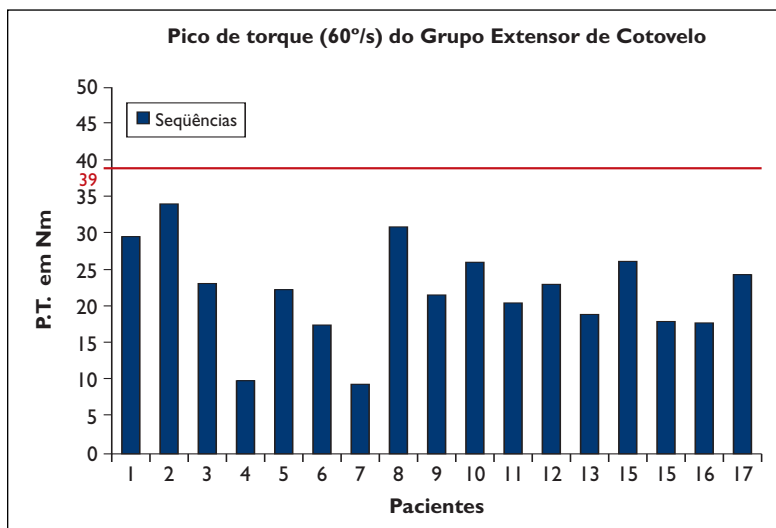


Figura 2. Avaliação do Pico de Torque (força pura – mensurado a sessenta graus por segundo) em grupo responsável pela extensão de cotovelo, em dezessete pacientes. Linha vermelha = média do pico de torque em pacientes sedentárias, hígdas, normais.

Discussão

Em nosso estudo todas os doentes avaliados eram do sexo feminino, confirmando uma freqüência aumentada da esclerodermia entre mulheres, aproximadamente três vezes maior nas mulheres em relação aos homens.¹² De acordo com a Scleroderma Foundation, entidade que congrega a maior

parte dos portadores de esclerodermia na América do Norte, mais de 5 mil americanos são diagnosticados anualmente como portadores de ES (forma limitada e/ou difusa), 80% dos quais são do sexo feminino.¹³ Em nossa amostra, cujo único critério de inclusão foi o diagnóstico de ES, não avaliámos nenhuma doente de raça negra. A faixa etária variou de 15 a 54 anos. Treze das 20 doentes (65%) tinham entre 30 e 50 anos na altura do diagnóstico. O aparecimento da ES ocorre mais freqüentemente entre os 30 e os 50 anos.¹³ A média de idade ao diagnóstico é de 40 anos, mas em mulheres afro-americanas existe uma tendência de acometimento mais precoce. As mulheres de raça negra desenvolvem mais a forma difusa e apresentam mais alterações cutâneas.¹² Das vinte doentes avaliadas, seis apresentaram a forma cutânea limitada e catorze a cutânea difusa, demonstrando um predomínio da segunda forma de apresentação que se associa a uma maior incidência de lesões graves em órgãos internos.¹

Cerca de metade dos doentes esclerodérmicos desenvolvem sintomas gastrointestinais significativos e muitos doentes sem sintomas gastrointestinais têm acometimento intestinal subclínico.^{2,13} Desta forma é aceitável que tenhamos verificado que todas as vinte doentes de nossa amostra apresentaram pelo me-

nos um sintoma ou sinal gastrointestinal, sendo os mais prevalentes a dispepsia e a disfagia; quatorze doentes faziam uso de inibidor de bomba de prótons, bloqueador H2 ou pró-cinético. O uso rotineiro dessas drogas sugere que a prevalência de manifestações dispépticas pode ser maior do que a observada. Entre os órgãos abdominais, o esôfago é o mais freqüentemente acometido (75-90% dos

casos),^{1,13} seguido de afecções anorretais (50-70%),¹³ estômago (50%),¹⁴ intestino delgado (40%)¹⁵ e cólon (10-50%).¹⁶ O acometimento esofágico pode causar refluxo gastresofágico, estenose e esofagite;^{14,16} neste estudo, 19 das 20 doentes (95%) apresentavam pelo menos uma das três manifestações atribuíveis ao esôfago.

É interessante observar que em estudo caso-controle,³ trinta doentes com ES e sintomas gastrointestinais foram comparados a controles saudáveis, quanto à ingestão nutricional, dados antropométricos e estado nutricional bioquímico; cerca de metade dos pacientes apresentava circunferência braquial subnormal e dois doentes apresentavam espessura da prega tricípital subnormal, indicando grave má-nutrição. O peso e o IMC entre os pacientes masculinos estavam reduzidos em relação aos controles, enquanto que, entre as mulheres, ambos os índices ficaram acima dos valores encontrados no grupo controle, por razões não conhecidas. Este estudo foi realizado na Suécia, país desenvolvido, e 31 de seus participantes declararam fazer uso regular de suplementos vitamínicos ou minerais, o que dificulta a comparação com a amostra do nosso estudo. A ingestão calórica e de macronutrientes não estava significativamente alterada em relação a indivíduos saudáveis, demonstrando que alterações nutricionais podem ser provocadas por mudanças fisiopatológicas no processo de digestão e absorção de nutrientes e não por alterações de ingestão alimentar. Em nossa amostragem, sete doentes tinham baixo peso; sete apresentavam IMC normal e quatro estavam classificados na faixa de sobrepeso. Mais da metade das doentes presentes em nossa amostra apresentavam alto risco de desnutrição conforme dados obtidos através da Mini-Avaliação Nutricional do Idoso e pela escala do Determine de risco nutricional. Embora não tenhamos feito tratamento estatístico de correlação entre as variáveis, pode-se perceber que todas as doentes avaliadas por bioimpedância e com IMC baixo encontravam-se sob alto risco de desnutrição na escala do Determine. No geral, é importante enfatizar que as doentes avaliadas apresentavam condição sócio-econômica precária (mais da metade com renda familiar mensal inferior a US\$300,00 mês), com provável influência sobre o estado nutricional. Há evidências de que deficiências nutricionais são mais prováveis de ocorrer em doentes com ES; portanto, avaliação e aconselhamento nutricional deveriam ser considerados como rotina na aborda-

gem destes doentes.² Dois estudos nos Estados Unidos relataram depressão em 48-50% dos doentes com ES.^{17,18} Em nosso estudo, não submetemos as doentes à avaliação de depressão de acordo com critérios do DSM-IV; no entanto, duas doentes sob forte risco de desnutrição e que faziam uso rotineiro de anti-depressivos apresentaram baixo IMC. Deve-se considerar que a hiporexia na depressão também pode contribuir para alterações nutricionais observadas em doentes esclerodérmicos.

Todas as doentes que realizaram o teste de avaliação isocinética dos membros superiores obtiveram picos de torque aquém do esperado em relação a indivíduos saudáveis norte-americanos. A escolha destes dados comparativos deve-se à falta de dados normativos brasileiros e à ausência de um grupo controle em nosso estudo.¹⁹ Nesta avaliação pudemos comprovar uma diminuição da capacidade física, representada pelo déficit de pico de torque nos grupos musculares flexores e extensores do cotovelo. O grupo flexor de cotovelo estava 7% mais acometido que o extensor, na qualidade de pico de torque, podendo estes desequilíbrios, somados a outros fatores, terem contribuído para a perda funcional das atividades da vida diária das pacientes avaliadas. Embora avaliações musculares como eletromiografia, biópsia e doseamento de enzimas (aldolase e CPK) não tenham sido realizadas em nossas doentes, é importante salientarmos que o envolvimento músculo-esquelético é mais frequente do que o esperado entre os portadores de ES, sendo o mais prevalente artralgias, seguido por artrite, contraturas musculares em flexão e rigidez em mãos, punhos e cotovelos.²⁰ Não encontramos na literatura outro estudo que tenha submetido doentes com ES à avaliação isocinética; contudo, embora nossa amostragem seja pequena, pudemos concluir que a força muscular, principalmente de membros superiores, estava invariavelmente comprometida. A proposição de estudos que incluam maior número de pacientes como os que estão ocorrendo entre os integrantes do EUSTAR podem solucionar importantes questões clínicas relacionadas à prevalência de sinais e sintomas pouco avaliados rotineiramente nos portadores de esclerodermia.²¹ Em nosso estudo, a média total do HAQ foi de 0,95. Em um único estudo realizado na Inglaterra onde se analisaram 115 doentes com ES, 75 com a forma limitada e 40 com a forma difusa, a média do HAQ ficou entre 0,79 e 1,23 entre os dois grupos.²² Assim, ao compararmos o valor do HAQ de nossas doentes com

os valores encontrados em outros pacientes esclerodérmicos, não nos pareceu que nossas doentes estivessem em pior condição.

Conclusão

Neste estudo, doentes portadoras de ES apresentaram diminuição da capacidade funcional representada pelos índices de VAS e HAQ. Também houve diminuição da capacidade física, representada pelo déficit de pico de torque em 100% das pacientes, nos grupos musculares flexores e extensores do cotovelo. Portanto, ambos os grupos estavam enfraquecidos, sendo o grupo flexor de cotovelo 7% mais acometido que o extensor, na qualidade de pico de torque, podendo estes desequilíbrios, somados a outros fatores, terem contribuído para a perda funcional das atividades da vida diária das doentes avaliadas. Ambos os questionários nutricionais utilizados indicaram um considerável risco de desnutrição da maioria das doentes, o que provavelmente está associado às manifestações gastrointestinais da doença e à pior condição sócio-econômica do grupo analisado. De acordo com nossos resultados, embora a amostra de doentes seja pequena, pudemos concluir que os portadores de ES devem ser orientados para aquisição de uma melhora da performance física e do estado nutricional.

Correspondência para

Valderílio Feijó Azevedo
Rua Lamenha Lins 1110 ap 11A
Rebouças - Curitiba-PR
CEP 80250-020
E-mail: valderilio@hotmail.com

Referências

1. Akesson, A Wolheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatology* 1989;28:281-286.
2. Cohen S, Laufer I, Snape WJ, Shiau YF, Levine GM, Jimenez S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology* 1980;79:155-166.
3. Lundberg A, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and Nutritional status in patients with Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1143-1148
4. 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* May 1980; 23:581-590.
5. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 15:458-464.
6. Mini Nutritional Assessment. Capturado em http://www.mna-elderly.com/forms/MNA_portuguese.pdf
7. Poole JL, Williams CA, Bloch DA, Hollak B, Spitz P. Concurrent validity of the health assessment questionnaire disability index in scleroderma. *Arthritis Care Res* 1995;8:189-193.
8. Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:77-84.
9. Coppini LZ, Waitzberg, DL. Impedância Bioelétrica. In: Waitzberg, DL; Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. São Paulo: Vol. 1, 3 ed., Atheneu, 2001;295-304
10. Impellizzeri FM, Bizzini M, Rampinini E, Cereda F, Maffioletti NA. Reliability of isokinetic strength imbalance ratios measured using the Cybex NORM dynamometer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28:113-119.
11. Dvir Z. Isokinetics: muscle testing, interpretation and clinical applications. New York: Churchill Livingstone, 1995.
12. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Clin Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:239-254.
13. Hamel-Roy J, Devroede G, Arhan P, Tetreault L, Duranceau A, Menard H. Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma. *Gastroenterology* 1985;88:1-7.
14. Bortolotti M, Turba E, Tosti A, Sarti P, Brunelli F, Campo LD, Barbara L. Gastric emptying and interdigestive antroduodenal motility in patients with esophageal scleroderma. *Am J Gastroenterol* 1991;86:922-926
15. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis. *Am J Med* 1969;46:428-440
16. Holstein J, Fournet J. Gastrointestinal manifestations of collagen diseases. *Dig Dis* 1986; 4:240-252
17. Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive Symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1035-1040
18. Benrud-Larson LM, Haythronthwaite JA, Heinberg LJ et al. The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. *Pain* 2002;95:267-275
19. Normative Values. <http://www.isokinetics.net/index2.htm> acessado em 20 de abril de 2008
20. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:339-350.
21. Walker UA, Tyndall A, Czirják L et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:754-763.
22. Smyth AE, MacGregor AJ, Mukerjee D, Brough GM, Black CM, Denton CP. A cross-sectional comparison of three self-reported indices in scleroderma. *Rheumatology* 2003;42:732-738.

CLINICAL ASPECTS OF BEHÇET'S SYNDROME IN BRAZIL: A REVIEW OF 16 CASES

Roberto Santos Tunes,* Renata Amorim,** Mittermayer Barreto Santiago***

Abstract

Objectives: The aim of this study was to describe the clinical characteristics of a series of patients with Behçet's syndrome (BS) seen at a referral centre for connective tissue diseases in Bahia, Brazil.

Materials and methods: All the patients diagnosed as having BS by the criteria of the International Study Group for Behçet's Disease followed up by the Rheumatology Service of the Hospital Santa Izabel in the year 2007 were included in the study, and were submitted to a clinical evaluation.

Results: Sixteen patients were studied, with an equal distribution between genders. Their ages ranged between 19 and 58 years (mean 35.6 ± 12.9 years). The mean age at disease onset was 27.8 ± 12.4 years. The clinical manifestations observed include oral ulcers in all cases, cutaneous lesions and articular involvement in 81.3% and genital ulcers in 75% of the patients. Regarding the cutaneous lesions, there were predominantly acneiform lesions (75%) and erythema nodosum (37.5%). Neurological features, including headache, were seen in 37.5% of the patients, and there were 68.8% of ophthalmologic manifestations. Vestibulocochlear symptoms were found in 50% with predominance of vertigo and hypoacusia. Superficial thrombophlebitis and deep venous thrombosis (12.5%) were the most frequent vascular manifestations. All the patients were treated with corticosteroids and/or immunosuppressant agents.

Conclusions: In the present series, it was observed that the spectrum of clinical manifestations of the disease did not differ from series arising in other countries.

Keywords: Behçet's syndrome; Clinical features; Epidemiology; Brazil.

*Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências, Salvador, Brazil

**Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

***Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Izabel, Salvador, Brazil

Resumo

Objetivos: O objetivo desse estudo foi descrever as características clínicas de uma série de pacientes com a Síndrome de Behçet (SB) atendidos num serviço de referência em doenças do colágeno na Bahia, Brasil.

Material e métodos: Todos pacientes diagnosticados com SB pelos critérios do *International Study Group for Behçet's Disease* acompanhados no serviço de Reumatologia do Hospital Santa Izabel, Salvador, Brasil, no ano de 2007, foram incluídos nesse estudo e submetidos a uma avaliação clínica.

Resultados: 16 pacientes foram estudados, com distribuição igual entre os sexos. Suas idades variaram entre 19 até 58 anos (média de $35,6 \pm 12,9$ anos). A média de idade de início da doença foi de $27,8 \pm 12,4$ anos. As manifestações clínicas observadas incluem úlceras orais em todos os casos, lesões cutâneas e envolvimento articular presentes em 81,3% e úlceras genitais em 75% dos pacientes. Quanto às manifestações cutâneas, houve predomínio de lesões acneiformes (75%) e de eritema nodoso (37,5%). Sintomas neurológicos, incluindo cefaléia, foram observados em 37,5% dos pacientes e 68,8% apresentaram manifestações oftalmológicas. Sintomas vestibulo-cocleares foram encontrados em 50% dos pacientes com uma predominância de vertigem e hipoacusia. Tromboflebite superficial e trombose venosa profunda (12,5%) foram as manifestações vasculares mais frequentes. Todos os pacientes foram tratados com corticosteróides e/ou agentes imunossupressores.

Conclusão: Na presente série foi observado que o espectro das manifestações clínicas da doença não difere das séries oriundas de outros países.

Palavras-chave: Síndrome de Behçet; Manifestações clínicas; Epidemiologia; Brasil.

Introduction

Behçet's syndrome (BS) was first described by the

Turkish dermatologist Hulusi Behçet as a three-symptom complex comprising oral aphthae, genital ulcerations and uveitis.¹ Today we know that the disease is a multisystemic, recurrent, inflammatory disorder affecting any site including oral, genital, cutaneous, ocular, articular, neurological, vascular, gastrointestinal and pulmonary systems.² Occurring most frequently in Middle East, BS is endemic in the historic "silk route", which extended from eastern Asia to the Mediterranean area, most frequently between the northern latitudes of 30° and 45° in Asian and European populations.³ Turkey is the country with the highest prevalence of the disease, estimated between 20 and 420 per 100.000, whereas in Japan it is 0.99-30.5 per 100.000, and the prevalence in the UK and USA is estimated at 0-2.5 per 100.000.⁴⁻⁶ The disease has a very wide spectrum of clinical features and is characterized by unpredictable periods of exacerbations and remissions.⁷ Its main morbidity is related to blindness due to repeated attacks of ocular inflammation, whereas involvement of the central nervous system or major vessels may be serious enough to lead to death.⁸

In Brazil there are no substantial data regarding the prevalence, incidence or clinical features of BS, except for rare series of patients seen at ophthalmologic clinic.⁹ The aim of the present study was to describe the clinical features of BS seen at a Rheumatologic center in the city of Salvador, in the North East of Brazil.

Materials and methods

The study sample included all patients with BS seen at the Rheumatology Unit of Hospital Santa Izabel, Salvador, Brazil, between February 2007 and August 2007. The diagnosis of BS was based on the criteria of the International Study Group for Behçet's Disease (ISGBD).¹⁰ Suspected or possible cases of BS and those with other diseases [aphthous stomatitis, herpes simplex virus infection, AIDS, Reiter's syndrome, sarcoidosis, Stevens-Johnson syndrome, Crohn's disease and ulcerative colitis, systemic lupus erythematosus, celiac disease, mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome] were excluded from this series.

A standard questionnaire containing clinical data was filled out. Medical records with data from regular follow up visits, laboratory features, as well as previous hospital admission were also reviewed. The study had the approval of the ethics review

board of our institution.

Statistical analysis, including the descriptive data, was performed using SPSS version 13 software. For the male and female comparison, the categorical variables were analyzed using chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. The continuous variables were analyzed using the Student t-test. Significance was set at the 5% level.

Results

Sixteen patients who fulfilled the ISGBD criteria were identified, being 8 men and 8 women. The patients' mean age at the time of diagnosis was 35.6±12.9 years with no difference between men and women. The onset of the disease occurred more often during the twenties at a mean age of 27.8±12.4. The racial distribution was as follows: 8 (50%) patients were Caucasian, 4 (25%) *mulatto* and 4 (25%) black (Table I). No family history of BS was recorded.

The cumulative clinical features of the patients and the gender distribution are presented in Table II. There was no difference between men and women with regard to the frequency of most of the disease manifestations, apart from genital ulcers, overall skin lesions, joint and vestibular-cochlear symptoms ($p=0.009$, $p=0.02$, $p=0.02$ and $p=0.04$) which were more common in female, and neurological features which were more common in males ($p=0.03$).

Recurrent oral ulceration (ROU) was the first manifestation, alone or in association with genital ulcers or skin lesions in 11 cases (68.8%). ROU were recorded in all cases and genital ulcers occurred in 75% of the patients. Oral ulcers were predominantly complex, multiple, painful and appearing in places such as lips, cheeks, tongue, gingiva, oropharynx and palate, measuring from 4 to 15mm. Genital lesions were frequently single, painful and most commonly seen on the man's penis, and the vulva and large labia in women. Skin lesions were observed in 13 (81.3%) patients and consisted of a variety of lesions, including acneiform lesions, pseudofolliculitis, erythema nodosum, skin ulcers and vasculitis. Two (22.2%) of 9 patients formally tested had a positive pathergy test. Thirteen patients (81.3%) had joint symptoms, consisting of arthralgia or recurrent arthritis mainly in large joints such as knee, ankle, shoulder, elbow and wrist. Six patients presented neurologic involve-

Table I. Demographic data of 16 patients with Behçet's syndrome

	Frequency (%)	Male (n=8)	Female (n=8)	P value
Age at diagnosis (years ± SD)	35.6±12.9	35±12.9	36.2±13.7	NS
Age of the disease onset (years ± SD)	27.8±12.4	26.1±9.9	29.6±15	NS
Ethnic distribution				
Caucasian	50	50	50	NS
Mulatto	25	50	50	NS
Black	25	50	50	NS

Abbreviations: NS=not significant

Table II. Frequency and sex distribution of clinical features of 16 patients with Behçet's syndrome.

	Frequency (%)	Male (n=8)	Female (n=8)	P value
Oral ulcers	100			
Overall skin lesions	81.3	62.5	100	0.02
Erythema nodosum	37.5	25	50	NS
Skin ulcers	31.3	12.5	50	NS
Acneiform lesions	75	62.5	87.5	0.05
Pseudofolliculitis	12.5	0	100	NS
Genital ulcers	75.0	50	100	0.009
Pathergy test	22.2	0	100	NS
Overall ocular disease	68.8	87.5	50	NS
Anterior uveitis	12.5	12.5	12.5	NS
Posterior uveitis	12.5	25	0	NS
Pan-uveitis	12.5	12.5	12.5	NS
Retinal vasculitis	12.5	12.5	12.5	NS
Conjunctivitis	25	12.5	37.5	NS
Cutaneous vasculitis	12.5	0	25	NS
Joint symptoms	81.3	62.5	100	0.02
Neurological features	37.5	83.3	16.7	0.03
Overall gastrointestinal symptoms	62.5	50	75	NS
Gastroduodenitis	18.8	12.5	25	NS
Vestibularcochlear symptoms	50	37.5	62.5	0.04
Fever	43.8	50	37.5	NS
Superficial thrombophlebitis	12.5	12.5	12.5	NS
Deep venous thrombosis	12.5	12.5	12.5	NS
Pulmonary aneurism	6.3	12.5	0	NS
Raynaud's phenomenon	6.3	0	12.5	NS
Cardiac disease (inflammatory pseudotumor)	6.3	12.5	0	NS

Abbreviations: NS=not significant

ment (37.5%) characterized by headache, stroke and aseptic meningitis (cerebrospinal fluid examination profile showing a lymphocytic pleocytosis with a low glucose concentration). The main ocular manifestation was uveitis (seen in 37.5% of the patients), followed by retinal vasculitis (12.5%). Vestibulocochlear symptoms were found in 50% of patients, with predominance of vertigo and hypoacusia. As vascular involvement, superficial thrombophlebitis and deep venous thrombosis were identified in 12.5% each. Raynaud's phenomenon was seen in only 1 patient. One additional patient developed a pulmonary artery aneurysm. An unusual case of BS was associated with inflammatory pseudotumor of the myocardium. This patient died soon after heart surgery. The therapeutic approach varied according to the severity of the disease and included colchicine, corticosteroids and/or immunosuppressant agents.

Discussion

Behçet's syndrome has been described as having a genetic influence, partially explaining

the regional variability of expression of the disease, already well described in the literature.¹¹ Accord-

ding to Ohno *et al.*,¹² the difference in incidence and prevalence observed in different parts of the world may be due to the spread of related genes among the tribes and traders that traveled between the Arab world and the East. In Brazil there is no study on the incidence or prevalence of this syndrome, although a few case series from cosmopolitan cities, such as São Paulo have been described, emphasizing the ophthalmologic features of the disease.^{9, 13-15}

We had previously investigated the frequency of BS using the ISGBD criteria in 50 patients with recurrent oral ulceration attending a university center¹⁶ and identified only one case (2%) of BS, demonstrating a far lower prevalence than that observed in a country like Turkey. However, it showed us that further studies should be undertaken to clarify the frequency of clinical and laboratory features of this disorder in Brazil, as well as the epidemiologic figures.

In the present study, we found a similar proportion of cases between men and women, similar to that observed in other series.^{4,17,18} Moreover, the age of the disease onset seemed to be similar to that mentioned in previous studies.^{4,9,18-20} The frequency of genital ulcers, overall skin lesions, joint and vestibular-cochlear symptoms were statistically higher in women than in men and neurological features were higher in men (Table II). Although we do not have a convincing explanation for these findings, we cannot exclude the possibility of influence of the genetic background of the studied population, since conflicting results on these frequencies have been reported in the literature. Thus, Yazici *et al.*²¹ and Tursen *et al.*²² also reported higher prevalence of genital ulcers and over all skin lesions among female patients, however, showing that there was a significantly higher frequency of acneiform lesions and neurological features in men. As regards joint involvement, reports have demonstrated similar distribution in both sexes.²²

Although genetic background and environmental influence may play a role in the discrepancy in prevalence of the clinical manifestation of BS among several studies, one additional factor seems to be the origin of the data. Barra *et al.*⁹ and Lacerda *et al.*¹⁷ describing series of BS from university ophthalmologic centers, reported a higher frequency of ocular involvement (83.3-100%) when compared with skin lesions (51-71%). Anterior uveitis, which is less common than posterior or pan-uveitis, was seen in 12.5% of the patients and

wasn't accompanied by gastrointestinal disease.^{13,14}

The few patients who underwent formal pathology testing in our series may reflect the difficulty on patients' follow up and suggests that this diagnostic method is underused. This small number might also result from a lack of understanding how to perform the test. However, we found the test to be positive in 22.2% of patients in whom it was performed. This frequency of positive pathology test is lower than in Middle East countries, but in agreement with the positivity found in Western countries.⁸ The pathology phenomenon is not constant and may appear or disappear during the course of the disease.²³

The hearing and vestibular disturbances in Behçet's syndrome are more prevalent than previously recognized. The present study demonstrated vestibularcochlear symptoms prevalence of 50% like other studies that showed frequencies between 37 and 62%.²⁴ This inner ear involvement may be ascribed to vasculitis, and it is a late complication, appearing almost a decade after the initial manifestations. Hearing loss and vertigo in Behçet's patients are indicators of cochlear and labyrinth involvement of the disease.^{24,25}

The frequency of neurological features (37.5%), including headaches, which should only be considered as a manifestation of BS if accompanied by another central or peripheral neurological sign or symptom, ranged from behavioral problems through serious conditions such as seizures, sphincter dysfunction, hearing loss, cerebellar, pyramidal and extrapyramidal dysfunction, pseudotumor *cerebri*, peripheral and cranial neuropathy, myelopathies and mononeuritis multiplex, were more common in our series. This may be explained by the inclusion of headache as a neurological feature, whereas other authors have analyzed headache separately and considered only "neuro-Behçet", that is, parenchymal or non-parenchymal nervous system involvement, as neurological complication (Table III).²³

As serious manifestations of BS, one of our patients had a potentially fatal pulmonary artery aneurism and another an inflammatory pseudotumor of the myocardium and died after heart surgery for tumor resection. The latter condition has rarely been described in the literature, and therefore this diagnosis (confirmed by the histopathology study) is still a challenge in clinical practice.²⁶ Additionally, two other patients presented stroke (the auto-antibodies, such as anticardiolipin, lupus

Table III. Prevalence of various clinical manifestations in patients with Behçet's syndrome from different ethnic groups

	Current study	Krause²⁰	Azizlerli⁴	Mok²⁷	Gonzalez-Gay²⁸	Zouboulis⁶	Sakane²⁹
Year of study	N=16	N=112	N=101	N=37	N=16	N=196	N= 3.316
Country	Brazil	Israel	Turkey	China	Spain	Germany	Japan
Oral ulcers	100	100	100	100	100	99	98
Genital ulcers	75	67.9	70.2	81	88	74.5	73
Overall ocular disease	68.8	52.7	27.7	35	44	75.5	69
Overall skin lesions	81.3	41.1	80.1	73	88	58.9	87
Pathergy test	22.2	44.4	69.3	6	19	51.8	44
Joint symptoms	81.3	69.6	32	54	63	59	57
Vascular lesions	37.5	15.9	10.8	11	44	25.1	9
Neurological features	37.5	11.6	NA	5	31	12.8	11
GI involvement	62.5	NA	NA	14	19	15.8	16
Heart signs	6.3	NA	NA	NA	NA	2.3	NA

Abbreviations: GI: gastrointestinal; NA: not available

anticoagulant, antinuclear and anti-Sm antibodies in both patients were negative), one of them due to an aneurysm rupture leading to hemiparesis. These cases should not be interpreted as BS having a worse prognosis in Brazil, but it may be a selection bias, as our service is a tertiary referral center for connective tissue diseases. Most of our patients were treated with corticosteroids and/or immunosuppressant agents. The systemic treatment of BS may be a complex issue, since it is very common to use a combination of medications with the purpose of controlling the different clinical manifestations.

From the present study we could conclude that BS occurs in Brazil and the spectrum of clinical manifestation does not seem to differ from other studied populations (Table III).

Correspondence to

Mittermayer B Santiago
Praça Conselheiro Almeida Couto, 500, Nazaré, Salvador
CEP: 40000-000, Bahia, Brasil
E-mail: mitter@svn.com.br.

References

- Zouboulis CC, Kaklamanis P. Early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2003;62:691-692.
- MacCormack M, Phillips T. Behçet's Disease: A Clinical Review. *Wounds* 2007;14: 275-283.
- James DG. Silk Route disease. *Postgrad Med J* 1986; 62:151-153.
- Azizlerli G, Kose AA, Sarica R et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-806.
- Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P, ed. Behçet's disease. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993.
- Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411-422.
- Gul A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:6-12.
- Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
- Barra C, Belfort JR, Abreu MT, Kim MK, Martins MC, Petrilli AM. Behçet's disease in Brazil - a review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. *Jpn J Ophthalmol* 1991;35:339-346.
- International Study Group For Behçet's Disease: Evaluation of diagnostic (classification) criteria in Behçet's disease — towards internationally agreed criteria. *Br J Rheumatol* 1992;31:299-308.
- Krause I, Mader R, Sulkes J et al. Behçet's disease in Israel: the influence of ethnic origin on disease expression and severity. *J Rheumatol* 2001;28:1033-1036.
- Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455-1458.
- Aguiar SB, Guimarães S, Mesquita M et al. Doença de Behçet: estudo de 22 casos. *Rev Bras Reumatol* 1997;37:66-74.

14. Gouveia E, Yamamoto J, Abdall M, Hirata C, Kubo P, Olivalves E. Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. *Arq Bras Oftalmol* 2004;67:139-145.
15. Gomi CF, Makdissi FF, Yamamoto JH, Olivalves E. Estudo epidemiológico das uveítes. *Rev Med (São Paulo)* 1997;76:101-108.
16. Tunes RS, Anjos TC, Martins GB, Barreto ERM, Santiago MB. Prevalence of Behçet's Syndrome in patients with Recurrent Aphthous Ulcerations in Brazil. *Rheumatol Int* 2008; (in press).
17. Lacerda RR. Doença de Behçet - Estudo Clínico e Imunológico - Acompanhamento de 42 Casos ao Longo de Dez Anos - Estudo Sequencial. *Rev Bras Oftalmol* 1992;51:9-19.
18. Scherrer MAR, Oréfice F. Contribuição ao estudo das manifestações dermatológicas e oftalmológicas da Síndrome de Behçet. *Arq Bras Oftalmol* 1988;51:149-155.
19. Hamdan A, Mansour W, Uthman I, Masri AF, Nasr F, Arayssi T. Behçet's disease in Lebanon: clinical profile, severity and two-decade comparison. *Clin Rheumatol* 2006; 25:364-367.
20. Krause I, Yankevich A, Fraser A et al. Prevalence and clinical aspects of Behçet's disease in the north of Israel. *Clin Rheumatol* 2007;26:555-560.
21. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-789.
22. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-351.
23. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J* 2000;76:629-637.
24. Brama I, Fainaru M. Inner ear involvement in Behçet's disease. *Arch Otolaryngol* 1980; 106:215-217.
25. Kulahli I, Balci K, Koseoglu E, Yuçe I, Cagli S, Senturk M. Audio-vestibular disturbances in Behçet's patients: report of 62 cases. *Hear Res* 2005;203:28-31.
26. Leitão B, Machado F, Soares F, Souza H, Queiroz AC, Santiago M. Myocardial inflammatory pseudotumor, multiple thrombosis and manifestation of Behçet's Disease. *Clin Rheumatol* 2008; (in press).
27. Mok CC, Cheung TC, Ho CT, Lee KW, Lau CS, Wong RW. Behçet's disease in southern Chinese patients. *J Rheumatol* 2002;29:1689-1693.
28. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branas F, Lopez-Lazaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol* 2000;27:703-707.
29. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-1291.

International Workshop on the Molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone Disease

**Oxford, Reino Unido
6-8 de Julho de 2009**

International Symposium on Paget's Disease

**Oxford, Reino Unido
8-9 de Julho de 2009**

ENTERITE E CISTITE – UMA CAUSA DE DOR ABDOMINAL NO LÚPUS

M. Raquel Marques,* Catarina Matos,* Susana Oliveira*

Resumo

Apresenta-se o caso de uma doente do sexo feminino, 28 anos, de raça negra, com diagnóstico prévio de síndrome de sobreposição de lúpus e artrite reumatóide, medicada com corticosteróides e metotrexato, que foi internada por dor abdominal, vômitos e diarreia, com quinze dias de evolução. Da avaliação complementar destaca-se: proteína C reactiva, velocidade de sedimentação, lactato desidrogenase e amilase elevadas; C3 diminuído; hemoculturas, coproculturas, cultura do líquido peritoneal e urocultura negativas; espessamento e edema parietal das ansas do jejuno, ureterohidronefrose bilateral e espessamento parietal vesical na tomografia computadorizada abdomino-pélvica; endoscopia digestiva alta com biopsia que mostrou pangastrite e duodenite crónicas; cistoscopia com biopsia que evidenciou cistite crónica. Estes aspectos permitem fazer o diagnóstico de enterite e cistite lúpicas que surgem raramente associadas e têm mau prognóstico. Medicada com corticoterapia em altas doses, seguida de azatioprina e prednisolona, houve melhoria clínica e imagiológica.

Palavras-chave: Lúpus; Enterite; Cistite; Dor Abdominal.

Abstract

We present a case of a 28-year-old black female patient with a previous diagnosis of overlapping syndrome of lupus and rheumatoid arthritis, treated with corticosteroids and methotrexate, who was admitted to our department due to abdominal pain with vomits and diarrhea for 15 days.

On complementary evaluation elevated C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, lactate dehydrogenase and amylase levels were de-

tected, C3 was reduced, blood, faeces, peritoneal fluid and urine cultures were negative; abdominal computerized tomography disclosed jejunal thickening with parietal edema, bilateral ureterohidronephrosis and bladder parietal thickening; on endoscopy with biopsy there was chronic pangastritis and duodenitis; cystoscopy with biopsy showed chronic cystitis. Those aspects suggested lupus enteritis and cystitis which appear rarely associated and have poor prognosis. This patient was treated with high dose corticosteroids followed by azathioprine and prednisolone, with clinical and imaging improvement.

Keywords: Lupus; Enteritis; Cystitis; Abdominal Pain.

Introdução

Apresenta-se o caso clínico de uma doente com síndrome de sobreposição, cumprindo previamente critérios de lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatóide, com dor abdominal, vômitos e diarreia, que colocou um desafio diagnóstico, quer pela variedade de causas deste sintoma, quer pelo achado de dados imagiológicos e histológicos sugestivos de uma associação raramente relatada na literatura – enterite e cistite lúpicas.

Caso clínico

Trata-se de uma doente do sexo feminino, com 28 anos, raça negra, natural de Cabo Verde, empregada doméstica, internada por um quadro com 15 dias de evolução de dor abdominal tipo cólica, vômitos e diarreia, tendo sido admitida gastroenterite aguda e medicada no serviço de urgência com metoclopramida e trimetoprim-sulfametoxazol, sem melhoria. Como antecedentes pessoais, há a destacar síndrome de sobreposição, com critérios de lúpus eritematoso sistémico (LES) e artrite reu-

*Serviço de Medicina IV do Hospital Pulido Valente – Centro Hospitalar Lisboa Norte



Figura 1. TC toraco-abdomino-pélvica mostrando espessamento significativo das paredes intestinais em ansas do jejunu significativamente edemaciadas e com aspecto estriado.



Figura 2. TC toraco-abdomino-pélvica mostrando espessamento difuso da mucosa gástrica.

matóide, diagnosticado 1 ano antes. Apresentava nessa altura febre, adenopatias, derrame pleural, artrite simétrica nas mãos (interfalângicas proximais e punhos), e emagrecimento de 10% do peso corporal, sem queixas *sicca*, com citopénias- anemia normocítica e normocrómica (Hb-8,8 g/dL) e leucopénia ($GB-3,6 \times 10^9/L$); anticorpos antinucleares (ANA) 1/1.280 ($N < 1/160$), anti-DNA de dupla cadeia (antiDNAds) 207,2 ($N < 50$), antihistonas positivo, anti-SSA positivo, anticardiolipina positivo IgG-22 ($N < 15$), IgM-55 ($N < 15$), factor reumatóide fortemente positivo 609 ($N < 20$) e anti-ribonucleoproteína (Anti-RNP) negativo. Foi medicada com corticóides e metotrexato, com boa evolução. A salientar da sua história obstétrica que não apresentava abortos prévios e teve uma gravidez sem qualquer complicação. Os seus antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo, estava prostrada, apirética,

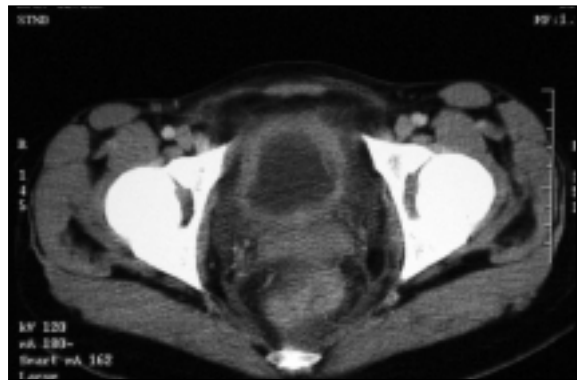


Figura 3. TC toraco-abdomino-pélvica mostrando espessamento vesical parietal difuso.

com pele e mucosas descoradas e desidratadas e abdómen distendido, timpanismo à percussão, depressível, doloroso à palpação do epigastro, sem reacção peritoneal, sinal de Murphy renal negativo bilateralmente. Das análises feitas realçava-se anemia normocítica normocrómica (Hb-9 g/dL), número de leucócitos diminuído ($4 \times 10^9/L$), VS elevada (120mm/s), hipocaliémia (2,9 mmol/L), LDH elevada (663 U/L), hiperamilasémia (335 U/L), hipalbuminémia (3,32 g/dL), PCR aumentada (10,2 mg/dL), C3 diminuído 54,9 ($N > 85$) e C4 no limite inferior do normal 15 ($N > 12$), anticorpos antifosfolípidos negativos, urina II sem alterações. Os exames culturais (hemoculturas, urocultura e coproculturas), colhidos antes do início de antibioterapia, foram negativos. Dos exames complementares destacava-se radiografia simples do abdómen com distensão de ansa do intestino delgado e ecografia abdominal, renal e pélvica, com ligeira dilatação pielocalicial bilateral, sem localização de obstrução ou sinais de litíase, com presença de líquido peri-hepático e peri-esplénico. A endoscopia digestiva alta apresentava fundo, corpo e antro gástricos com mucosa hiperemiada e de aspecto mosqueado, erosões superficiais no antro, aspecto endoscópico e histológico compatível com pangastrite. Realizou tomografia computadorizada abdominal e pélvica com espessamento significativo das paredes intestinais em ansas do jejunu (Figura 1), significativamente edemaciadas e com aspecto estriado, que sugeriam isquémia intestinal, com atingimento jejunal. Visualizava-se preenchimento hídrico de recessos peritoneais abdomino-pélvicos, espessamento difuso da mucosa gástrica (Figura 2), uretero-hidronefrose bilateral, não sendo evidente causa obstrutiva, e espessamento vesical pa-

rietal difuso (Figura 3). Foi feita paracentese diagnóstica guiada por ecografia com contagem de células normal, estudo bioquímico compatível com exsudado, exame citológico negativo e exame cultural (em aerobiose e anaerobiose) negativo. Quanto às biopsias gástricas e duodenais, revelaram gastrite crónica activa não associada a *H. pylori* e duodenite crónica ligeira e inespecífica. Foi submetida a cistoscopia com biopsia vesical que mostrou cistite crónica ligeira inespecífica com ligeira actividade. Como terapêutica, foi medicada inicialmente com ciprofloxacina sem qualquer resposta clínica e, posteriormente, com prednisolona endovenosa em doses elevadas (1mg/Kg/dia), além de metoclopramida, domperidona e pantoprazol. Registou-se uma excelente evolução, após introdução de prednisolona, com melhoria clínica e laboratorial. A tomografia computadorizada abdominal e pélvica após 2 semanas apresentava diminuição do volume da ascite, menor envolvimento das ansas intestinais pelo espessamento, que atingia sobretudo o jejuno e menor espessamento da bexiga. Teve alta, medicada com prednisolona 60 mg/dia e azatioprina 75 mg/dia, que foi introduzida para realizar desmame progressivo de corticóides. Como hipóteses de diagnóstico finais admitiu-se enterite e cistite lúpica no contexto de síndrome de sobreposição.

Discussão

O lúpus é uma doença inflamatória multissistémica que se manifesta com uma grande variedade sintomatológica, sendo os sistemas mais afectados o músculo-esquelético (63 a 91%), o cutâneo (55 a 78%) e o renal (28 a 74%), segundo algumas séries.¹ Clinicamente, as manifestações gastrointestinais são frequentes. Abrangem entidades muito variadas e de prognóstico muito diferente. Anorexia, náuseas, vómitos e diarreia acompanham frequentemente as crises e podem dever-se a irritação peritoneal ligeira ou efeitos da medicação. A dor abdominal no doente com lúpus coloca um desafio considerável. Ocorre em 6 a 34 % dos doentes com lúpus² e podem ser múltiplas as suas causas² (Quadro I). Realça-se a importância da detecção precoce das situações que potencialmente necessitem de cirurgia.

Nesta doente, o facto de apresentar VS elevada, valores de complementémia diminuídos e leucopenia sugeria um *flare* da doença. A suspeita clíni-

Quadro I. Causas de dor abdominal no lúpus

Causas cirúrgicas

- Enfarte intestinal (por vasculite ou anticoagulante circulante)
- Perfuração iatrogénica de úlcera gastroduodenal
- Invaginação intestinal
- Pneumatose quistóide intestinal
- Hemobilia
- Ruptura espontânea hepática ou esplénica
- Pseudoaneurisma pancreático
- Pancreatite (por vasculite, trombose arterial por anticoagulante circulante, corticoinduzida, induzida pela azatioprina)

Causas médicas

- Ascite
- Peritonite asséptica
- Hemoperitoneu
- Enterite regional
- Enteropatia exsudativa
- Hematoma perirenal
- Pseudo-obstrução intestinal crónica
- Gastroenterite
- Infecção urinária
- Fibrose retroperitoneal
- Dor referida (pleurisia, pericardite, angor)

Adaptado de Kahn et al, *Maladies et syndromes systémiques*

co-laboratorial foi complementada pelos exames radiológicos e endoscópicos com aspectos histológicos compatíveis com enterite e cistite. Um diagnóstico diferencial possível neste contexto seria o síndrome antifosfolípido, mas contra esta hipótese concorre a melhoria do quadro sem terapêutica anticoagulante além de uma 2ª determinação de anticorpos antifosfolípidos negativa.

A enterite lúpica, com ou sem enfarte, é uma das mais graves complicações do lúpus. Fisiopatologicamente, os pequenos vasos, artérias e vénulas, são afectados por trombose, infiltrado inflamatório e necrose fibrinóide da parede. A túnica adventícia e a média pode também mostrar deposição de complexos imunes e complemento. À medida que o fluxo sanguíneo diminui, o intestino é particularmente sensível à isquémia, sendo a mucosa a camada mais sensível, seguida pelas camadas musculares. A submucosa e a serosa são as menos afectadas. Uma vez que a muscular e a submucosa são envolvidas, radiologicamente constata-

-se o edema da parede (*thumbprinting*). A ruptura e isquémia da camada muscular leva a *ileus* e dilatação.

Num estudo de 2002,³ numa série de 175 doentes com lúpus, 38 (22%) apresentaram-se com dor abdominal aguda. A causa mais comum de dor abdominal aguda foi a enterite lúpica, em 45 % dos casos. Lee CK *et al* determinaram que o SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) e os valores laboratoriais, excepto a leucopénia, não se correlacionaram com a ocorrência de enterite lúpica. Isto significa que, segundo estes autores, a dor abdominal aguda, incluindo a enterite lúpica, pode ocorrer em doentes cuja actividade da doença está controlada, tal como na doente que apresentamos.

Numa outra série com 51 doentes com lúpus que se apresentaram com abdómen agudo, já em 1997, Medina *et al*⁴ observaram que a vasculite mesentérica foi responsável por 35 % de todos os casos de doentes com abdómen agudo, percentagem que aumentava para 53 % nos doentes com lúpus em actividade.

O diagnóstico de enterite lúpica põe um desafio clínico. Os sintomas e sinais são variados e podem confundir-se com uma oclusão intestinal ou peritonite. As radiografias simples ou com contraste, são muitas vezes normais ou inespecíficas. Podem mostrar *ileus*, *thumbprinting* e mesmo *pneumatosis intestinalis*. Apesar da arteriografia poder demonstrar arterite mesentérica, a sua utilidade no diagnóstico de enterite lúpica é questionada. Com um maior uso da tomografia computadorizada (TC), tornou-se mais fácil estabelecer o valor deste exame no diagnóstico desta doença. Foram avaliadas as características da TC em doentes com lúpus e dor abdominal aguda num estudo de Byung *et al* de 1999.⁵ Em 79% encontraram achados compatíveis com isquémia intestinal que atribuíram a vasculite pela sua reversibilidade após administração endovenosa de corticóides, em conjunto com dados da história e apresentação clínica. Dos 31 casos, 29 apresentavam espessamento intestinal, circunferencial e simétrico. Em 90% destes verificou-se um sinal de alvo. O jejuno e o íleo foram as porções mais envolvidas. Em 24 dos 29 casos, o espessamento era multissegmentar, de tamanhos variáveis e não parecia estar confinado a um único território vascular. Os 31 casos apresentaram engurgitamento dos vasos mesentéricos e aumento da atenuação da gordura mesentérica adjacente. Observou-se dilatação difusa ou focal de seg-

mentos intestinais em 27 dos 31 casos. Neste estudo detectaram a presença concomitante de hidronefrose em 9 doentes, com cistite lúpica presente em 5 desses, tal como aconteceu com a nossa doente, que também apresentava cistite e hidronefrose.

Apesar da hidronefrose poder ocorrer por vários mecanismos no lúpus, a cistite relacionada com a vasculite é considerada a causa mais provável porque a obstrução da junção ureterovesical pode desenvolver-se a partir do espasmo do músculo detrusor associado com a inflamação.

A cistite lúpica é uma entidade rara, resulta frequentemente em uropatia obstrutiva e tem uma forte associação com sintomas gastrointestinais.

Em 2000,⁶ foi feito um estudo para investigar as etiologias do envolvimento da bexiga em doentes com LES, as características clínico-radiológicas das manifestações gastrointestinais e as evoluções nos doentes com cistite lúpica acompanhada por manifestações gastrointestinais. Em 413 doentes com LES, foram identificados 10 com sintomas urinários inferiores. A etiologia dividiu-se do modo seguinte: cistite lúpica em 5 doentes, disfunção neurológica associada a mielite transversa em 3 doentes, cistite induzida pela ciclofosfamida em 1 e cistite tuberculosa em 1. Todos os doentes com cistite lúpica apresentavam manifestações gastrointestinais. Em todos os doentes com cistite lúpica, foi demonstrado *ileus* paralítico na radiografia simples de abdómen e ascite, ureterohidronefrose bilateral e espessamento da parede da bexiga na ecografia e na TC abdominal. A TC abdominal revelou espessamento da parede do intestino em 4 dos 5 doentes e a região mais afectada foi o território da artéria mesentérica superior. Faleceram 2 dos 5 doentes com cistite lúpica, no período de *follow-up*.

Num artigo de 2004,⁷ similarmente, 4 dos 6 doentes com cistite lúpica analisados, tinham manifestações gastrointestinais. No mesmo artigo, sugere-se que a cistite lúpica não seja rara nos asiáticos com LES. Dos doentes relatados, dois faleceram por infecção após os procedimentos cirúrgicos para a ureterohidronefrose persistente.

Foi feita uma revisão da literatura dos casos de uropatia obstrutiva em doentes com LES em 1995,⁸ a propósito de um caso relatado. Num total de 19 doentes, a maioria eram mulheres, com uma idade média de 31,7 anos e orientais em 63% e a cistite intersticial em 89% como a causa subjacente com concomitante envolvimento gastrointestinal

em 89% e glomerulonefrite de grau IV ou V da WHO em 67%. Apesar da boa resposta em 68% aos esteróides na maioria dos doentes com uropatia obstrutiva, 32% requereram correcção cirúrgica e 32% morreram.

Devido ao facto de haver poucos doentes relatados com enterite lúpica, nunca foram feitos ensaios clínicos terapêuticos prospectivos randomizados. Há múltiplos relatos de casos que indicam os corticóides como terapêutica de primeira linha.³ Quando há resistência aos corticóides, há dados que sugerem uma combinação de metilprednisolona e ciclofosfamida. Actualmente, os doentes são tratados com prednisolona 1 mg/Kg/dia, passando a oral logo que os sintomas desapareçam com desmame nas semanas seguintes. Se o doente não responder à terapêutica após 48 h, pode ser necessária a intervenção cirúrgica. Se o doente desenvolver perfuração ou enfarte intestinal, gangrena ou peritonite, é necessária laparotomia. Ocorre morte em mais de dois terços dos doentes com perfuração intestinal.

Apesar da enterite lúpica ser uma entidade relativamente rara, é importante investigar a sua presença quando o doente com lúpus se apresenta com dor abdominal aguda. Para isso, uma história clínica cuidada e um exame objectivo atento, acompanhados de exames complementares adequados, dos quais salientamos a TC, poderão levar a um diagnóstico mais preciso. A sua associação com cistite está documentada na literatura. A corticoterapia em doses elevadas é uma arma eficaz, devendo manter-se vigilância apertada principalmente nas primeiras 48 horas, tendo em vista a necessidade de intervenção cirúrgica precoce e o prognóstico reservado.

Correspondência para

M. Raquel Marques
mraquelmarques@netcabo.pt
Rua 4 de Outubro, nº3, 2º esquerdo
2620-206 Ramada

Referências

1. Gladman DD, Burowitz M. Systemic Lupus Erythematosus-chapter 7– in: Klippel JH, Dieppe PA et al. Rheumatology 2nd edition. Mosby. 1997: pag 1.1-1.18
2. Meyer O, Khan MF. Lupus érythémateux systémique - chapitre 7 – In: Khan MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC. Maladies et syndromes systémiques - 4eme edition. Médecine-Sciences Flammarion. 2000: pag 205-206
3. Lee CK, Ahn MS, Lee EY et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). Ann Rheum Dis 2002;61:547-550
4. Medina F, Ayala A, Jara IJ et al. Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. Am J Med 1997;103:100-105
5. Byun JY, Ha HK, Yu SY et al. CT features of systemic lupus erythematosus in patients with acute abdominal pain: emphasis on ischemic bowel disease. Radiology 1999;211:203-209
6. MinMin JK, Byun JY, Lee SH et al. Urinary bladder involvement in patients with systemic lupus erythematosus: with review of the literature. Korean J Intern Med 2000;15:42-50
7. Chen MY, Lee KL, Hsu PN, Wu CS, Wu CH. Is there an ethnic difference in the prevalence of lupus cystitis? A report of six cases. Lupus 2004;13:263-269
8. Kim HJ, Park JY, Kim SM et al. Systemic lupus erythematosus with obstructive uropathy. Case report and review. J Korean Med Sci 1995;10:462-469

DOENÇA DE DEGOS COMO MANIFESTAÇÃO CUTÂNEA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Jozélio Freire de Carvalho*

Resumo

A doença de Degos ou papulose atrófica maligna é uma vasculopatia rara que se caracteriza pela presença de uma lesão cutânea patognomônica e envolvimento vascular visceral de pequenos vasos, principalmente do tracto digestivo ou do sistema nervoso central. Aquilo que mais chama a atenção nessa doença é o aspecto bastante benigno da lesão cutânea, que esconde por trás a oclusão de vasos da pele e das vísceras. Neste trabalho, é relatado o caso de uma paciente com lúpus eritematoso sistêmico há oito anos, em que na evolução surgiram pápulas com centro esbranquiçado típicas da doença de Degos, disseminadas no tronco e extremidades, poupando a face, mãos e pés. A investigação complementar afastou envolvimento sistêmico da Doença de Degos. Após a introdução do ácido acetilsalicílico, houve o bloqueio do surgimento de novas lesões e a paciente encontra-se clinicamente estável, em seguimento ambulatorial sem complicações até ao momento. A papulose atrófica maligna é uma entidade rara e com prognóstico sombrio nos casos com envolvimento visceral. A sua associação com o Lúpus Eritematoso Sistêmico, entretanto, parece originar uma doença mais benigna, sem o envolvimento visceral característico da papulose maligna.

Palavras-chaves: Doença de Degos; Papulose atrófica maligna; Doença de Kohlmeyer-Degos; Vasculopatia; Lúpus eritematoso sistêmico.

Abstract

Degos' disease or malignant atrophic papulosis is a rare vasculopathy characterized by the presence

of a typical skin lesion and visceral vascular involvement of small vessels, mainly of the digestive tract or central nervous system. The most interesting fact in this disease is the benign appearance of cutaneous lesion, hiding the occlusion of skin and visceral vessels. The author reports the case of a female patient with systemic lupus erythematosus for eight years. During her follow up, generalized skin papules were observed on the trunk and limbs, sparing her face, hands and feet, compatible with Degos' disease. Additional imaging investigation excluded systemic involvement of the disease. Treatment with acetylsalicylic acid prevented the appearance of new cutaneous manifestations and the patient remains clinically stable on the Outpatient Clinic without complications, until this moment. Malign atrophic papulosis is a rare disease with a poor prognosis. However, its association with systemic lupus erythematosus seems to follow a more benign course, without the typical visceral involvement.

Keywords: Degos' Disease; Malignant Atrophic Papulosis; Kohlmeyer-Degos' Disease; Vasculopathy; Systemic Lupus Erythematosus.

Introdução

A doença de Degos foi descrita por Kohlmeier em 1941 como uma tromboangeíte obliterante dos vasos mesentéricos.¹ Posteriormente descrita como dermatite pápulo-escamosa atrófica por Degos, Delort e Tricot² e, finalmente, em 1948, recebeu a denominação de papulose atrófica maligna, por Degos.³ É uma doença multissistêmica, de etiopatogenia desconhecida, caracterizada por arteriopatia oclusiva de vasos de pequeno e médio calibre, que apresenta lesões cutâneas patognomônicas e freqüentemente acometimento visceral.⁴

Acomete mais os homens numa proporção de 3:1. A idade preferencialmente envolvida é entre 20 e 40, mas já foram descritos casos dos 14 aos 57

Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo – SP, Brasil.
JF Carvalho recebeu um grant da Federico Foundation



Figura 1. Lesões papulares atróficas típicas da Doença de Degos sobre o dorso.



Figura 2. Detalhe da lesão típica com fundo esbranquiçado.

anos. A raça branca é a mais acometida.⁵ Fisiopatologicamente, caracteriza-se pela obliteração de vasos secundária a proliferação endovascular e trombose. Algumas hipóteses patogênicas têm sido aventadas, tais como ser uma doença infecciosa, desde que a presença de inclusões citoplasmáticas tubulares sugestivas de paramixovírus foi descrita. Entretanto, as teorias mais aceitas na atualidade são aquelas relacionadas à função endotelial prejudicada, às anormalidades da coagulação, a presença de anticorpos antifosfolípidos e de níveis séricos elevados de imunoglobulina A.⁶

No presente trabalho, descreve-se o caso de uma paciente com a rara doença de Degos e foi realizada uma revisão da literatura acerca desta doença.

Caso Clínico

Paciente de 18 anos, do sexo feminino, com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico há oito anos, caracterizado pela presença de eritema malar típico, fotossensibilidade, poliartrite de grandes e pequenas articulações, nefrite proliferativa, anticorpos antinucleares positivos, padrão homogêneo e anticorpo anti-dsDNA positivo 1:160. Foi tratada com difosfato de cloroquina (250mg/dia), pulsoterapia com metilprednisolona (1g/dia por 3 dias) e 12 pulsos com ciclofosfamida na dose de 1,2g intravenosa mensal, e evoluiu com remissão do quadro renal. Durante a vigência da terapêutica com ciclofosfamida, após a nona sessão dessa pulsoterapia, evoluiu com o aparecimento de lesões cutâneas caracterizadas por pápulas de cerca de 5 mm de diâmetro, disseminadas em todo o

tronco, membros superiores, excetuando-se as mãos, e nos membros inferiores, excetuando-se os pés (Figuras 1 e 2). A face também foi poupada. A biopsia da lesão demonstrou isquemia em cunha da derme, sem infiltrado inflamatório ou necrose fibrinóide (Figura 3). Outros achados observados foram degeneração vacuolar nas células basais, depósito de mucina na derme pela coloração de Alcian-Blue, membrana basal espessada ao PAS e com imunofluorescência positiva para IgM (Figura 4). Com esse resultado da biopsia e com o quadro clínico típico de lesões cutâneas foi realizado o diagnóstico de doença de Degos. As pesquisas de anticorpos anticardiolipina IgG e IgM e de anticoagulante lúpico foram negativas e a dosagem de IgA sérica resultou normal. Para investigação de lesão gastrointestinal, foram realizadas tomografias computadorizadas com contraste do abdome e do sistema nervoso central que foram normais, além de endoscopia digestiva alta e colonoscopia que foram igualmente sem alterações. Foi introduzido como terapêutica ácido acetilsalicílico 100mg/dia; a paciente evoluiu bem, estável, sem surgimento de novas lesões e cicatrização com centro esbranquiçado das lesões existentes. Atualmente, a paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial há seis anos, sem nenhuma intercorrência, em uso apenas do anti-agregante plaquetário e difosfato de cloroquina 250mg/dia para o lúpus.

Discussão

A doença de Degos é uma entidade rara e que chama a atenção, principalmente pela inocência das

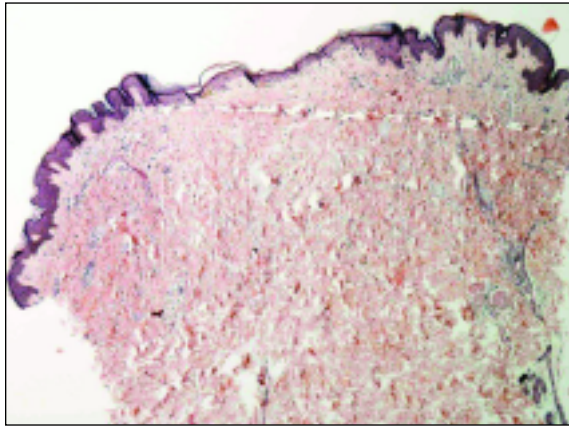


Figura 3. Corte histológico utilizando coloração de hematoxilina-eosina demonstrando afilamento da epiderme por isquemia.

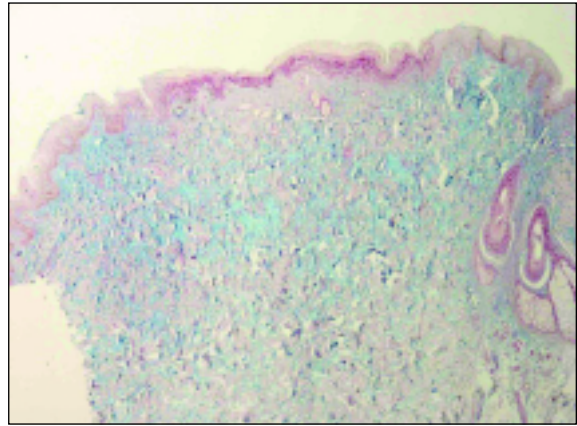


Figura 4. Corte histológico utilizando coloração por Alcian Blue demonstrando depósito de mucina na derme.

lesões cutâneas à somatoscopia, entretanto que carregam um envolvimento visceral bastante grave. Na atualidade, existem cerca de 150 casos descritos na literatura.⁷

O quadro cutâneo caracteriza-se principalmente por pápulas e lesões eritematosas de 2-5 mm, podendo coalescer e chegar a 15mm que se tornam umbilicadas com centro esbranquiçado, com eritema ao redor e deixam cicatriz branca, borda eritematosa e telangiectásica. São assintomáticas ou oligossintomáticas. Cada paciente tem em média cerca de 30 lesões, mas pode chegar a 300. O tronco e as extremidades são os locais preferenciais. Geralmente, poupam o couro cabeludo, a face e as regiões palmares e plantares, como observado no presente caso. As lesões são mais observadas nas regiões dorsais que nas ventrais e da mesma maneira são mais proximais que distais. Pode também acometer os lábios e a mucosa oral. Outras lesões menos freqüentes são as urticariformes, ulcerosas e as gomoso-nodulares.⁵

Em relação ao envolvimento sistêmico, o trato gastrointestinal é o mais freqüente (60%). Pode ocorrer no período entre 3 meses e 3 anos do início do acometimento cutâneo. Caracteriza-se clinicamente por dor abdominal, cólicas, náuseas, vômitos, anorexia, diarreia e, por vezes, até o íleo paralítico intestinal. Quadros de má absorção, melena, emagrecimento já foram também descritos. A atonia gastroduodenal e a ascite também são achados, porém mais incomuns. O quadro gastrointestinal pode, raramente, preceder o quadro cutâneo.⁸

As alterações neurológicas ocorrem em 13% dos casos e caracteriza-se por cefaléia, diplopia, ataxia,

parestesias, meningoencefalite e acidente vascular encefálico, seja hemorrágico ou isquêmico. Também são descritas polirradiculoneurite, mononeurite múltipla e alterações mielopáticas. Em relação às manifestações oftalmológicas são observadas desde alterações conjuntivais, cuja membrana apresenta vasos tortuosos na conjuntiva bulbar ou hemorragias, até quadros mais graves com esclerite, episclerite, alterações da coróide e retina, papiledema, atrofia neural e ptose palpebral. As serosites pleural e pericárdica já foram também relatadas.^{9,10} Por fim, as alterações relacionadas ao sistema genito-urinário são o espessamento da arteríola aferente e da membrana basal capilar e em estudos de necrópsia, as alterações renovasculares.

O estudo histopatológico da pele ou dos órgãos acometidos pela doença de Degos pode revelar edema e proliferação endoteliais, podendo haver necrose fibrinóide e trombose vascular. Outros achados são a fibrose entre o endotélio e a lâmina elástica interna, atrofia da epiderme, hiperqueratose e mucinose, infiltrado linfo-histiocitário perivascular, entretanto com ausência de inflamação e necrose da média e adventícia. A imunofluorescência indireta do tecido geralmente é normal, mas, ocasionalmente, podem ser observados acúmulo de IgG e complemento. Ao PAS a membrana basal é espessada.⁶ O diagnóstico diferencial histopatológico deve ser realizado com uma vasculite necrotizante. Entretanto, como já mencionado, a inflamação vascular é discreta, se existir, e há ausência de imunocomplexos no tecido. Vasculite leucocitoclástica, raramente pode ocorrer. Estudos de necrópsia têm demonstrado o envolvimen-

to dos sistemas renal, supra-renal, dos olhos, trato gastrointestinal, pleura, pericárdio, miocárdio, pulmão e diafragma.

Os diagnósticos diferenciais dessa entidade são realizados com o líquen escleroso gutato e as vasculites necrotizantes. A presença de lesões nas regiões gravitacionais deve lembrar a possibilidade de atrofia branca de Milian ou vasculite livedóide, que se caracteriza por pápulas eritematosas ou lesões infiltradas que regridem como lesões umbilicadas e centro nacarado com borda telangiectásica. Habitualmente, a vasculite livedóide é acompanhada por livedo reticular e ulcerações da pele e não apresenta associação com lesão visceral. Quando a doença de Degos envolve as mucosas, a melanose, a lentiginose e a acantose nigricans devem ser lembradas. As doenças sistêmicas devem sempre ser levadas em consideração também, tais como o lúpus eritematoso sistêmico, as vasculites primárias e a síndrome antifosfolípide.¹¹

Especula-se se os anticorpos antifosfolípide possam ter algum papel na fisiopatologia dessa doença.¹² Os primeiros casos da doença de Degos podem simplesmente representar doenças do tecido conjuntivo pobremente caracterizadas, pois somente a partir da década de 60 e de 80 é que os anticorpos anti-núcleo e antifosfolípidos tornaram-se amplamente disponíveis, respectivamente. Nesse sentido, Assier *et al.*¹³ relatou ausência de anticorpos antifosfolípidos em 15 pacientes com Degos, mas indicou que mais estudos são necessários. Num estudo recente, 4 casos de doença de Degos foram relatados, sendo que apenas um deles apresentava os achados típicos dessa doença, dois deles apresentaram laboratório compatível com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e o último deles apresentava dermatomiosite.¹⁴ Nesses casos, a positividade ao anticorpo antinúcleo e antifosfolípidos representou um achado de clara distinção para os casos que apresentavam tanta similaridade clínica e histopatológica. Na associação com LES, a papulose atrófica maligna aparece como doença de Degos-símile, sugerindo uma manifestação cutânea não específica do lúpus. Não existe até o momento descrição de casos de LES com envolvimento visceral clássico desta moléstia. São relatados casos apenas com lesões tegumentares associadas ao LES aparentemente benignos.¹⁴ Portanto, não parece no presente caso tratar-se de uma superposição destas duas doenças, mas o surgimento de um quadro cutâneo típico da doença de Degos, embora sem o acometimento visceral

da doença, numa paciente com LES.

Desde os anos 80 tem-se descrito casos de doença de Degos limitados exclusivamente à pele.^{15,16} E, tais casos, apresentam um forte componente hereditário.^{17,18} De forma interessante, cerca de 4-15% desses pacientes com lesões consistentes com doença de Degos permanecem clinicamente bem, sem evidência de envolvimento visceral.^{15,16,19,20} Na atualidade é sugerido que se nos dois primeiros anos não surgem indicativos de envolvimento visceral desse pacientes, possivelmente eles irão evoluir com bom prognóstico.^{11,21,22}

Não há um tratamento específico para a papulose. Os autores que a descrevem têm utilizado o ácido acetilsalicílico e/ou dipiradamol. Relatos mais antigos da eficácia da fenilbutazona são encontrados. O uso de medicamentos com um possível papel fibrinolítico, tal como a fenformina e etiestrenol não são mais cabíveis, pela ausência de tais medicações na atualidade, bem como pelos seus efeitos adversos intoleráveis. A anticoagulação com heparina e warfarin está indicada nos casos associados à síndrome antifosfolípide ou na falha dos tratamentos anteriores. Há diversos relatos de uso de antibióticos, arsênico, cloroquina, azatioprina, ciclofosfamida e metotrexato, entretanto, todos sem sucesso. O uso de corticóides, cloroquina e imunossupressores também se mostrou insatisfatório e por vezes pode piorar a doença, por mecanismo ainda desconhecido.^{7,23}

A boa resposta à aspirina como a observada no presente caso já tem sido relatada previamente na literatura, com recrudescência das lesões ao suspender esta medicação e nova melhora com o bloqueio do surgimento de novas lesões ao se instituir novamente o anti-agregante plaquetário.²⁴ Como a doença de Degos é uma doença vascular, possivelmente com ativação da coagulação sanguínea, isso poderia justificar a eficácia do uso da aspirina. Existe também descrição de piora do quadro clínico após o início de imunossupressão, como o apresentado pela paciente aqui descrita que iniciou o quadro cutâneo de doença de Degos após a instituição de ciclofosfamida, o que já foi previamente descrito.²⁵

Em relação ao prognóstico, de 106 pacientes, 53 foram a óbito em 5 anos. Portanto, há um prognóstico ruim devido à perfuração intestinal, peritonite e à lesão encefálica. Deve-se também levar em consideração a presença de alguns casos benignos de acometimento exclusivamente cutâneo, que são responsáveis por 30-37% dos casos.^{26,27}

Conclusão

Em conclusão, o presente caso associado a outros previamente relatados sugere que a doença de Degos possa não ser exclusivamente uma doença clínica distinta, mas possa ser também uma manifestação clínica e histopatológica presentes em doenças que geram lesão vascular como o lúpus eritematoso sistêmico. É provável que vários casos relatados no passado fossem manifestações de doenças do tecido conjuntivo subclínicas, pois testes confirmatórios laboratoriais não eram disponíveis na época. Nessa linha, os pacientes com doença de Degos devem ser investigados pelo menos para a presença de LES, síndrome antifosfolípide e dermatomiosite.

Correspondência para

Jozélio Freire de Carvalho
 Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3190,
 Cerqueira César, São Paulo-SP, Brasil
 01246-903
 Tel./Fax.: 55-11-306 174 90
 E-mail: jotafc@gmail.com

Referências

- Köhlmeier W. Multiple hautnekrosen bei thromboangiitis obliterans. *Arch Dermatol Syphilol* 1941;181:783-792.
- Degos R, Delort J, Tricot R. Dermatite papulo-squameuse atrophiante. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1942;49:148-150.
- Degos R, Delort J, Tricot R. Papulose atrophiante maligne (syndrome cutâneo-intestinal mortel). *Bull Soc Méd Hôp Paris* 1948;64:803-806.
- Burg G, Vieluf D, Stolz W, Landthaler M, Braun-Falco O. Maligne atrophische papulose (Morbus Köhlmeier-Degos). *Hautarzt* 1989;40:480-485.
- Howsden SM, Hodge SJ, Herndon JH, Freeman RG. Malignant atrophic papulosis of Degos. *Arch Dermatol* 1976;112:1582-1588.
- Black MM, Nishioka K, Levene GM. The role of dermal blood vessels in the pathogenesis of malignant atrophic papulosis (Degos' disease). *Br J Dermatol* 1973;88:213-219.
- Willa-Craps C, Zala LB, Nievergelt H, Hunziker T, Braathen LR. Malignant atrophic papulosis. *Dermatology* 1997;195:89-90.
- Benson F, Bergman F. Köhlmeier-Degos disease (malignant atrophic papulosis). *Acta Med Scand* 1968;184:165-169.
- Mauad T, De Fátima Lopes Calvo Tiberio I, Baba E et al. Malignant atrophic papulosis (Degos' disease) with extensive cardiopulmonary involvement. *Histopathology* 1996;28:84-86.
- Pierce RN, Smith GJ. Intrathoracic manifestations of Degos' disease (malignant atrophic papulosis). *Chest* 1978;73:79-84.
- Dubin HV, Stawiski MA. Systemic lupus erythematosus resembling malignant atrophic papulosis. *Arch Int Med* 1974;134:321-323.
- Ball E, Newberger A, Ackerman AB. Degos' disease is a distinctive pattern, chiefly of lupus erythematosus, and not a specific disease. *Dermatopathol Pract* 2001;7:370-383.
- Assier H, Chosidow O, Piette JC et al. Absence of antiphospholipid antibodies and anti endothelial cell antibodies in malignant atrophic papulosis: a study of 15 cases. *J Am Acad Dermatol* 1996;33:831-833.
- High WA, Aranda J, Patel SB, Cockerell CJ, Costner MI. Is Degos' disease a clinical and histological end point rather than a specific disease? *J Am Acad Dermatol* 2004;50:895-899.
- Farrell AM, Moss J, Costello C, Fearfield LA, Woodrow D, Bunker CB. Benign cutaneous Degos' disease. *Br J Dermatol* 1998;139:708-712.
- Harvell JD, Williford PL, White WL. Benign cutaneous Degos' disease. A case report with emphasis on histopathology as papules chronologically evolve. *Am J Dermatopathol* 2001;23:116-123.
- Habbema L, Kisch LS, Starnik TM. Familial malignant atrophic papulosis (Degos' disease) additional evidence for heredity and a benign course. *Br J Dermatol* 1986;114:134-135.
- Katz SK, Mudd LJ, Roenigk HH. Malignant atrophic papulosis (Degos' disease) involving three generations of a family. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:480-484.
- Su WPD, Schroeter AL, Lee DA, Hsu T, Muller SA. Clinical and histologic findings in Degos' syndrome (malignant atrophic papulosis). *Cutis* 1985;35:131-138.
- Requena L, Farina MC, Barat A. Degos' disease in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:852-856.
- Magrinat G, Kerwin KS, Gabriel DA. The clinical manifestations of Degos' syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:354-362.
- Plantin P, Labouche F, Sassolas B, Delaire P, Guillet G. Degos' disease: a 10 year follow-up of a patient without visceral involvement. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:136-137.
- Sidi E, Bourgeois-Spinasse J, Reinberg A, Gautard J. Degos' Malignant Atrophic Papulosis. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 1964;91:50-51.
- Drucker CR. Malignant atrophic papulosis: response to antiplatelet therapy. *Dermatológica* 1990;180:90-92.
- Powell J, Bordea C, Morris PJ, Farrell AM, Morris PJ. Benign familial disease worsening during immunosuppression. *Br J Dermatol* 1999;141:524-527.
- Moulin G, Bamet D, Franc MP, Pierson A. Papulose atrophiante de Degos familiale (mere-fille). *Ann Derm Venereol* 1984;11:149-155.
- Moulin G. Les formes bénignes de la papulose atrophiante maligne de Degos. *Ann Dermatol Venereol* 1988;115:1289-1290.

HIPERPLASIA DO TIMO EM DOENTE COM SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Adelino Carragoso,* Bernardo Faria,** José Roberto Silva,* Joana Capelo,**
Joana Vidinha,** Carla Ferreira Santos,* Orlando Gaspar*

Resumo

O timo é um importante órgão linfóide que desempenha um papel crucial na imunidade celular produzindo linfócitos T circulantes. A patologia do timo tem sido associada a diversas doenças autoimunes, sendo paradigmática a relação da miastenia *gravis* com timoma e hiperplasia do timo. Até à data, não foi estabelecida relação de patologia tímica com síndrome antifosfolipídico (SAF). Contudo, foram descritos casos de SAF associados a miastenia *gravis* ou que surgiram após timectomia.

Apresentamos o caso de um doente com SAF a quem foi diagnosticada hiperplasia linfóide folicular do timo. Discutimos a associação de síndrome antifosfolipídico com hiperplasia do timo e apresentamos propostas de conduta perante um doente com anomalia imagiológica do timo e SAF.

Palavras-chave: Timo; Hiperplasia do Timo; Timoma; Síndrome Antifosfolipídico; Doenças Autoimunes.

Abstract

Thymus is an important central lymphoid organ that plays a pivotal role in the generation of peripheral T-lymphocytes. Thymoma and thymus hyperplasia have been associated with various autoimmune disorders, mainly myasthenia *gravis*. There is no established relationship between thymus pathology and antiphospholipid syndrome; however, there are some reported cases of antiphospholipid

syndrome associated with myasthenia *gravis* or following thymectomy.

We present the case of a patient with antiphospholipid syndrome and thymic lymphoid follicular hyperplasia. We discuss the association between both entities and suggest a diagnostic approach of a patient with a radiological disorder of the thymus and antiphospholipid syndrome.

Keywords: Thymus; Thymic Hyperplasia; Thymoma; Antiphospholipid Syndrome; Autoimmune Disorders.

Introdução

O timo é um importante órgão linfóide central, desempenhando um papel crucial na imunidade celular.¹ Involui na idade adulta,^{1,2} sendo um órgão vestigial a partir da 4.^a década de vida.² Contudo, mantém-se como local de diferenciação e maturação de linfócitos T até ao fim da vida.¹ O estudo das anomalias do timo representa um grande desafio devido às alterações morfológicas do órgão ao longo da vida e à grande variabilidade interpessoal.^{1,2,3}

Timoma e hiperplasia do timo têm sido relacionados com doenças autoimunes, em particular miastenia *gravis* (MG), mas também doença de Graves, esclerose sistémica, lúpus eritematoso sistémico (LES) e artrite reumatóide (AR).^{1,2,4,5}

Até à data, não está estabelecida a associação entre síndrome antifosfolipídico (SAF) e hiperplasia do timo. Contudo, há relatos de doentes com SAF e MG⁶ e de doentes com SAF diagnosticado após timectomia.^{7,8} Apresentamos um caso clínico com essa possível associação.

Caso Clínico

Homem de 28 anos de idade, caucasiano, técnico

*Serviço de Medicina Interna 2, Hospital de São Teotónio, E.P.E – Viseu

**Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital de São Teotónio, E.P.E – Viseu

***Serviço de Medicina Interna I, Hospital de São Teotónio, E.P.E – Viseu

auxiliar de desporto. Sem antecedentes patológicos nem hábitos medicamentosos ou toxicológicos. A mãe tinha o diagnóstico de LES.

Recorreu ao Serviço de Urgência do nosso hospital por queixas de dor e edema da perna esquerda com dois dias de evolução, sem traumatismo prévio. Apresentava edema, rubor e calor do membro inferior esquerdo, com dor à palpação da região gemelar e sinal de Hommans. Analiticamente, apresentava de relevante d-dímeros aumentados (1022,5 ng/ml) e prolongamento do aPTT = 72,6 seg. (N: 29,0 – 37,0). O *ecodopler* mostrou oclusão da veia poplítea esquerda, confirmando o diagnóstico de trombose venosa profunda. Instituiu-se tratamento com heparina de baixo peso molecular subcutânea em dose terapêutica e iniciou-se hipocoagulação oral com varfarina.

Seguido em consulta de Medicina Interna desde essa altura e dada a positividade do anticoagulante lúpico e dos anticorpos anti-cardiolipina IgG (47 U/ml) na primeira determinação e mais de 12 semanas depois, diagnosticou-se SAF. O estudo das restantes trombofilias foi negativo. Apresentava ANA = 1/320, padrão homogéneo. Não reunia outros critérios laboratoriais nem clínicos do *American College of Rheumatology* (ACR) para diagnóstico de LES.⁹ Propôs-se manter hipocoagulação indefinidamente com varfarina para um INR alvo entre 2 e 3.

Uma radiografia do tórax solicitada em clínica de Medicina do Trabalho mostrou alargamento do mediastino superior. A tomografia computadorizada (TC) torácica identificou uma massa sólida localizada ao mediastino antero-superior com realce heterogéneo após contraste e com uma área menos densa apresentando conteúdo quístico (Figura 1). Os marcadores tumorais, nomeadamente a α -feto-proteína e a β -gonadotrofina coriónica humana (β -hCG), foram negativos. Perante a heterogeneidade da massa, optou-se pela sua excisão por esternotomia. A massa correspondia macroscopicamente a um conglomerado tecidular aparentemente capsulado com 29g de peso e 7,5x7x1,5 cm de dimensões, cuja histopatologia mostrou tratar-se de uma hiperplasia linfóide folicular do timo (Figura 2).

A função tiroideia era normal. O doente negava fadigabilidade fácil e diplopia, apresentava um exame neurológico normal e os anticorpos anti-acetilcolina eram $<0,10$ nmol/L (N: $<0,20$), excluindo-se MG.

O doente mantém-se em seguimento em con-

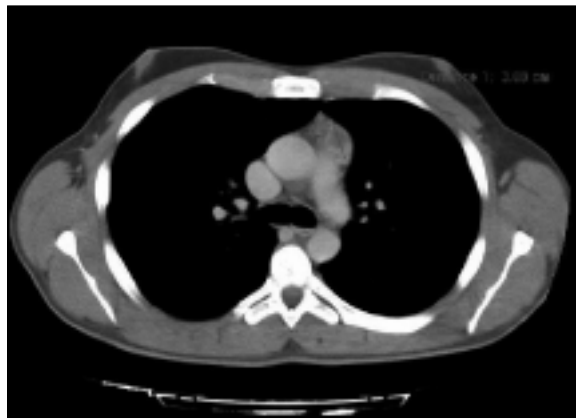


Figura 1. Tomografia computadorizada torácica (janela de mediastino) – Massa sólida, com maior eixo de 3,08 cm, a nível do mediastino anterior e superior, captando o contraste endovenoso de forma heterogénea e apresentando uma zona de menor densidade aparentemente quística. A localização da massa sugere que possa ter origem no timo.

sulta de Medicina Interna há 2 anos, não se tendo registado mais fenómenos trombo-embólicos nem a ocorrência de outras doenças auto-imunes.

Discussão

Na abordagem diagnóstica de massas do mediastino antero-superior deverão ser colocadas múltiplas hipóteses de diagnóstico diferencial, como tumores do timo, linfomas, tumores de células germinativas, bócio intra-torácico, tumores da tireóide e das paratiróides, tumores mesenquimatosos, tumores neuro-endócrinos, linfangiomas e quistos.^{10,11} As lesões tímicas podem ter várias etiologias, nomeadamente, timoma, carcinoma, hiperplasia do timo, tumor carcinóide, tumor de células germinativas, linfomas, timolipoma e quistos do timo.^{1,2,10}

O estudo de lesão correspondendo a provável patologia do timo é muito difícil dada a grande variabilidade morfológica do órgão ao longo da vida e inter-individual.^{1,2,3} Para melhor caracterização da lesão tímica, é habitualmente necessário recorrer a diversos meios complementares de diagnóstico, nomeadamente TC, ressonância magnética nuclear, cintigrafia com tálio-201 e tomografia por emissão de positrões com 18-fluorodeoxiglicose (PET-FDG).^{1,3} Ainda assim, o diagnóstico diferencial pode ser difícil apenas com estas avaliações

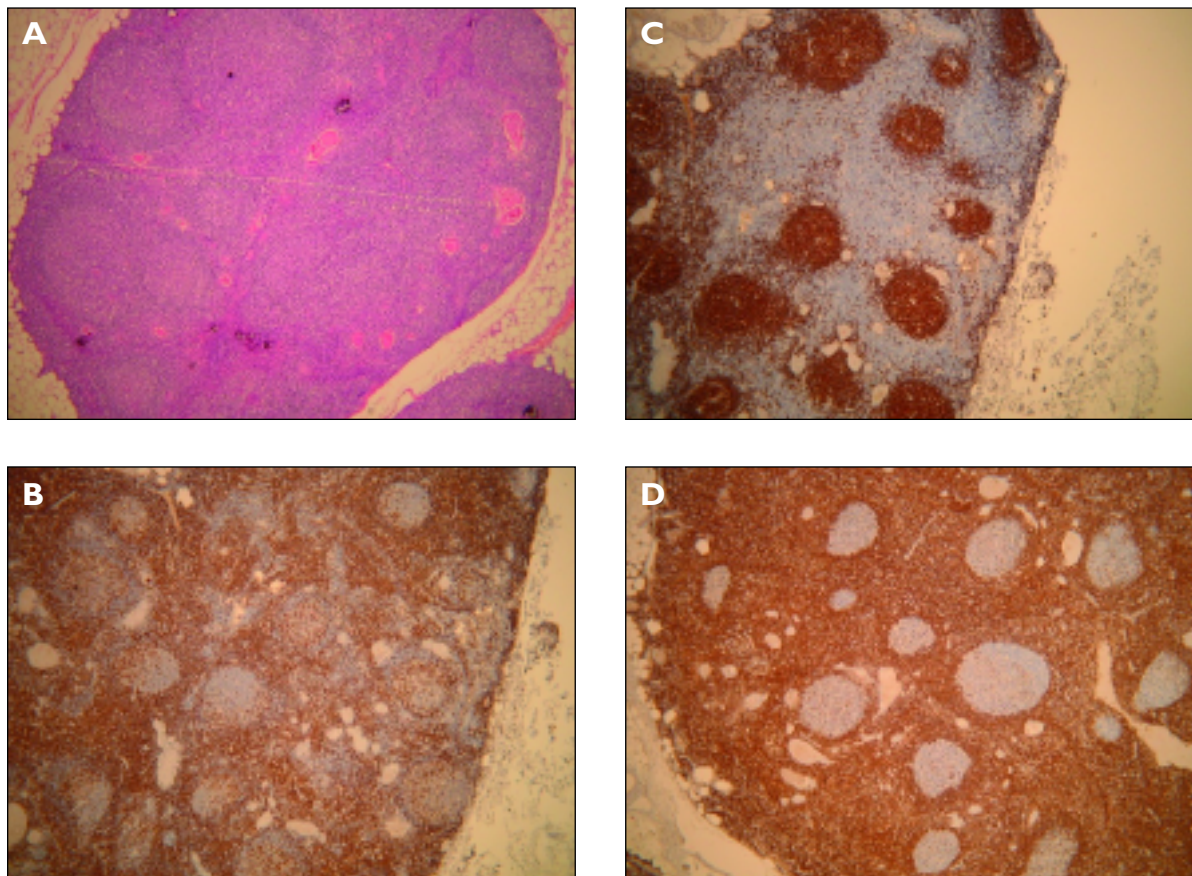


Figura 2. Histopatologia da massa obtida por excisão – Timo aumentado de volume com proliferação de folículos linfóides e distribuição normal das subpopulações de linfócitos (T e B).

2A – Hematoxilina e Eosina: Proliferação de folículos linfóides secundários com centros germinativos activos e corpúsculos de Hassal. **2B – Marcador de imuno-histoquímica CD3:** positividade quase difusa, mostrando população predominante de linfócitos T (população normal no timo). **2C – Marcador de imuno-histoquímica CD20:** positividade dos centros germinativos, constituídos por linfócitos B. **2D - Marcador de imuno-histoquímica BCL2:** não há marcação de centros germinativos, excluindo a existência de linfoma. (As marcações com CD15 e CD30 também foram negativas, excluindo-se linfoma de Hodgkin).

morfológicas e morfo-funcionais,^{1,3} pelo que pode ser necessária citologia aspirativa ou biopsia da lesão guiada por ecografia ou TC¹² ou ainda, em casos em que se mantenha dúvida diagnóstica, a biopsia por técnicas cirúrgicas invasivas.³

A hiperplasia do timo é uma lesão benigna, que pode ser encarada como uma resposta fisiológica a diversos estímulos. Há duas variantes de hiperplasia do timo: a hiperplasia verdadeira do timo que consiste no alargamento da glândula com manutenção da normal organização, associada a recuperação de *stress* recente; e a hiperplasia folicular linfóide do timo (HT) que consiste no aumento do número de folículos linfóides.^{1,2} A hiperpla-

sia do timo apresenta-se como um alargamento global, homogéneo e simétrico da glândula¹, não sendo contudo este achado na TC suficientemente específico,^{1,2,3} podendo ser necessário recorrer a outros meios complementares de diagnóstico e à integração de todos os dados clínicos.

A associação entre patologia do timo e doenças auto-imunes está bem estabelecida, sendo paradigmática a associação entre timoma ou HT e a MG.^{1,2} Cerca de 1/3 a metade dos doentes com timoma desenvolvem MG e cerca de 15% dos doentes com MG têm timoma.^{1,2} Por outro lado, cerca de 2/3 dos doentes com MG têm associada HT.^{1,2} A HT associa-se ainda a outras doenças auto-imu-

nes, nomeadamente LES, AR, esclerose sistémica e doença de Graves,^{1,2,4,5,13,14} e cerca de 10% dos doentes com MG sofrem de outras doenças auto-imunes (tiroidite auto-imune, LES, AR, polimiosite, Síndrome de Sjögren, esclerose sistémica e SAF).^{5,6,7,15}

Embora não esteja estabelecida associação entre HT e SAF, há relatos de doentes com SAF e MG⁶ e de doentes com SAF diagnosticado após timectomia,^{7,8} estabelecendo relação entre alterações tímicas (patologia do timo ou manifestações paratímicas) e SAF.

O timo exerce um papel fundamental no balanço entre tolerância imunológica e auto-imunidade. A produção e diferenciação das subpopulações de linfócitos no timo estão perturbadas no timoma e na HT, antes e após timectomia. As doenças relacionadas com o timo poderão dever-se à auto-indução de células T no tecido do timo anormal ou à supressão das células T reguladoras que controlam a auto-imunidade.^{15,16}

Uma questão que se coloca em relação às doenças auto-imunes associadas a HT é a do papel da timectomia no seu tratamento. Provoca remissão clínica em até 80% dos doentes com MG¹⁵, mesmo que não haja timoma ou HT associadas. Na doença de Graves o hipertiroidismo persiste após timectomia e observa-se remissão espontânea da HT após tratamento do hipertiroidismo,^{1,2,4} verificando-se diminuição significativa das dimensões do timo em doentes após tratamento com anti-tiroideos de síntese acompanhada de uma diminuição concomitante dos anticorpos anti-receptores da tirotropina (TRABs).¹⁴ Na hiperplasia verdadeira do timo verifica-se resolução espontânea após a cessação do estímulo desencadeador.^{1,2} Os doentes timectomizados por MG mostram a longo prazo linfocitopenia T moderada em associação com hipergamaglobulinémia e hiperactividade de células B.¹⁷ Muitos desses doentes apresentam títulos elevados de auto-anticorpos, nomeadamente anti-dsDNA e anticardiolipina, sem necessária associação com doença clínica.¹⁷ Contudo, estão descritos casos de LES, tiroidite de Hashimoto, vasculites e SAF após timectomia por MG.^{8,15,17} Shoenfeld *et al* sugerem que o aparecimento de doenças auto-imunes após imunomodulação, como a timectomia, poderá resultar da activação de auto-anticorpos naturais patogénicos ou do aumento do seu título.⁷ Assim, a timectomia não parece ser escolha terapêutica na grande maioria de doenças auto-imunes que não a MG.^{17,18}

No caso que descrevemos, optámos por biopsia cirúrgica pelo facto de a massa mediastínica ser heterogénea e apresentar uma área de aspecto quístico, aumentando a probabilidade de natureza maligna da mesma. A opção peri-operatória foi de exérese.

O nosso doente apresentava critérios modificados de Sapporo para o diagnóstico definitivo de SAF (um critério clínico e um critério laboratorial)¹⁹, sem critérios do ACR para LES. Deveremos estar particularmente atentos a manifestações de doenças auto-imunes potencialmente induzidas pela timectomia, em particular LES, pela conhecida associação com o SAF, porque há casos descritos de LES após timectomia, pela positividade dos ANA e pelos antecedentes familiares.

Considerando o papel do timo no balanço da imunidade acima descrito e a associação de timoma e HT com diversas doenças auto-imunes, parece-nos fisiopatologicamente defensável a relação entre HT e SAF, pelo que a associação no nosso doente não deverá ser considerada fortuita. Esta possível associação deverá ser tida em consideração de forma a poder fazer-se uma adequada abordagem de um doente com SAF no qual se evidencia patologia do timo.

Admitindo-se esta associação, parece-nos adequado que em doentes com SAF e massas mediastínicas anteriores de origem tímica provável e sem características de malignidade (massa homogénea, não calcificada, sem lesões quísticas, sem invasão de tecidos vizinhos) se faça uma abordagem conservadora, nomeadamente com vigilância imagiológica e com citologia aspirativa ou biopsia guiada. Não se poderá indicar timectomia como atitude terapêutica, sendo de considerar apenas como método diagnóstico em doentes com imagens que deixem dúvidas sobre a sua natureza ou benignidade, após estudo menos invasivo.

Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração da Sra. Dra. Manuela Meruje, Especialista do Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Coimbra, que procedeu ao estudo anatomopatológico da peça cirúrgica e teve a amabilidade de nos fornecer as imagens de histopatologia que ilustram este manuscrito.

Correspondência para

Adelino Carragoso
Serviço de Medicina Interna 2,
Hospital de São Teotónio EPE, Viseu
Portugal
E-mail: acarragoso@gmail.com

Referências

1. Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boiselle PM, Hatabu H. The thymus: a comprehensive review. *Radiographics* 2006;26:335-348.
2. Bogot NR, Quint LE. Imaging of thymic disorders. *Cancer Imaging* 2005;5:139-149.
3. Inaoka T, Takahashi K, Mineta M et al. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging. *Radiology* 2007;243:869-76.
4. Budavari AI, Whitaker MD, Helmers RA. Thymic hyperplasia presenting as anterior mediastinal mass in 2 patients with Graves disease. *Mayo Clin Proc* 2002;77:495-499.
5. Ferri C, Colaci M, Battolla L, Giuggioli D, Sebastiani M. Thymus alterations and systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006;45:72-75.
6. Watanabe H, Hakusui S, Yanagi T, Yoshida A, Yasuda T. A case of antiphospholipid syndrome associated with myasthenia gravis. *Rinsho Shinkeigaku* 1997;37:641-644.
7. Shoenfeld Y, Lorber M, Yucel T, Yazici H. Primary antiphospholipid syndrome emerging following thymectomy for myasthenia gravis: additional evidence for the kaleidoscope of autoimmunity. *Lupus* 1997;6:474-476.
8. Kaji M, Sato Y, Kunoh H, et al. Antiphospholipid syndrome and multiple ischemic strokes in a patient with myasthenia gravis. *Kurume Med J* 2002; 49:211-216.
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
10. Strollo DC, Rosado de Christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors. Part 1: tumors of anterior mediastinum. *Chest* 1997;112:511-522.
11. Bastos P, Magalhães A, Fernandes G et al. Primary cysts and tumors of the mediastinum. *Rev Port Pneumol* 2007;13:659-673.
12. Gupta S, Seaberg K, Wallace MF et al. Imaging-guided percutaneous biopsy of mediastinal lesions: different approaches and anatomic considerations. *Radiographics* 2005;25:763-788.
13. Neto MB, Machado MC, Mesquita F et al. Thymus hyperplasia after resolution of hypercortisolism in ACTH-dependent Cushing syndrome: the importance of thymic vein catheterization. *Eur J Endocrinol* 2006;154:807-811.
14. Murakami M, Hosoi Y, Negishi T et al. Thymic hyperplasia in patients with Graves disease: identification of thyrotropin receptors in human thymus. *J Clin Invest* 1996;98:2228-2234.
15. Tellez-Zenteno JE, Remes-Troche JM, Mimenza-Alvarado A, García-Ramos G, Estañol B, Veja-Boada F. The association of myasthenia gravis and connective tissue diseases. Effects of thymectomy in six cases with rheumatoid arthritis and one with systemic lupus erythematosus. *Neurologia* 2003;18:54-58.
16. Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N et al. Thymus and autoimmunity: production of CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 1999;5317-5326.
17. Gerli R, Paganelli R, Cossarizza A et al. Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 865-872.
18. D'Andrea V, Malinovsky L, Ambrogi V et al. Thymectomy as treatment of autoimmune diseases other than myasthenia gravis. *Thymus* 1993;21:1-10.
19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.

3rd Latin American Congress on Autoimmunity

Buenos Aires, Argentina
30 de Julho a 1 de Agosto de 2009

DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL COMO MANIFESTAÇÃO ISOLADA DE SÍNDROME ANTI-SINTETASE

Paulo Monteiro,* Margarida Coutinho,* Pedro Machado,* Jorge Garcia,*
 Maria João Salvador,* Luís Inês,* Jorge Silva,* Armando Malcata*

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher com diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade, ao longo de 3 anos, com base na presença de doença pulmonar intersticial isolada. Após este período, o aparecimento de quadro sistémico com envolvimento articular e muscular e a identificação de anticorpos anti-PL 7 permitiu estabelecer o diagnóstico de síndrome anti-sintetase. O envolvimento pulmonar inicial isolado é raro na síndrome anti-sintetase.

Palavras-chave: Síndrome Anti-Sintetase; Anti-PL7; Miosite; Doença Intersticial Pulmonar.

Abstract

The authors report a clinical case of a woman who had a 3 years diagnosis of hypersensitivity pneumonitis based on interstitial lung disease without other manifestations. The diagnosis of antisynthetase syndrome was made three years after the initial symptoms upon the onset of systemic manifestations with articular involvement, myositis and determination of anti-PL 7 antibodies. In this syndrome, the isolated pulmonary involvement is rare.

Keywords: Antisynthetase Syndrome; Anti-PL7; Myositis; Interstitial Lung Disease.

Introdução

Síndrome anti-sintetase caracteriza-se, clinicamente, por polimiosite ou dermatomiosite, podendo associar-se a artrite simétrica não erosiva, fenómeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial

e, imunologicamente, pela presença de anticorpos anti-tRNA sintetase.

Caso Clínico

Doente de 62 anos, sexo feminino, raça branca, casada, trabalhadora rural. Em Agosto de 2004, inicia quadro de dispneia de esforço, tosse seca, cansaço fácil e febre. Recorreu por diversas vezes ao médico assistente tendo cumprido vários ciclos de antibioterapia (quadro clínico interpretado como infecção respiratória). As intervenções terapêuticas revelaram-se ineficazes e mantinha quadro clínico de agravamento progressivo. Nos antecedentes pessoais relevantes referia «bronquite» desde há 25 anos (medicada com inaladores), carcinoma papilar da tiróide com tiroidectomia total em 2003 e terapêutica posterior com iodo radioactivo (em vigilância e sem actividade actual). Como actividade ocupacional mantinha o trabalho rural e contacto com animais domésticos incluindo aves. Trabalhava em fábrica de plásticos durante 7 anos (até há 20 anos). Não tinha antecedentes familiares relevantes. Em Dezembro de 2004, pelo agravamento do quadro, recorreu ao serviço de urgência hospitalar onde se apresentava apirética, com crepitações basais à auscultação pulmonar, sem outras alterações relevantes ao exame objectivo e a radiografia do tórax evidenciava infiltrado difuso da metade inferior de ambos os campos pulmonares. Analiticamente apresentava alteração das provas hepáticas com transaminase glutâmico-oxalacética (TGO): 60 U/L (10-42 U/L), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP): 93 U/L (7-35 U/L), lactato desidrogenase (LDH): 270 U/L (100-190 U/L) e creatinina fosfoquinase (CPK): 570 U/L (26-140 U/L); tinha hipoxémia (pO₂=65%) com normocápnia. O hemograma, velocidade de eritrosedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR) eram normais. Para esclarecimento do quadro, ficou internada no Serviço de

*Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

Pneumologia.

As alterações analíticas normalizaram, de forma espontânea em 5 dias, incluindo os valores de CPK. Realizou tomografia computadorizada (TAC) torácica de alta resolução que evidenciou alterações de ambos os campos pulmonares com predomínio dos andares médios e inferiores traduzindo-se por espessamento dos septos interlobulares e preenchimento alveolar sendo compatível com áreas em «vidro despolido». As provas da função ventilatória (PFV) apresentavam capacidade vital forçada (CVF) de 83% com diminuição da difusão de monóxido de carbono (DLCO/VA 82% com DLCO/SB 65%), traduzindo síndrome obstrutivo ligeiro.

Foi realizada broncofibroscopia com biópsia transbrônquica distal. A análise citológica do lavado broncoalveolar (LBA) apresentava 60 células/mm³, com 15% de neutrófilos, 34% de linfócitos (relação CD4/CD8 de 0,68), 49% de macrófagos e 2% de eosinófilos. Dado que o resultado da análise histológica da biópsia transbrônquica não foi conclusivo, a doente foi ainda submetida a biópsia transtorácica que revelou espessamento septal por colagenização e infiltrado inflamatório polimorfo e descamação alveolar macrófágica compatíveis com pneumonia de hipersensibilidade. Realizou ainda testes alergológicos com precipitinas de galinha e pato que se revelaram negativos. A doente manteve seguimento em consulta de pneumologia com o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade e manteve terapêutica com broncodilatador e corticosteróide inalado e prednisolona oral na dose inicial de 0,5 mg/Kg/dia com redução rápida (2 meses) até à dose de manutenção de 10 mg/dia. Nos 2 anos seguintes de acompanhamento regular em consulta, manteve o quadro clínico de dispneia de esforço e tosse seca e dos exames de controlo destacava-se a determinação ocasional de valores discretamente elevados de CPK (250-300 U/L) com valores de VS e PCR normais, sem queixas musculares ou osteoarticulares. As provas tiroideias mantinham-se dentro dos valores normais e não havia fármacos susceptíveis de justificar as alterações pontualmente encontradas. Como as alterações enzimáticas eram discretas e ocasionais, e não havia clínica suspeita de patologia muscular, não foram determinados autoanticorpos ou realizado electromiograma. As PFV mantinham-se sobreponíveis e a TAC de alta resolução continuava a revelar extensas áreas em vidro despolido com predomínio nos lobos inferiores. Por estar assente o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade e te-

rem considerado não haver resposta à corticoterapia inicial, a doente manteve apenas terapêutica com inaladores. Durante este acompanhamento regular, começou por referir queixas «de novo» de mialgias e artralguas pelo que, 3 anos após o início do quadro respiratório, foi referenciada à consulta de reumatologia. Apresentava queixas de mialgias difusas e artralguas localizadas aos ombros, cotovelos, mãos, joelhos e articulações tibiotársicas, de ritmo inflamatório e com rigidez matinal superior a 1h. Ao exame objectivo não havia artrite, apresentava tenosinovite da bainha dos flexores e extensores dos dedos das mãos e não havia *déficits* musculares. Analiticamente destacava-se hemograma, VS e PCR normais, bioquímica sem alterações, CPK 135 U/L (normal), aldolase 8,0 (normal < 7,6), anticorpos antinucleares com padrão granular fino denso (+) com anticorpo anti-PL 7 positivo (+). A TAC torácica de alta resolução continuava a apresentar pequenas imagens em vidro despolido nos lobos inferiores e alterações intersticiais de fibrose basal compatível com pneumonite de hipersensibilidade com algum tempo de evolução (Figura 1). As PFV revelavam síndrome obstrutivo (CVF: 83%; DLCO/VA: 66%; DLCO/SB: 45%) traduzindo agravamento face a valores prévios. Repetiu lavado broncoalveolar cuja análise citológica se mantinha a favor de ausência de alveolite. O electromiograma dos membros inferiores apresentava discretos sinais de lesão inflamatória nos músculos proximais e foi realizada biópsia muscular (músculo deltóide) ficando a aguardar resultado. Duas semanas depois destas avaliações, desenvolve um quadro de mialgias e dificuldade acentuada de deambulação com marcada limitação funcional associado a poliartrite das pequenas articulações das mãos. Apresentava força muscular de grau 4 em todos os grupos musculares e analiticamente tinha CPK: 1.100 U/L, aldolase: 31,4 U/L; VS: 43 mm 1^a H; PCR: 1,9 mg/dl. Nesta altura obtivemos o resultado histológico da biópsia muscular que evidenciava lesões de mio-site (Figuras 2 e 3). Perante a confirmação de mio-site foi medicada com prednisolona na dose de 1 mg/Kg/dia, associada a alendronato, cálcio e vitamina D, mantendo terapêutica habitual com levotiroxina, broncodilatador e corticosteróide inalados. A doente teve boa resposta clínica e laboratorial inicial com resolução completa do quadro de artrite e recuperação da força muscular com normalização dos valores de CPK, mantendo apenas discreta elevação da VS (20-30 mm 1^a H). Cerca de



Figura 1. TAC torácica de alta resolução evidenciando imagens em «vidro despolido» nos lobos inferiores e lobo superior esquerdo com lesões associadas de fibrose basal.

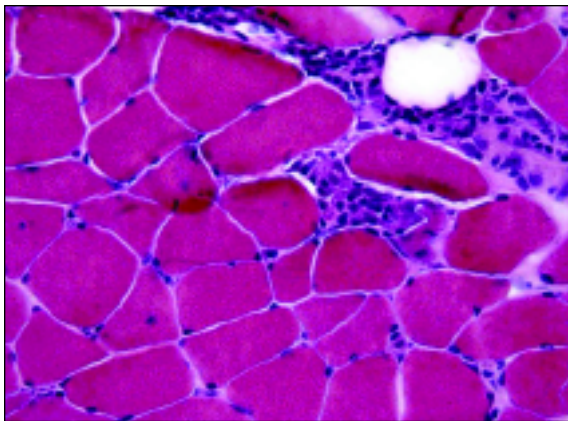


Figura 2. Biópsia muscular, coloração pela Hematoxilina/Eosina, ampliação de 400x – denso infiltrado linfoplasmocitário no perimísio com uma fibra em necrose sofrendo fagocitose na periferia de um fascículo (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra. Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

3 meses após início da corticoterapia, desenvolveu quadro hipomaniaco com períodos neuróticos que foram interpretados como secundários a doses elevadas de corticosteróides. Acrescentou-se terapêutica com neurolépticos e iniciou-se redução progressiva da dose de prednisolona, associando-se azatioprina. Concomitantemente desenvolveu diabetes secundária à corticoterapia que necessi-

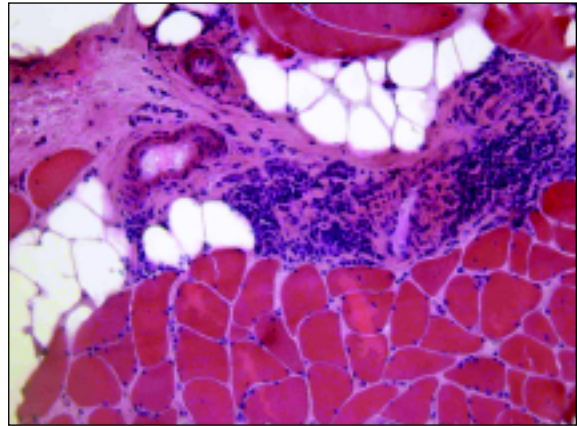


Figura 3. Biópsia muscular, coloração pela Hematoxilina/Eosina, ampliação de 200x – denso infiltrado mononuclear no perimísio em localização perivascular (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra. Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

tuou de terapêutica com insulina. Registaram-se 2 episódios de infecção *major* – infecção respiratória baixa e pielonefrite com necessidade de internamento hospitalar. Passados 6 meses do início da terapêutica, a doente mantém terapêutica com prednisolona (0,5 mg/Kg/dia), azatioprina 2 mg/Kg/dia, alendronato, cálcio e vitamina D, insulina, haloperidol, broncodilatador e corticosteroide inalados e mantém normalização dos valores e CK, VS 30 mm 1^a H, com força muscular mantida e melhoria do quadro hipomaniaco e neurótico.

Discussão

No caso clínico relatado foi estabelecido o diagnóstico de síndrome anti-sintetase e implementado um plano terapêutico adequado à situação. Esta doente manteve, durante 3 anos, um envolvimento exclusivamente pulmonar, apresentando apenas valores ocasionalmente elevados de CPK, sem nunca apresentar qualquer queixa músculo esquelética. Verificado apenas o envolvimento pulmonar e com base nos exames auxiliares de diagnóstico e história epidemiológica da doente (exposição a aves e à indústria do plástico) e, apesar da negatividade dos testes alergológicos, foi estabelecido, e tratado como tal, o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade (embora tanto as alterações imagiológicas como as alterações histológicas não sejam patognomónicas desta afecção). Foi neces-

sário um intervalo de 3 anos até surgirem outros sintomas e manifestações sistémicas da doença. Estabelecido o diagnóstico de síndrome anti-sintetase iniciou corticoterapia em alta dose. Houve boa resposta inicial à terapêutica, contudo verificaram-se diversos efeitos secundários: distúrbios psiquiátricos, diabetes, infecções *major*, dificultando o controlo terapêutico da situação.

A síndrome anti-sintetase integra o grupo das doenças musculares inflamatórias idiopáticas. Caracteriza-se clinicamente por polimiosite (PM) ou dermatomiosite (DM) de início agudo, pode haver febre no início do quadro, artrite simétrica não erosiva, fenómeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial com a presença de anticorpos que reconhecem aminoacil-tRNA sintetase.^{1,2} Estão descritos 6 anticorpos anti-tRNA sintetase MSA (*myositis-specific antibodies*): Jo 1, PL 7, PL 12, EJ, OJ, KS, sendo o anti-Jo 1 o mais comum.^{3,4} A identificação destes anticorpos nos doentes com PM/DM é variável, isolando-se anti-Jo 1 em 15-25% e os restantes em menos de 3% de todos estes doentes (com algumas variações entre as séries, dependendo sobretudo da distribuição geográfica dos doentes).^{5,6}

A doença intersticial pulmonar é frequente nos quadros de PM/DM, sendo o padrão histológico de NSIP (*Nonspecific Interstitial Pneumonia*) o mais frequente.^{1,7} A identificação de anticorpos anti-sintetase está fortemente correlacionada com o envolvimento pulmonar.⁸ A sua identificação nas miosites auto-imunes tem implicações clínicas e prognósticas.⁹

Num subgrupo de doentes com síndrome anti-sintetase, apesar do carácter sistémico deste, a doença intersticial pulmonar pode dominar o quadro clínico ou preceder outras manifestações.¹⁰ Embora esta seja a situação mais rara,¹⁰ foi também verificada com esta doente. Nestes casos, como o envolvimento pulmonar aparece inicialmente isolado, o diagnóstico pode confundir-se com fibrose pulmonar idiopática.¹¹

O diagnóstico de doença intersticial pulmonar associado a manifestações musculares, articulares ou cutâneas coloca-nos a hipótese diagnóstica de dermatomiosite ou polimiosite.¹⁰ Em estudos recentes envolvendo 50 doentes com dermatomiosite e envolvimento pulmonar não se identificou nenhum caso de dermatomiosite amiotrófica, pelo que se presume que o envolvimento pulmonar seja raro na dermatomiosite amiotrófica.^{12,13} No entanto, num subgrupo de doentes com dermatomiosite amiotrófica, a doença intersticial pulmonar

pode ser a manifestação inicial e a sua clara associação com doença sistémica pode não ser aparente.¹⁰ Também na síndrome anti-sintetase, a presença de alveolite extensa na ausência de miosite é rara.¹⁴ Está descrita uma série de 10 doentes com síndrome anti-sintetase e doença pulmonar na ausência de miosite, seguida por um período de 10 anos.¹⁵ Com base no padrão de autoimunidade, o diagnóstico de síndrome anti-sintetase pode ser estabelecido meses a anos antes da evidência de miosite.¹⁰

Na síndrome anti-sintetase, o envolvimento pulmonar é o principal condicionante do prognóstico do doente.^{16,17}

Em termos terapêuticos, a administração de prednisolona na dose de 60 mg/dia parece eficaz no controlo das manifestações extra-pulmonares.¹⁸ Nos doentes com quadros de miosite e envolvimento pulmonar, a presença de anticorpos anti-sintetase parece predispor a uma melhor resposta clínica à corticoterapia.⁸ No entanto, também neste grupo de doentes, a recorrência de doença intersticial pulmonar é mais frequente e o prognóstico da função pulmonar aos 2 anos não é diferente dos doentes em que não se identificam estes anticorpos.⁸ Nos casos em que a doença intersticial pulmonar responde mal à corticoterapia é aconselhável imunossupressão adicional, contudo, a opção e terapêutica óptima destas situações ainda não está definida.¹⁸ Numa revisão da terapêutica com tacrolimus na doença intersticial pulmonar associada a síndrome anti-sintetase, foram avaliados os parâmetros pulmonares e valores de CPK de 13 doentes tratados durante 51,2 meses, com bons resultados.¹⁹ No nosso caso concreto, apesar da boa resposta à corticoterapia, o desenvolvimento de efeitos secundários graves aceleraram a necessidade de outras formas de imunossupressão.

Em conclusão, perante casos de doença pulmonar intersticial isolada, a hipótese de síndrome anti-sintetase deve ser equacionada, pelo que o padrão de autoimunidade poderá revelar-se de grande interesse no diagnóstico precoce desta situação.¹⁰

Correspondência para

Paulo Monteiro
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra – Portugal
Telef: 239 400 400
E-mail: pjr_monteiro@hotmail.com

Referências

1. Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patients groups. *Medicine* 1991;70:360-374
2. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthr Rheum* 1996;26:459-467
3. Phillips TJ, Leigh IM, Wright J. Dermatomyositis and pulmonary fibrosis associated with anti Jo1 antibody. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:381-382
4. Christelle Sordet, Joëlle Goetz, Jean Sibilia. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine* 2006;73:646-654
5. Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T et al. Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2004-2009
6. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilar-dell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2006;55:791-798
7. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset PM/DM: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986;15:168-178
8. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39:233-241
9. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity* 2006;39:217-221.
10. Plastiras SC, Soliotis FC, Vlachoyiannopoulos P, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. *Clin Rheumatol* 2007;26:108-111
11. Sakamoto N, Mukae H, Fujii T et al. Nonspecific interstitial pneumonia with poor prognosis associated with amyopathic dermatomyositis. *Intern Med* 2004;43:838-842
12. El-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:560-565
13. Caproni M, Cardinali C, Parodi A. Amyopathic dermatomyositis: a review by the Italian Group of Immuno-dermatology. *Arch Dermatol* 2002;138:23-27
14. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Cherin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003;70:161-168
15. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:459-467
16. Schmidt WA, Wetzel W, Friedlander R et al. Clinical and serological aspects of patients with anti Jo1 antibodies – an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol* 2000;19:371-377
17. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003;22:245-250
18. Douglas W, Tazelaar H, Hartman T et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182-1185
19. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-2446

OARSI 2009 World Congress of the Osteoarthritis Research Society International

Canadá, Montreal
10-13 de Setembro de 2009

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA E
MIOSITE DE CORPOS DE INCLUSÃO

Paulo Monteiro,* Margarida Coutinho,* Maria João Salvador,** Armando Malcata***

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 69 anos com o diagnóstico de síndrome de Sjögren primária que, passados 8 anos, desenvolve um quadro de fraqueza muscular, tendo-se estabelecido o diagnóstico de miosite de corpos de inclusão. Trata-se de uma associação rara em que se verificou uma boa resposta à terapêutica imunossupressora. Como constatado na literatura, parece existir um subtipo distinto de miosite de corpos de inclusão associado a outras doenças reumáticas sistémicas com melhor resposta à terapêutica e um prognóstico mais favorável.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; Miosite; Corpos de Inclusão; Imunossupressão.

Abstract

The authors report the case of a 69-years-old woman with Sjögren's syndrome. After 8 years of disease she developed muscle weakness and the diagnosis of inclusion body myositis was established. This is a rare association. The patient had a good response to the immunosuppressive treatment. Similar cases can be found in the literature and there seems to be a subset of inclusion body myositis associated with autoimmune diseases that shows a better response to treatment and a more favourable prognosis.

Keywords: Sjögren Syndrome; Inclusion Body; Myositis; Immunosuppression.

Introdução

A designação miosite de corpos de inclusão foi inicialmente proposta por Yunis e Samaha em 1971 para descrever um doente com miopatia inflamatória crónica que evidenciava, por microscopia electrónica, filamentos tubulares intranucleares e intracitoplasmáticos nas fibras musculares. Classicamente, esta entidade caracteriza-se por fraqueza muscular assimétrica, com envolvimento proximal e distal, de evolução crónica e progressiva, má resposta à terapêutica imunossupressora e aparecimento de forma isolada (não associada a outras doenças).² Recentemente têm sido descritos casos isolados de associação de miosite de corpos de inclusão a outras doenças reumáticas sistémicas. Nestes casos, parece haver melhor resposta à terapêutica e um prognóstico mais favorável, especulando-se acerca da existência de subtipos distintos desta entidade.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino com 69 anos, raça branca, casada e reformada com acompanhamento regular em consulta de Reumatologia, desde há 8 anos, com os diagnósticos de síndrome de Sjögren primária e cirrose biliar primária. Inicialmente, por alteração das provas hepáticas, foi observada por Gastroenterologia tendo sido diagnosticada cirrose biliar primária (presença de anticorpos anti-mitochondriais positivos e biópsia hepática confirmando este diagnóstico). Manteve-se monitorização clínica e analítica e tratamento com ácido ursodesoxicólico. Por queixas de artralguas mecânicas, localizadas à coluna lombar e ancas, foi referenciada à consulta de Reumatologia onde se confirmou a natureza mecânica das queixas articulares da doente. Adicionalmente apresentava queixas secas (xerofthalmia e xerostomia), sem outros sintomas de relevo. Ao exame objectivo constatou-se um teste de Shirmmer com 2 mm bilateral e manobras dolorosas na flexão lombar e na mobilização das ar-

* Interno de Reumatologia

** Assistente de Reumatologia

*** Director do Serviço de Reumatologia

Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

ticulações coxofemorais, sem outras alterações relevantes. A investigação complementar demonstrou hipergamaglobulinémia IgA e IgG policlonal, anticorpos antinucleares com padrão mosqueado em título superior a 1/640 com presença de SSA e SSB. A análise histopatológica da biópsia labial revelou infiltrado mononuclear difuso periductal compatível com o diagnóstico de síndrome de Sjögren primária em estágio I.³ O estudo radiológico da coluna lombar e bacia revelava alterações degenerativas com artrose das articulações inter-apofisárias posteriores da coluna lombar. Manteve terapêutica com ácido ursodesoxicólico e lágrimas artificiais. Durante 8 anos permaneceu sem queixas ou intercorrências de relevo.

Após este período, começou por referir discretas mialgias proximais dos membros inferiores que mantinha de forma contínua. Recentemente tinha notado também dificuldade em subir e descer escadas que associava a “falta de força nas pernas”. Negava mialgias dos membros superiores, disfagia ou dificuldade respiratória. Negava artralguas inflamatórias, sendo as artralguas mecânicas discretas, sem limitação da sua vida diária. Não havia perda de peso ou outros sintomas constitucionais, nem queixas localizadas de órgão ou sistema suspeitas de neoplasia. Ao exame objectivo apresentava auscultação cardíaca com sopro sistólico aórtico de grau II/VI, auscultação pulmonar sem alterações, normotensa e apirética, tiróide não palpável e ausência de adenomegalias periféricas, sem alterações à palpação abdominal e mamária. Exame reumatológico sem evidência de artrite ou entesopatia, flexão dolorosa e limitada da coluna lombar. Exame neurológico com força muscular grau 4 em todos os grupos musculares dos membros inferiores e grau 5 nos grupos musculares dos membros superiores, sem alterações da sensibilidade. Escala de miosites 27/30.⁴

Os exames complementares de diagnóstico realizados apresentavam: hemoglobina 11,5 g/dL, leucócitos 3200 / μ L (linfócitos 31,0%, neutrófilos 56,5%), plaquetas 154.000 / μ L, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) 52 U/L (10-42 U/L), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) 26 U/L (7-35 U/L), creatinina fosfoquinase (CPK) 150 U/L (26-140 U/L), aldolase 5,2 U/L (normal <7,6 U/L), velocidade de eritrosedimentação (VS) 67 mm na 1ªH (normal <20), proteína C reactiva (PCR) 1,19 mg/dL (normal <0,5 mg/dL), C3 1,04 g/L (0,9-1,8), C4 0,06 g/L (0,1-0,4), ionograma e restantes parâmetros bioquímicos sem alterações. Hormonas da tiróide,

PTH, sumária de urina normais. Anticorpos antinucleares com padrão mosqueado em título superior a 1/640 com presença de SSA, SSB e anticorpos anti-mitocondriais. Proteínograma e imunoelectroforese com hipergamaglobulinémia G e A policlonal e aumento policlonal de cadeias leves *kappa* e *lambda*. Estudo ecográfico cervical e abdominopélvico com alterações da ecogenicidade das glândulas salivares, sem outras alterações de relevo. No electromiograma dos membros inferiores apresentava sinais de lesão nos músculos vasto interno bilateralmente com aumento da actividade insersional das miofibrilhas. A análise histopatológica, imunohistoquímica e o estudo por microscopia electrónica da biópsia muscular (músculo quadríceps) demonstrou músculo com lesões de mioosite compatíveis com mioosite de corpos de inclusão (Figuras 1-3).

Em reavaliação, 2 meses depois, a doente mantinha queixas e força muscular grau 4 em todos os grupos musculares dos membros inferiores. Analiticamente, e contrariamente às avaliações iniciais, apresentava elevação dos valores de CPK (280 U/L) com aldolase de 6,3 U/L, pelo que se optou por iniciar prednisolona na dose de 1 mg/Kg/dia em esquema de redução progressiva. Manteve a dose inicial de 60 mg/dia durante 6 semanas com redução mensal de 25% até à dose de manutenção de 10 mg/dia. Houve melhoria da força muscular e melhoria clínica da escala de miosites (30/30), com normalização dos valores de CPK, aldolase, VS e PCR. Passado 1 ano do diagnóstico, mantém terapêutica com prednisolona 10 mg/dia, cálcio e vitamina D, alendronato 70 mg semanal e ácido ursodesoxicólico. Mantém-se assintomática e com boa resposta à terapêutica, com escala de miosites 30/30 e parâmetros analíticos de CPK, aldolase, VS e PCR normais.

Discussão

Os doentes com síndrome de Sjögren podem apresentar mialgias, embora habitualmente se tratem de episódios transitórios e auto-limitados.^{5,6} Alguns estudos apontam para que as mialgias estejam presentes em 33% dos doentes com síndrome de Sjögren.⁷ A ocorrência de mioosite subclínica é frequente neste doentes. Num estudo realizado com biópsias musculares de 15 doentes assintomáticos, 11 (73%) apresentavam evidência de mioosite.⁸ Estudos semelhantes em biópsia de doentes com síndrome de Sjögren assintomáticos apon-

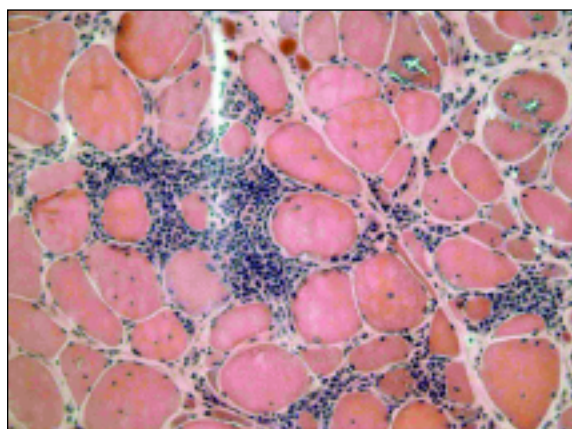


Figura 1. Biópsia muscular (coloração hematoxilina/eosina; ampliação 200×) – infiltrado inflamatório mononuclear endomysial, fibras com «rimmed vacuoles» rodeados por material granular basófilo (no canto superior direito), atrofia e hipertrofia de fibras e fibrose do endomísio (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

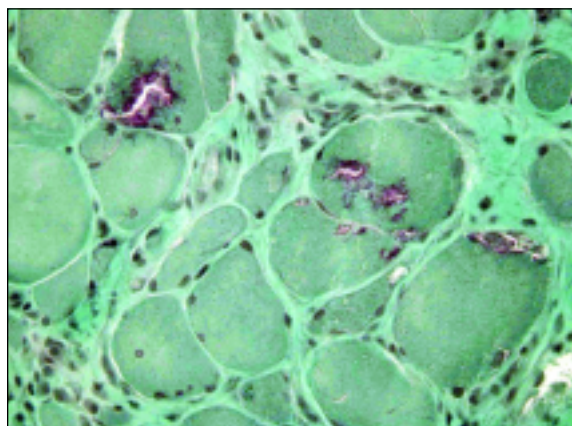


Figura 2. Biópsia muscular (coloração tricrómio de Gomori; ampliação 400×) – material granular rodeando os «rimmed vacuoles» corado de vermelho (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

tam para percentagens de infiltrados inflamatórios entre 5% e 73%.⁷⁻¹⁰ As biópsias musculares de doentes com síndrome de Sjögren frequentemente revelam infiltrados inflamatórios perivasculares ou miosite intersticial sem envolvimento das fibras musculares.⁹ No entanto, estas características são comuns a outras doenças inflamatórias e o seu significado não é claro.^{6,11,12}

A miosite de corpos de inclusão, enquanto entidade clínica isolada, tem dois picos de incidên-

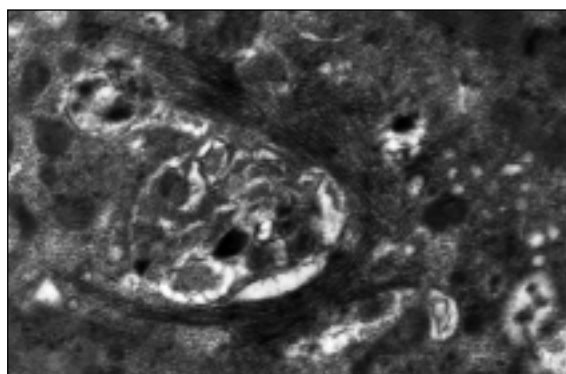


Figura 3. Biópsia muscular (fotografia de microscopia electrónica) inclusões filamentosas no citoplasma adjacentes a vacúolo com corpos vesiculares (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

cia, sendo o primeiro pela 3ª década, afectando preferencialmente mulheres e o segundo pela 5ª e 6ª décadas, com maior incidência em homens.^{13,14} Caracteriza-se tipicamente por um início insidioso e tem uma progressão crónica lenta. Pode afectar os músculos proximais e distais e conduzir a atrofia muscular progressiva de alguns grupos musculares. De acordo com estudos recentes, o atingimento dos músculos quadríceps femoral e flexores profundos dos dedos são uma pista para o diagnóstico precoce de miosite de corpos de inclusão.¹⁵ A progressão da doença pode levar à perda da capacidade de deambulação em 10 a 15 anos. Tipicamente a resposta ao tratamento immunosupressor é escassa ou nula.^{16,17} As alterações histopatológicas habituais caracterizam-se por inflamação e degeneração das fibras musculares a que se associam fibras atroficas e vacúolos contendo inclusões granulares eosinofílicas com depósitos granulares basófilos. O aumento da expressão de MHC I e a presença de fibras citocromo-c oxidase (COX) negativas em excesso para a idade, bem como a acumulação de proteínas intracelulares são achados frequentes.^{18,19} O estudo por microscopia electrónica permite a identificação de inclusões intranucleares e citoplasmáticas com filamentos tubulares com 13-18 nm de diâmetro.²⁰

A etiologia da miosite de corpos de inclusão permanece desconhecida. Inicialmente foi proposta uma possível etiologia viral que nunca foi demonstrada.²¹ Mais recentemente, a presença de miosite de corpos de inclusão foi demonstrada em doentes com outras doenças auto-imunes e doenças

reumáticas sistémicas.²²⁻²⁷ Na literatura aparecem descritos raros casos de associação com lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia, dermatomiosite e trombocitopenia crónica auto-imune.^{13,21-23} Assim, alguns estudos sugerem alterações imunológicas na sua génese. Tal hipótese é suportada pela presença de linfócitos T supressores/citotóxicos CD8+ e macrófagos envolvendo as miofibrilhas.^{14,28} Outras teorias defendem que a miosite de corpos de inclusão isolada se deva a degeneração das fibrilhas musculares. Este processo degenerativo estaria dependente de um aumento do *stress* oxidativo intracelular com conseqüente degeneração vacuolar e atrofia das fibras musculares.²⁹

A associação com síndrome de Sjögren também é rara, aparecendo descritos poucos casos na literatura.^{30,31} Uma série de 2002, com base numa pesquisa na *Medline* de 1966-2002, apenas identificou 6 casos publicados.³² Apesar da raridade, foi identificado um terreno genético comum a estas duas entidades: haplotipo HLA DR3, genotipo DQB 10201, especulando-se que a relação e associação entre estas duas doenças possa ser algo mais do que fortuita.³²

Algumas publicações apontam para que, nalguns casos, a miosite de corpos de inclusão possa tratar-se da fase final de um processo inflamatório muscular de natureza imunológica.^{30,33} Numa avaliação de 48 doentes com síndrome de Sjögren, em que 36 foram submetidos a biópsia muscular, os autores encontraram sinais de inflamação em 72% dos casos e alterações histopatológicas compatíveis com miosite de corpos de inclusão em 22% dos casos. Dos doentes com alterações inflamatórias histológicas, apenas 14% apresentavam sintomatologia e dos doentes com alterações compatíveis com miosite de corpos de inclusão, nenhum apresentava sintomatologia compatível com este diagnóstico.³⁴ Estes autores reforçam que as alterações histopatológicas de miosite são frequentes nos doentes com síndrome de Sjögren e que, tais achados, podem não se relacionar directamente com mialgias ou miopatia inflamatória com tradução clínica. Adicionalmente, defendem que as alterações histopatológicas *miosite de corpos de inclusão – like*, mais que uma entidade nosológica específica, podem representar uma degeneração miopática vacuolar devida a miosite subclínica prévia.³⁴ No entanto, nestes doentes com achados histopatológicos *miosite de corpos de inclusão – like*, não houve avaliação por microscopia electrónica.

Na descrição dos raros casos de miosite de cor-

pos de inclusão associados a outras doenças reumáticas sistémicas, não é raro constatar uma melhor resposta à imunossupressão do que seria de esperar num caso de miosite de corpos de inclusão isolada.^{21,30} Nalguns destes doentes, a resposta é temporária (4 anos num dos casos) acabando por evoluir para atrofia muscular por falência da resposta à terapêutica.³⁰ Os autores especulam que parece existir um subtipo de miosite de corpos de inclusão relacionada com doenças reumáticas sistémicas que, pela sua provável natureza inflamatória, responde melhor à imunossupressão.²¹ Estes doentes parecem ter melhor prognóstico. Assim, é sugerido que na miosite de corpos de inclusão se considerem 2 subtipos clínicos – inflamatório e não inflamatório.^{13,35,36} O primeiro é o habitualmente associado a outras doenças reumáticas sistémicas em que as biópsias musculares parecem evidenciar inflamação mais activa. Estes têm melhor resposta à corticoterapia e imunossupressão e, por isso, melhor prognóstico.²¹ A razão homem : mulher na miosite de corpos de inclusão «inflamatória» associada a doença reumática sistémica é de 1:1, o que também difere do previamente descrito para a miosite de corpos de inclusão isolada.²¹

A identificação de miosite de corpos de inclusão com características histopatológicas predominantemente inflamatórias não se limita aos casos associados a doenças auto-imunes. Por outro lado, mesmo nos casos associados a doença auto-imune, existem alterações do tipo degenerativo (apesar do carácter inflamatório mais marcado). Adicionalmente a identificação de alterações inflamatórias e degenerativas nos casos de miosite de corpos de inclusão não associados a doença auto-imune é bastante variável. As alterações histopatológicas inflamatórias e degenerativas podem coexistir na miosite de corpos de inclusão, tanto na doença isolada como na associação a outras doenças. No entanto, na associação com doenças auto-imunes, as primeiras são mais habituais (embora não exclusivas). Assim, o padrão inflamatório predominante (mais frequente na associação a doença auto-imune) parece predispor a uma melhor resposta terapêutica e melhor prognóstico.

A coexistência de doença auto-imune com miosite de corpos de inclusão que se verifica nos poucos casos descritos na literatura (e neste caso concreto), bem como uma melhor resposta à terapêutica imunossupressora, sugere que, num subtipo de doentes com miosite de corpos de inclusão, o processo possa ser imuno-mediado.²¹

No presente caso clínico, constata-se uma associação rara entre síndrome de Sjögren primária e miosite de corpos de inclusão. Como descrito em casos semelhantes, houve boa resposta à imunossupressão, o que parece ser particularmente favorável nesta associação de miosite de corpos de inclusão a doenças reumáticas sistêmicas.

Correspondência para

Paulo Monteiro
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra – Portugal
Telef: 239 400 400
E-mail: pjr_monteiro@hotmail.com

Referências

- Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-248
- Eisen A, Berry K, Gibson C. Inclusion body myositis: myopathy or neuropathy? *Neurology* 1983;33:1109-1114
- Chrisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren syndrome. *J Clin Pathol* 1968;21: 656-668
- Catoggio L. Management of inflammatory muscle disease. *Rheumatology* 2008, 4th ed, 1461-68
- Alexander EL. Neuromuscular complications of primary Sjögren syndrome. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, eds. *Sjögren syndrome. Clinical and Immunological Aspects*. Berlin: Spinger-Verlag, 1987:61-82
- Krauss A, Cifuentes M, Villa AR et al. Myositis in primary Sjögren syndrome. Report of 3 cases. *J Rheumatol* 1994;21:4:649-653
- Martinez-Lavin M, Vaughan JH, Tan EM. Autoantibodies and the spectrum of Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979;91:185-190
- Vrethem M, Lindvall VM, Holmgren H et al. Neuropathy and myopathy in primary Sjögren's syndrome: neurophysiological, immunological and muscle biopsy results. *Acta Neurol Scand* 1990;82:126-131
- Alexander EL, Josifek L, Provost TT, Alexander GE. Myositis/vasculitis in primary Sjögren's syndrome (abstr). *Arthritis Rheum* 1982;25:S15
- Molina R, Provost TT, Arnet FC et al. Primary Sjögren's syndrome in men. *Am J Med* 1986;80:23-31
- Layzer RB. Inflammatory and immune disorders. In: Layzer RB, editor. *Neuromuscular manifestations of systemic disease*. Philadelphia: Davis; 1985:227-228
- Leroy JP, Drosos AA, Yiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Intravenous pulse cyclophosphamide therapy in myositis and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:1579-1581
- Cohen MR, Sulaiman AR, Garancis JC, Wortmann RL. Clinical heterogeneity and treatment response in inclusion body myositis. *Arthritis Rheum* 1989;32:734-740
- Emslie-Smith AM, Arahata K, Engel AG. Major histocompatibility complex class I antigen expression immunolocalization of interferon subtypes and T-cell-mediated cytotoxicity in myopathies. *Hum Pathol* 1989;20:224-231
- Oldfors A, Lindberg C. Diagnosis, pathogenesis and treatment of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2005;18:497-503
- Amato AA, Gronseth GS. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol* 1996; 40:581-586
- Askanas V, Engel WK. New advances in inclusion body myositis. *Curr Opin Rheum* 1993;5:753-741
- Engel AG, Hohlfeld R, Banker BQ. The polymyositis and dermatomyositis syndrome. In: Engel AG. *Myology*. New York: Mac Graw Hill; 1994: 1335-83
- Garlepp MJ, Mastaglia FL. Inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996;60:251-255
- Griggs RC, Askanas V, DiMauro S et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-713
- Derk CT, Vivino FB, Kenyon L, Mandel S. Inclusion body myositis in connective tissue disorders: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:324-328
- Chad D, Good P, Adelman L et al. Inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. *Arch Neurol* 1982;39:186-188
- Yood RA, Smith TW. Inclusion body myositis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1985;12:568-570
- Limaye V, Scott G, Kwiatek R et al. Inclusion body myositis associated with systemic lupus erythematosus. *Aust NZ J Med* 2000;30:275-276
- Riggs JE, Schochet SS, Gutmann L et al. Inclusion body myositis and chronic immune thrombocytopenia. *Arch Neurol* 1984;41:93-95
- Tome FMS, Fardeau M, Lebon P et al. Inclusion body myositis. *Acta Neuropathol* 1981; Suppl 7: 287-291
- Lane RJM, Fulthorpe JJ, Hudgson P. Inclusion body myositis a case with associated collagen vascular disease responding to treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:270-273
- Danon MJ, Reyes MG, Perwena OH, Masdeu JC, Manali-god JR. Inclusion body myositis. A corticosteroid resistant idiopathic inflammatory myopathy. *Arch Neurol* 1982;39:760-764
- Askanas V, King Engel W. Inclusion-body myositis – a myodegenerative conformational disorder associated with A β protein misfolding, and proteasome inhibition. *Neurology* 2006; Suppl 1:39-48
- Gea JP, O'Callaghan AS, Valeta JS, Junyent J. Miositis por cuerpos de inclusión y síndrome de Sjögren primario. *Med Clin (Barc)* 2003;120:317-319
- Khraishi MM, Jay V, Keystone EC. Inclusion body myositis in association with vitamin B12 deficiency and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:306-309
- Kanellopoulos P, Baltoyiannis C, Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome associated with inclusion body myositis. *Rheumatology* 2002;41:440-444
- McCoy AL, Bubb MR, Plotz PH, Davis JC. Inclusion body myositis long after dermatomyositis: a report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:235-239
- Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002;29:717-725
- Leff RL, Miller FW, Hicks J, Fraser DD, Plotz P. The treatment of inclusion body myositis: a retrospective review and randomized, prospective trial of immunosuppressive therapy. *Medicine* 1989;72:225-235
- Plotz P, Rider LG, Targoff IN, Raben N, O'Hanlon TP, Miller FW. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis and therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122:715-724

EVOLUÇÃO DE UM CASO DE
DERMATOMIOSITE AMIOTRÓFICAPaulo Monteiro,* Cátia Duarte,*
Maria João Salvador,* Armando Malcata***Resumo:**

Os autores apresentam o caso clínico de um indivíduo do sexo masculino de 41 anos com queixas de mialgias e astenia mantidas ao longo de vários anos. A constatação de lesões cutâneas de dermatomiosite e a ausência clínica de miosite estabeleceu o diagnóstico de dermatomiosite amiotrófica. Posteriormente, houve evidência subclínica de miosite com o diagnóstico de dermatomiosite hipomiotrófica e, finalmente, estabeleceu-se um envolvimento muscular com aumento serológico das enzimas musculares que levou ao diagnóstico final de dermatomiosite clássica. Houve boa resposta clínica à terapêutica imunossupressora, permanecendo assintomático. Discutem-se os diferentes espectros de dermatomiosite (amiotrófica, hipomiotrófica e clássica), as suas características e abordagem terapêutica.

Palavras-chave: Dermatomiosite; Amiotrófica; Hipomiotrófica; Imunossupressão; Metotrexato.

Abstract

The authors report a clinical case of a 41-years-old man with astenia and myalgias maintained for many years without an accurate diagnosis. Amyopathic dermatomyositis was diagnosed based on the presence of typical cutaneous lesions and the absence of myositis. Subsequent evidence of subclinical myositis allowed the diagnosis of hypomyopathic dermatomyositis. Finally, the diagnosis of classical dermatomyositis could be made when the patient presented elevated levels of muscle enzymes. There was a good clinical response to immunosuppressor therapy and the patient remains

* Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

asymptomatic. Differences in the clinical management of amyopathic, hypomyopathic and classic dermatomyositis are discussed.

Keywords: Dermatomyositis; Amyopathic; Hypomyopathic; Immunossupressor therapy.

Introdução

Dermatomiosite amiotrófica ou «dermatomyositis sine myositis» constitui uma entidade clínica rara, diagnosticada pela existência de lesões cutâneas compatíveis com dermatomiosite na ausência clínica de miosite. Descreve-se um caso clínico raro de dermatomiosite amiotrófica de evolução arrastada. Posteriormente, a situação evoluiu para um caso de dermatomiosite clássica passando pela fase de dermatomiosite hipomiotrófica. A raridade da situação e a evolução indolente tornou o diagnóstico difícil de estabelecer. Apenas a objectivação clínica e as alterações tardias nos exames auxiliares de diagnóstico permitiram o diagnóstico.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino com 41 anos, raça branca, solteiro e professor do ensino secundário. Referia quadro de mialgias difusas e astenia desde há mais de 25 anos. No início, apresentava dores musculares ocasionais e auto-limitadas que evoluíam por surtos de maior agudização mas de curta duração e com resolução espontânea. Estes episódios não «eram justificados» pelo exercício físico. A situação foi-se mantendo ao longo dos anos e os surtos de dores musculares foram-se tornando mais prolongados (duração de 30 a 60 minutos), embora continuassem a ter resolução espontânea. Mantinha astenia. O doente sempre praticara vários desportos de competição como vela, hóquei, rugby,

mergulho, e as suas queixas eram atribuídas a essas actividades que mantinha de forma regular e intensa. Negava artralguas ou falta de força muscular, inclusivé nos surtos. Oito anos antes surgiram lesões cutâneas nas mãos e tronco que foram observadas por médico, tendo sido colocada a hipótese de dermatomiosite. Nesta altura, bem como alguns anos antes, foi submetido a investigação médica tendo realizado diversos exames complementares de diagnóstico [estudo analítico com velocidade de eritrosedimentação (VS), proteína C reactiva (PCR), creatininafosfoquinase (CPK), aldolase, electromiogramas e duas biopsias musculares que se revelaram normais]. As lesões tiveram resolução espontânea e manteve-se sem diagnóstico. Por persistência das queixas de astenia e mialgias ocasionais, 5 anos antes, foi-lhe diagnosticado fibromialgia e iniciou terapêutica com antidepressivos sendo aconselhado a deixar de praticar os desportos habituais. Apesar de manter a medicação e de ter deixado de praticar esses desportos, não notou qualquer melhoria e manteve os episódios agudos ocasionais de mialgias com duração de 30 a 60 minutos, de grande intensidade, por vezes com necessidade de repouso absoluto e, em duas ocasiões, com necessidade de recurso ao serviço de urgência hospitalar. Estes episódios resolviam completamente de forma espontânea ou com recurso a anti-inflamatórios. Cerca de 3 anos antes, relata o aparecimento de lesões cutâneas violáceas localizadas às pálpebras superiores, superfície extensora dos dedos e tronco (manúbrio esternal) que foram novamente interpretadas como dermatomiosite. Estas lesões voltaram a ter resolução espontânea.

Nos últimos 4 meses o quadro voltou a intensificar-se mantendo astenia e mialgias difusas, sobretudo matinais, agora de carácter mais frequente. Negava dores nocturnas ou artralguas. Continuava a ter surtos de dores intensas de resolução espontânea e reapareceram as lesões cutâneas que tivera 3 anos antes. Não referia antecedentes pessoais ou familiares de relevo.

Ao exame objectivo apresentava pápulas de Gottron e eritema heliotrópico, sem artrite ou entesite, palpação dolorosa no ponto médio do bordo superior do trapézio (bilateral), força muscular conservada em todos os grupos musculares, sem outras alterações ao exame objectivo geral e neurológico. Realizou diversos exames complementares de diagnóstico: hemograma e bioquímica, sem alterações (CPK: 94 UI/L; aldolase: 5,6 UI/L, VS: 15 mm 1ª H, PCR: 0,66 mg/dl – normais); hor-

monas da tiróide com resultados normais; anticorpos anti-nucleares com padrão mosqueado (++) ; capilaroscopia: alguns capilares tortuosos, alargamento segmentar em 25% e inúmeras hemorragias, alterações compatíveis com doença mista, miosite ou esclerose sistémica; estudo funcional ventilatório normal; electromiograma normal; biopsia muscular (deltóide) sem evidência de miosite, estudo histoenzimológico normal e estudo imunocitoquímico revelando expressão dos antígenos MHC I na superfície da fibra muscular; ressonância magnética dos músculos proximais (braços e coxas) sem alteração de sinal nestas localizações, havendo áreas de acentuado hipersinal dos músculos grande redondo e grande dorsal compatível com miosite; pesquisa de neoplasia oculta negativa.

Como os valores das enzimas musculares eram normais e a força muscular estava conservada, manteve monitorização clínica e não foi introduzida terapêutica imunossupressora.

Em reavaliação de controlo, 6 meses depois, mantinha exame objectivo sobreponível e estudo analítico, pela 1ª vez, com alterações: VS: 29 mm 1ª hora; PCR: 0,4 mg/dl; CPK: 360 UI/L (normal: 23-203 UI/L); aldolase: 9,4 UI/L (normal <5,0 UI/L). Estas alterações persistiram em controlos seriados e em valores equivalentes.

O doente iniciou terapêutica com metotrexato 10 mg/semana, ácido fólico 5 mg/semana e protecção solar. Um ano depois mantém terapêutica, está clinicamente bem (sem mialgias, não voltou a ter episódios agudos) e não apresenta índices analíticos de actividade da doença.

Discussão

Classicamente admitiam-se, como entidades distintas, dermatomiosite (DM) amiotrófica e dermatomiosite clássica. DM amiotrófica caracteriza-se pela existência de lesões cutâneas típicas de DM na ausência clínica de atingimento muscular (ausência de fraqueza muscular e normalidade das enzimas musculares).¹ Num centro dos EUA, a DM amiotrófica representa 10 a 20% de todos os casos de DM.²

Em alguns doentes com DM amiotrófica foi constatado envolvimento muscular subclínico através de biopsia (histopatologia), electromiograma, ecografia ou ressonância magnética, mas sem evidência clínica de fraqueza muscular e sem alte-

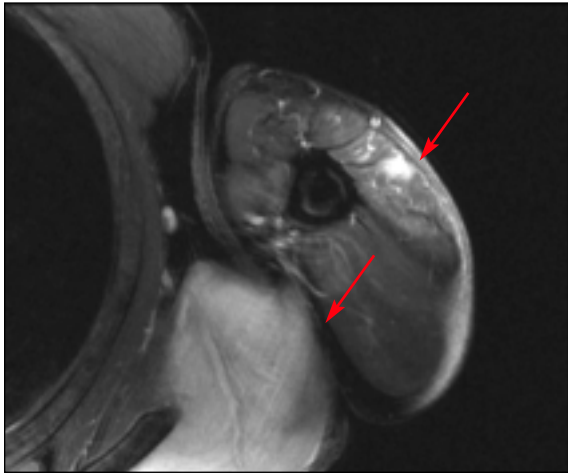


Figura 1. Ressonância magnética: áreas de acentuado hipersinal dos músculos grande redondo e grande dorsal traduzindo focos de miosite.

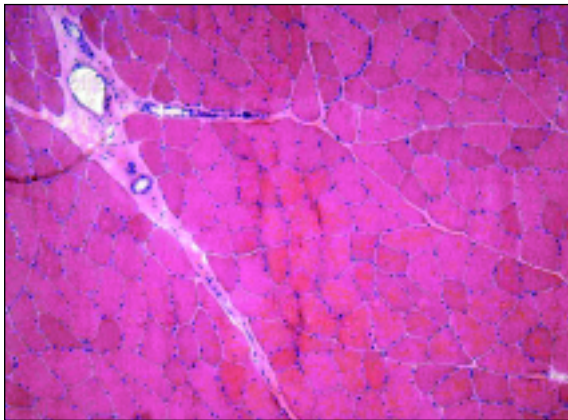


Figura 2. Biopsia muscular: coloração hematoxilina/eosina (ampliação 100x) – músculo de morfologia normal (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

ração analítica das enzimas musculares. Para estes, foi proposta a designação de DM hipomiotrófica (*hypomyopathic dermatomyositis*).¹ Este subgrupo incluía doentes com lesões cutâneas típicas, ausência clínica de atingimento muscular mas com evidência subclínica de miosite.¹

A definição original de DM amiotrófica exigia um período de 2 anos de atingimento cutâneo, ausência de evidência clínica de fraqueza muscular proximal e valores normais de enzimas musculares.^{3,4} Posteriormente, foi proposta a designação de DM amiotrófica «provisional» para doentes com manifestações cutâneas isoladas no período com-

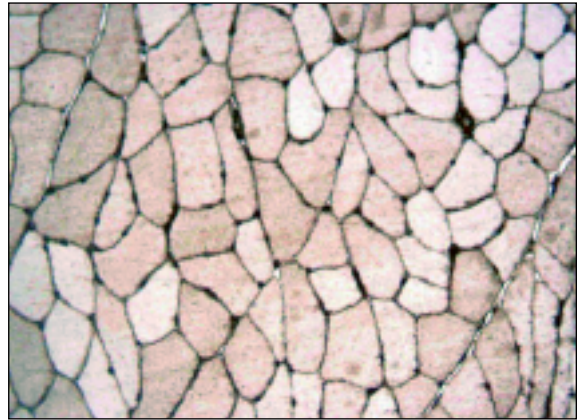


Figura 3. Biopsia muscular: estudo imunohistoquímico (ampliação 200x) – marcação sarcolémica das fibras. Imunohistoquímica MHC classe I (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).



Figura 4. Eritema heliotrópico.



Figura 5. Observam-se pápulas de Gottron.

preendido entre 6 e 24 meses⁴, apenas se estabelecendo o diagnóstico de DM amiotrófica após este período. As manifestações cutâneas dos diversos subtipos de DM são em tudo semelhantes e indistinguíveis.¹ Da mesma forma, o estudo histopatológico de biopsias cutâneas é semelhante em todas as formas.^{1,5}

Estão identificados diversos anticorpos específicos de miosite (MAS: *myositis-specific autoantibodies*): anti-ARS (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Zo, anti-YRS), anti-SRP, anti-Mi-2, anti-CADM-140, anti-p155(/p140), anti-MJ, anti-PMS1 e anticorpos associados a miosite (MAA-*myositis-associated autoantibodies*): anti-U1RNP, anti-Ku e anti-PM-Scl.⁶ Da análise serológica de 19 doentes com DM amiotrófica do adulto, não foram detectados MAS. No entanto, 16 doentes continham auto-anticorpos reactivos a 2 antigénios designados «155 KDa» e «Se», que raramente são observados em doentes com DM clássica.⁷ Outro estudo identificou um auto-anticorpo contra «140 KDa» em 8 de 15 doentes com DM amiotrófica.⁸ Dados recentes sugerem que o auto-anticorpo contra «155 K-EB» está presente em 20% dos casos de DM amiotrófica do adulto e pode estar associado a neoplasias.⁹⁻¹¹ No futuro, espera-se que estes ou outros novos marcadores possam ser importantes no diagnóstico e prognóstico desta entidade nosológica.

A ressonância magnética pode ser usada para detectar envolvimento muscular subclínico em doentes com DM amiotrófica.¹ Alguns doentes com DM amiotrófica ou hipomiotrófica podem vir a manifestar evidência clínica e laboratorial de atingimento muscular, embora se desconheçam factores preditivos para essa evolução.¹ Por outro lado, desconhecendo-se a importância clínica e o prognóstico destes doentes, não está definido se os doentes com DM hipomiotrófica deverão iniciar de imediato imunossupressão ou se deverá ser mantida apenas monitorização clínica.¹ A DM amiotrófica e hipomiotrófica parecia estar associada, nalguns casos, a complicações pulmonares graves e fatais, como pneumonite intersticial, à semelhança do que acontecia na DM clássica.^{12,13} Alguns autores apontam para que o risco de neoplasia oculta nos doentes com DM amiotrófica seja semelhante aos doentes com DM clássica.¹ Numa revisão recente de 291 casos de DM amiotrófica, confirmando as constatações prévias, o risco de desenvolvimento de neoplasia oculta ou de envolvimento intersticial pulmonar grave e potencial-

mente fatal foi semelhante aos doentes com DM clássica.¹⁴

Não há consenso quanto à abordagem e terapêutica de DM amiotrófica e hipomiotrófica. Alguns autores sugeriram o tratamento imunossupressor de todas estas situações pois entendiam que a progressão para um envolvimento muscular mais marcado seria inevitável.^{15,16} Mais recentemente, outros autores, baseando-se em dados que sugerem que a presença de miosite subclínica não é preditiva de desenvolvimento de miosite clínica e fraqueza muscular, defendem uma atitude mais conservadora.¹⁴ Por outro lado, nos doentes em que surge miosite clínica, ela é sempre acompanhada por um aumento das enzimas musculares.¹⁴ Assim sendo, a opinião mais actual é a de que, nos casos de DM amiotrófica e hipomiotrófica, se deva tomar uma atitude expectante com acompanhamento conservador e com monitorização dos valores serológicos de enzimas musculares, reservando-se a terapêutica imunossupressora para os casos de miosite clínica e elevação das enzimas musculares.¹⁴

O estudo imunocitoquímico das biopsias musculares reveste-se de particular interesse nos casos em que não há evidência histológica de miosite. Fibras musculares maduras não expressam, ou expressam muito pouco, proteínas do grupo MHC (*major histocompatibility proteins*). No entanto, a identificação de MHCI, tradutora de sobre-produção desta classe de proteínas, ocorre em todas as formas de miopatia inflamatória. Embora esta característica também ocorra noutras formas de miopatia, é um importante marcador indicativo de miopatia inflamatória.¹⁷

A longa evolução deste quadro clínico e o carácter indolente das manifestações dificultaram o diagnóstico da situação. O atraso de 25 anos até se chegar a um diagnóstico concreto evidencia o desafio de determinadas situações clínicas. Os autores não encontraram na literatura relatos de casos com tão longa evolução. Não estão definidos os períodos habituais de evolução destas situações, embora se encontrem diversos casos de DM amiotrófica que evoluem para outras formas de DM. Os episódios ocasionais e auto-limitados de mialgias referidos pelo doente não tinham rebote analítico pelo que se tratavam de queixas não objectiváveis e facilmente desvalorizáveis. As lesões cutâneas relatadas pelo doente e interpretadas como DM tiveram sempre resolução espontânea e por isso nunca foram correctamente valorizadas. Por di-

versas ocasiões ao longo dos 25 anos, não se objectivaram alterações analíticas nos episódios de mialgias pelo que nunca tinha sido definido o diagnóstico. No quadro inicial, os electromiogramas realizados e as 2 biópsias musculares também não revelaram alterações. No entanto, nunca tinha sido realizada ressonância magnética e desconhecemos se o material de biópsia tinha sido estudado para identificação de MHC I (como aconteceu posteriormente). O aparecimento posterior e persistente de lesões cutâneas compatíveis com dermatomiosite, sem evidência de miosite, permitiram estabelecer o diagnóstico de DM amiotrófica. Os exames não suportavam a existência de miosite, inclusive a biópsia não evidenciara miosite, mas o estudo imunocitoquímico revelou a expressão de antigénios MHC I na superfície da fibra muscular, alteração que apontava a favor de dermatomiosite amiotrófica. Apenas a ressonância revelou existência de miosite focal (músculos grande redondo e grande dorsal). De salientar que a biópsia foi realizada no músculo deltóide e este não apresentou sinais de miosite na ressonância magnética. A inexistência de lesões de miosite apenas se poderá aplicar a esta localização em concreto, especulando-se acerca de um eventual resultado distinto caso a biópsia fosse repetida nos músculos com alteração de sinal na ressonância magnética. Estaríamos, portanto, perante uma situação de DM hipomiotrófica, uma vez que continuava a não haver evidência clínica de miosite (ausência de fraqueza muscular e enzimas musculares normais), mas havia agora evidência de miosite na ressonância magnética. De acordo com o preconizado na literatura, mantivemos vigilância do doente sem introdução de terapêutica imunossupressora. A decisão de imunossupressão foi tomada com a identificação de elevação das enzimas musculares, apesar de não haver objectivação de fraqueza muscular.

O presente caso clínico retrata a situação rara de DM amiotrófica que evolui para DM hipomiotrófica e finalmente para DM clássica provável, reforçando a necessidade de monitorização destes doentes.

Correspondência para

Paulo Monteiro
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra – Portugal
E-mail: pjr_monteiro@hotmail.com

Referências

1. Sontheimer R. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Current Opin Rheum* 1999;11:475-482
2. Jorizzo J. Dermatomyositis: practical aspects. *Arch Dermatol* 2002;138:114-116
3. Euwer RL, Southeimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:959-966
4. Euwer RL, Southeimer RD. Amyopathic dermatomyositis – a review. *J Invest Dermatol* 1993;100:124S-127S
5. Gerami P, Walling HW, Lewis J, Doughty L, Sontheimer RD. A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *British J Dermatol* 2007;157:637-644
6. Mimory T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Current Opin Rheum* 2007;19:523-529
7. Targoff IN, Trieu EP, Sontheimer RD. Autoantibodies to 155 KD and Se autoantigens in patients with clinically-amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000;43S:194
8. Satoh S, Hirakata M, Suwa A et al. Antibodies to 140 KDa proteins in Japanese patients with amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000;44S:205
9. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1345-1349
10. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP et al. Childhood Myositis Heterogeneity Study Group; International Myositis Collaborative Study Group. A novel autoantibody to aa 155-Kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3682-3689
11. Kaji K, Fugimoto M, Hasegawa M et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 KDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology* 2007;46:25-28
12. Santiago MB, Chalhoub M, Pereira ST. Amyopathic dermatomyositis complicated by interstitial pulmonary disease and pneumomediastinum. *J Rheumatol* 1998;25:2042-2043
13. Yamanishi Y, Maeda H, Konishi F et al. Dermatomyositis associated with rapidly progressive fatal interstitial pneumonitis and pneumomediastinum. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 58-61
14. Gerami P, Lewis J, Doughty L et al. A systematic review of adult-onset clinically-amyopathic dermatomyositis (syn. dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:597-613
15. Cosnes A, Amaudric F, Gherardi R et al. Dermatomyositis without muscle weakness: long-term follow-up of 12 patients without systemic steroids. *Arch Dermatol* 1995;131:1381-1385
16. Schmid MH, Trueb RM. Juvenile amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 431-433
17. Dubowitz V, Sewry C. Muscle biopsy – a practical approach. Saunders Elsevier, 2007

ASSOCIAÇÃO ENTRE HEMOSSIDEROSE
PULMONAR E DERMATOMIOSITE JUVENIL

Clarissa Harumi Omori,^{*} Adriana A Jesus,^{**} Adriana M E Sallum,^{**}
Fabiola V Adde,^{***} Joaquim C Rodrigues,^{****} Clovis A A Silva^{*****}

Resumo

Introdução: A hemossiderose pulmonar (HP) é definida como hemorragia intra-alveolar difusa de repetição e depósitos de hemossiderina no interior de macrófagos. Em 24 anos do presente Serviço de Reumatologia Pediátrica, 143 pacientes tiveram diagnóstico de dermatomiosite juvenil (DMJ) e apenas um (0,7%) apresentou HP. Não há relatos na literatura de associação de HP e DMJ.

Caso clínico: Paciente do sexo masculino, com idade de 13 anos e história de palidez mucocutânea, tosse e hemoptise de repetição há 8 meses. Apresentou anemia importante e infiltrado intersticial radiográfico. Durante a investigação foi realizado lavado bronco-alveolar que evidenciou macrófagos com hemossiderina e Perl positivo, compatível com diagnóstico de HP. Iniciado tratamento com corticosteróides. Um mês após evoluiu com pápulas de Gottron, fraqueza muscular e elevação de enzimas musculares. A biópsia muscular foi compatível com DMJ. Apresentou recorrência do sangramento pulmonar tendo sido associadas pulso-terapias (metilprednisolona e ciclofosfamida) e ga-

maglobulina endovenosa com controle temporário do quadro clínico. O paciente evoluiu com hemorragia pulmonar intensa e óbito. A necrópsia confirmou HP.

Discussão: HP nunca foi relatada na população de DMJ. A HP foi uma complicação grave e precedeu o diagnóstico de DMJ.

Palavras-Chave: Dermatomiosite Juvenil; Hemossiderose Pulmonar.

Abstract

Introduction: Pulmonary hemosiderosis (PH) is characterized by recurrent diffuse intra-alveolar hemorrhage associated to the presence of hemosiderin deposits inside macrophages. In the present Pediatric Rheumatology Service, during a 24 years period, 143 patients had JDM diagnosis and only one of them had associated PH (0.7%). There is no previous case report of PH and juvenile dermatomyositis (JDM) associated.

Case report: A male patient, 13 years old of age had recurrent anemia, cough, hemoptysis for 8 months. He had severe anemia and lung interstitial infiltrate on radiology studies. Bronchoalveolar lavage demonstrated hemosiderin deposits inside macrophage cells and positive Perl's reaction with PH diagnosis. The treatment was initiated with corticosteroids. After one month, he developed muscle weakness, Gottron's papules and elevated serum muscle enzymes. Muscle biopsy disclosed JDM diagnosis. Due to recurrent pulmonary hemorrhage, monthly methylprednisolone and cyclophosphamide pulses and intravenous immunoglobulin (IVIG) were started and clinical remission was achieved. He developed massive pulmonary hemorrhage, death and the necropsy confirmed PH.

Discussion: PH had never been reported in the JDM population. The PH was a severe clinical complica-

Unidades de Reumatologia e Pneumologia Pediátricas do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo – Brasil.

*Médica Estagiária da Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP.

**Médica Pós-graduada do Departamento de Pediatria da FMUSP.

***Professora Colaboradora do Departamento de Pediatria da FMUSP. Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP.

****Professora Colaboradora do Departamento de Pediatria da FMUSP. Doutora em Pediatria pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Pneumologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP.

*****Professor Colaborador do Departamento de Pediatria da FMUSP. Doutor em Pediatria pela FMUSP. Médico Responsável pela Unidade de Pneumologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP.

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

tion and occurred previously to JDM diagnosis.

Keywords: Juvenile Dermatomyositis; Pulmonary Hemosiderosis.

Introdução

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença crônica e não supurativa primariamente de músculos e pele, associada a vasculite sistêmica, podendo afetar diversos órgãos e sistemas, como os pulmões.^{1,2,3}

O comprometimento pulmonar na dermatomiosite no adulto varia de 5 a 46%,⁴ sendo que há poucos estudos relacionados na literatura, especialmente na faixa etária pediátrica. As principais etiologias do envolvimento pulmonar são: pneumonite intersticial,⁵ pneumonia aspirativa causada por dismotilidade esofágica, restrição torácica pela miosite e acometimento pulmonar secundários a insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias.^{1,2,6}

Hemossiderose pulmonar é uma doença incomum, caracterizada pela tríade: hemoptise, anemia ferropriva e infiltrados pulmonares difusos na radiografia de tórax. Caracteriza-se pelo acúmulo anormal de ferro nos macrófagos alveolares, sob a forma de hemossiderina, resultante de hemorragia alveolar difusa, evoluindo com espessamento da membrana basal alveolar e até para fibrose intersticial. É classificada em primária e secundária. Há quatro variantes da forma primária: forma isolada ou idiopática, associada à alergia ao leite de vaca (síndrome de Heiner), associada à miocardite ou pancreatite e associada à síndrome de Goodpasture.⁷⁻¹⁰ A secundária é decorrente de cardiopatias com aumento da pressão do átrio esquerdo ou de colagenoses principalmente artrite reumatóide¹¹ e artrite idiopática juvenil.¹² Entretanto, ainda não há relato na literatura, na faixa etária pediátrica ou em adultos, de associação de HP com miopatias inflamatórias, como a DMJ.

Entre Janeiro de 1983 e Dezembro de 2007, 5.079 pacientes foram atendidos na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Destes, 143 (2,8%) tiveram o diagnóstico de DMJ de acordo com os critérios de Bohan e Peter¹³ e apenas um (0,7%) apresentou DMJ e HP. Este também foi o único paciente que desenvolveu HP (0,02%) entre todos os pacientes acompanhados na Unidade nesse período.

Caso clínico

Paciente de 13 anos, sexo masculino, natural e procedente de São Paulo, encaminhado para investigação no ICr em Fevereiro de 2005 por anemia grave, microcítica e hipocrômica [hemoglobina 4,7g/dl, hematócrito 15%, VCM 60fL, HCM 19pg, leucócitos 7.700/mm³ (69% neutrófilos, 18% linfócitos, 6% monócitos e 3% eosinófilos), plaquetas 509.000/mm³], sem resposta ao tratamento com ferro oral, por oito meses consecutivos. Trazia alguns exames realizados em outro serviço: reticulócitos e coagulograma normais, sangue oculto nas fezes negativo, colonoscopia e endoscopia digestiva alta normais. Em Abril de 2005, durante a investigação etiológica da anemia foi admitido no serviço de emergência do referido Hospital Universitário com quadro de tosse, coriza, fadiga, palidez de mucosas e um episódio de hemoptise. Internado para investigação, recebeu concentrado de hemácias, uma vez que o hemograma evidenciou anemia com hemoglobina de 3,9g/dl, VCM 77fL, HCM 16pg com boa resposta clínica. Os outros exames complementares demonstraram: ferro sérico 32 µg/dL (valor normal 26-146), radiografia de tórax com infiltrado intersticial, tomografia de tórax com padrão interstício-alveolar difuso e prova de função pulmonar com distúrbio ventilatório restritivo grave. Além disto, realizou avaliação cardíaca com ecocardiograma Doppler, assim como mielograma e ultra-sonografia de abdome para excluir neoplasias associadas, estes exames foram normais. Permaneceu internado por 16 dias, com melhora da anemia e hemoglobina à data da alta de 10,8g/dl. Em Junho de 2005 iniciou seguimento na Unidade de Pneumologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP pelo quadro de anemia, tosse, hemoptise e pelas alterações mantidas na radiografia e tomografia de tórax, sendo efectuada a hipótese diagnóstica de HP. Realizado então lavado broncoalveolar que evidenciou macrófagos com hemossiderina com coloração de Perls (azul da Prússia) positiva confirmando-se o diagnóstico de HP e iniciado tratamento com prednisona (1,0 mg/kg/dia) e exclusão do leite de vaca da dieta. Em Julho do mesmo ano apresentou nova internação por recorrência de anemia aguda, tosse, hemoptise e agravamento radiológico. Neste momento foi solicitada avaliação da Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP pois o paciente apresentava lesões eritemato-papulares em dorso de mãos e cotovelos, associada à dificuldade para su-



Figura 1. Radiografia de tórax mostrando padrão alvéolo-intersticial difuso, mais acentuado à direita.

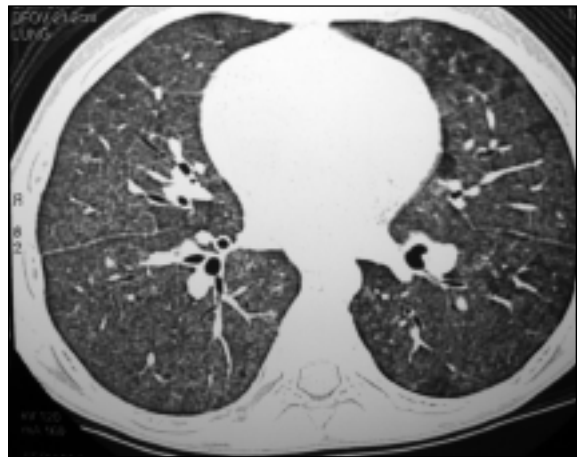


Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax mostrando padrão alvéolo-intersticial difuso, com imagens em vidro fosco e espessamento dos septos interlobulares.

bir escadas, trocar de roupa e realizar a higiene pessoal, com piora durante os quadros de sangramento há três meses. Ao exame físico foram observadas pápulas de Gottron em superfícies extensoras de metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais de mãos e nos cotovelos, fraqueza muscular grau IV do *Medical Research Council*¹⁴ (venceu adequadamente a força da gravidade e parcialmente a resistência imposta pelo examinador) e sinal de Gower positivo. A investigação laboratorial demonstrou elevação de enzimas musculares: transaminase glutâmico oxalacética (TGO-AST) 92 U/L (valor normal: 10–36 U/L), transaminase glutâmico pirúvica (TGP-ALT) 96 U/L (24–49 U/L), desidrogenase láctica (DHL) 1463 U/L (141–231 U/L) e aldolase 16,7 U/L (<7,6 U/L). A creatinoquinase (CK) foi de 104 U/L (39–308 U/L) e anticorpo anti-Jo1 foi negativo. A biópsia muscular evidenciou variação no calibre das fibras musculares, atrofia perifascicular e infiltrado inflamatório linfomononuclear endomisial, perimisial e perivascular confirmando o diagnóstico de DMJ, segundo os critérios de Bohan e Peter.¹³ Apresentou novo sangramento pulmonar em Setembro de 2005, sendo iniciado pulsoterapia com metilprednisolona (30 mg/kg/dose em três dias consecutivos) associada a pulsoterapia endovenosa com ciclofosfamida (1,0 g/m²/dose). Este esquema foi realizado por 10 meses consecutivos (Setembro de 2005 a Junho de 2006), quando passou a ser administrado bimestralmente (Agosto de 2006). Em Setembro de 2006, evoluiu com recidiva do sangramento pulmonar, sendo optado pela associação, de gamaglo-

bulina endovenosa (2,0 g/kg/dose) simultaneamente à pulsoterapia com ciclofosfamida e prednisona 40 mg/dia, que recebeu por 4 meses consecutivos (Setembro a Dezembro de 2006), com controle da hemorragia pulmonar e remissão clínica durante este período. Foi mantido com Prednisona em desmame até 15mg/dia. Após esta data, houve indisponibilidade da gamaglobulina endovenosa no mercado brasileiro e mundial. Dois meses após, o paciente apresentou recidivas dos sangramentos pulmonares, mantidas pulsoterapias com ciclofosfamida e metilprednisolona, tendo sido associada ciclosporina A (5,0 mg/kg/dia). Apesar da instituição da nova terapêutica, em Fevereiro de 2007 apresentou hemorragia pulmonar maciça e insuficiência respiratória, evoluindo para óbito. O exame histológico evidenciou hemorragia alveolar difusa na macroscopia. A histopatologia da necrópsia revelou septos interlobares preenchidos por hemácias, infiltrado inflamatório neutrofílico e macrófagos intra-alveolares com depósitos de hemossiderina e reação de Perl positiva, confirmando mais uma vez o diagnóstico de HP. O caso foi aceito para publicação pelo Comitê de Pesquisa e Ética do HC-FMUSP.

Discussão

O relato de caso mostrou uma associação inédita na literatura médica de HP precedendo as manifestações clínicas e laboratoriais da DMJ. Além

disto, este é o primeiro caso na qual essa manifestação pulmonar foi evidenciada ao longo de 24 anos consecutivos num serviço terciário de Reumatologia Pediátrica no Brasil.

A HP é caracterizada pela recorrência da tríade: hemoptise, anemia microcítica e hipocrômica (com redução do ferro sérico) e imagem radiológica de infiltrado pulmonar.^{9,10} A manifestação inicial da doença pode variar de anemia assintomática até hemoptise aguda e profusa.^{9,10} O caso relatado iniciou o quadro com hemoptises discretas, porém apresentando episódios de anemia grave, com necessidade de transfusões e imagens radiológicas muito sugestivas de sangramento alveolar. O diagnóstico foi estabelecido pelo achado de depósitos de hemossiderina intra-macrofágicos no lavado broncoalveolar, através da reação de Perl positiva. Na suspeita de HP a pesquisa de macrófagos com hemossiderina pode ser feita no suco gástrico, expectoração, lavado broncoalveolar, biópsia pulmonar ou necrópsia,^{7,8,10} conforme realizado no presente caso.

O comprometimento pulmonar na DMJ é um importante indicador de aumento na morbidade e mortalidade, podendo ocorrer em qualquer fase da doença.⁴ A pneumonite intersticial é a complicação pulmonar mais freqüente, ocorrendo em até 50% dos pacientes, ainda não havendo descrição de HP.^{1-3,5} No presente caso relatado, a hemorragia pulmonar sugere estar associada com a DMJ. Por sua vez, esta manifestação tem sido raramente evidenciada em crianças com artrite idiopática juvenil,¹² com a tríade característica, conforme descrita no caso relatado.

Os tratamentos iniciais no paciente descrito com corticosteróides e restrição ao leite de vaca basearam-se em alguns estudos que tentaram demonstrar relação causal da HP com alergia ao leite de vaca e doença imunomediada. Outras teorias propostas para a HP idiopática são: predisposição genética, exposição a substâncias como inseticidas, toxinas fúngicas ou antibióticos, e defeito do metabolismo do ferro.⁹ Na HP, habitualmente, os corticosteróides parecem melhorar a sintomatologia na fase aguda, porém a eficácia a longo prazo ainda é discutível e não impedem novos sangramentos.^{7,8,10} O uso de outros medicamentos, tais como: azatioprina, hidroxiquina, metotrexato, ciclofosfamida e ciclosporina também podem ser usados quando não há controle do sangramento somente com o corticosteróide, e podem determinar remissão da doença, com respos-

tas variadas.⁹ O tratamento da HP secundária é baseado na terapia da doença de base e foi optado pela utilização de pulsoterapia com ciclofosfamida e gamaglobulina endovenosa no presente caso, com eficácia favorável no controle do sangramento pulmonar. Estes medicamentos têm sido utilizados em pacientes com DMJ refratários à corticoterapia^{3,15} e naqueles com comprometimento pulmonar. Além disso, eles são usados como poupadores de corticosteróides e em outras manifestações clínicas graves, tais como: envolvimento cutâneo extenso com calcinose, vasculite, envolvimento esofágico, gastro-intestinal, entre outros.

A mortalidade em pacientes com DMJ é baixa no referido serviço de Reumatologia Pediátrica. Em um período de 10 anos consecutivos, das 548 hospitalizações por doenças reumáticas pediátricas no nosso Hospital Universitário, apenas uma (0,18%) paciente com DMJ faleceu de perfuração gastrintestinal secundária a vasculite e sepse.¹⁶ Já na hemossiderose pulmonar há relatos de morte súbita por hemorragia pulmonar aguda e insuficiência respiratória progressiva, sem um desencadeante aparente.^{7,8} No presente caso, a reativação da doença pode ter sido influenciada por fatores ambientais ou endógenos desconhecidos, com óbito secundário a hemorragia pulmonar e insuficiência respiratória.

Em conclusão, esse é o primeiro relato na literatura de associação entre dermatomiosite juvenil e hemossiderose pulmonar, sendo esta uma manifestação grave e que mesmo na vigência de imunossupressão agressiva teve evolução para hemorragia pulmonar maciça e óbito.

Correspondência para

Prof. Dr. Clovis Artur Almeida Silva
Rua Araiões, 152/81, Vila Madalena
São Paulo – SP - Brasil
CEP – 05442-010 – (55 11) 3069-8563
Fax: (55 11) 3069-8503
E-mail: clovis.silva@icr.usp.br

Referências

1. Sogabe T, Silva CA, Kiss MH. Clinical and laboratory characteristics of 50 children with dermato/poly-myositis. *Rev Bras Reumatol* 1996;36:351-358.
2. Sallum AME, Kiss MHB, Sachetti S et al. Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:889-899.
3. Sallum AM, Pivato FC, Doria-Filho U et al. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:68-74.

4. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg I E, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:297-301.
5. Morinishi Y, Oh-Ishi T, Kabuki T, Joh K. Juvenile dermatomyositis: clinical characteristics and the relatively high risk of interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2007;17:413-417.
6. Trapani S, Camiciottoli G, Vierucci A, Pistolesi M, Falcini F. Pulmonary involvement in juvenile dermatomyositis: a two-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:216-220.
7. Nuesslein TG, Teig N, Rieger CH. Pulmonary haemosiderosis in infants and children. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:45-48.
8. Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, Foreza N, Dommergues JP, Desbois JC et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine* 2000;79:318-326.
9. Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004;24:162-170.
10. Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, Margetis MF, Keens TG. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999;116:721-725.
11. L'Huillier JP, Desrues B, Chales G et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and rheumatoid arthritis. A propos of a case. *Rev Pneumol Clin* 1988;44:136-9.
12. Chu SH, Shyur SD, Peng YH et al. Juvenile idiopathic arthritis with pulmonary hemosiderosis: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:133-5.
13. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of 2 parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-377.
14. Medical Research Council. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. 2nd ed. London: Majesty's Stationery; 1943.
15. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:491-496.
16. Faco MM, Nukumizu LA, Moraes AJ, Barros PC, Troster EJ, Silva CA. Avaliação dos Óbitos e Necropsias em Pacientes Internados em um Serviço de Reumatologia Pediátrica por um Período de Dez Anos. *Rev Bras Reumatol* 2005;45:55-63.

4th Asian Congress on Autoimmunity

Singapura

11-13 de Setembro de 2009

ASBMR 31st Annual Meeting

Denver, Estados Unidos

11-15 de Setembro de 2009

Data limite para envio de resumos:

14 de Abril de 2009

DERMATOMIOSITE JUVENIL ASSOCIADA A ANASARCA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana Filipa Mourão,^{*,***} Teresa Laura Pinto,^{*} Sandra Falcão,^{**} Célia Ribeiro,^{*} Helena Vieira,^{***} Joana Caetano-Lopes,^{****} Patrícia Nero,^{*,**} Fernando Pimentel dos Santos,^{***} José Guimarães,^{**} Jaime Cunha Branco^{***}

Resumo

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença reumática sistémica rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação do músculo estriado, pele e tubo digestivo, com prognóstico variável. Os critérios de diagnóstico da DMJ baseiam-se em manifestações clínicas típicas que incluem fraqueza muscular proximal simétrica e alterações cutâneas, acompanhadas de elevação dos enzimas musculares, padrão electromiográfico e biopsia muscular compatíveis com miosite. Alguns factores de mau prognóstico são o envolvimento gastrointestinal e pulmonar, a calcinose e o edema generalizado. Estudos recentes sugerem ainda existir uma associação entre o genótipo -308 AA do gene do Factor de Necrose Tumoral (TNF) e cronicidade da doença. Apresentamos o caso de uma doente de 14 anos com DMJ associada a anasarca, que constitui uma manifestação rara e um factor de mau prognóstico de evolução da doença.

Palavras-chave: Dermatomiosite Juvenil; Anasarca; Prognóstico.

Abstract

Juvenile dermatomyositis (JDM) is a rare systemic disease of unknown etiology characterized by inflammation of the muscle, skin and digestive tract, with variable outcome. The diagnostic criteria include proximal symmetrical muscular weakness,

characteristic skin rashes, elevation of skeletal muscle enzymes and specific electromyographic and muscle biopsy abnormalities. Pulmonary and gastro-intestinal involvements, calcinosis and generalized edema usually indicate severe disease. Recent data suggest an association between the genotype -308 AA of the Tumour Necrosis Factor (TNF) gene and disease chronicity. We present a case of a 14 year-old female with JDM and generalized oedema which is a rare manifestation of the disease and it is associated to a poor outcome.

Keywords: Juvenile dermatomyositis; Generalized Oedema; Outcome.

Introdução

A Dermatomiosite Juvenil (DMJ) é uma doença reumática sistémica rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação aguda e crónica do músculo estriado e pele, podendo também afectar outros órgãos. É a miopatia inflamatória mais frequente na infância, com uma incidência estimada de 2-3 milhões de crianças por ano¹ e uma prevalência de 3,2 casos por milhão de crianças.² Em Portugal, apesar de algumas séries publicadas de doentes com DM (do adulto),³ não existem estudos epidemiológicos que nos permitam estimar a prevalência desta patologia. A DMJ pode ocorrer em qualquer idade durante a infância e adolescência, sendo, no entanto, mais comum entre os 5 e os 14 anos. A sua apresentação antes dos 2 anos de idade é extremamente rara. No sexo feminino o risco de desenvolver DMJ é duas vezes maior e não parece existir predisposição familiar. Na idade pediátrica, contrariamente aos adultos, não foi encontrada associação com neoplasias.⁴

Além da presença de alterações cutâneas típicas, o diagnóstico de DMJ requer três dos seguintes quatro critérios: fraqueza muscular proximal simétrica, aumento dos níveis séricos dos enzimas musculares, alterações electromiográficas típicas e

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

**Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa.

***Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital de São Francisco Xavier.

****Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

biopsia muscular compatível.⁵ Contudo, estes critérios estão actualmente em fase de revisão: a DMJ é uma doença heterogénea, sendo que, nem todos os doentes exibem um exantema cutâneo característico, e alguns apresentam valores de enzimas musculares dentro da normalidade, apesar da evidência de miosite.² Adicionalmente, a prática clínica tem vindo a alterar-se ao longo das últimas décadas, verificando-se o uso crescente de técnicas não invasivas, como a ressonância magnética nuclear (RMN), em substituição da biopsia muscular e EMG, especialmente nas crianças. A RMN é o melhor método de imagem para estudar alterações musculares e muitas crianças não preenchem os critérios de diagnóstico de DMJ porque não foram submetidas a procedimentos diagnósticos invasivos. A RMN tem ainda um papel importante na monitorização da resposta muscular à terapêutica (normalização das alterações de sinal das fascias e músculos após tratamento eficaz).²

As manifestações clínicas da DMJ têm geralmente início insidioso e podem ser difíceis de diagnosticar quando a apresentação é atípica, nomeadamente, com edema generalizado, febre, disfagia, disфонia, dor abdominal, artrite, calcificações ou melenas.⁶ Após o tratamento inicial, os sintomas de DMJ podem resolver sem recidiva ou podem ocorrer exacerbações da doença.⁴ Apesar de o prognóstico da DMJ ter melhorado significativamente durante as últimas décadas, a doença ainda está associada a considerável morbidade, principalmente num número importante de doentes em que a doença assume uma evolução crónica.⁷

O número crescente de casos publicados recentemente de doentes com DMJ associada a anasarca sugere que esta é uma nova variante da doença, geralmente relacionada com pior resposta à corticoterapia e pior prognóstico. A apresentação de DMJ com anasarca pode revelar-se catastrófica.⁸ Recentemente foi publicado na *Acta Reumatológica Portuguesa* um caso de um doente brasileiro⁹ com DMJ em que a anasarca foi a manifestação inaugural. À luz dos nossos conhecimentos, este é o primeiro caso nacional descrito desta possível nova variante.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 14 anos, raça negra, estudante, natural e residente em Lisboa, sem antecedentes pessoais relevantes, com quadro clínico

de início insidioso, caracterizado por febre e poliartrose migratória envolvendo os ombros, cotovelos, punhos e joelhos, acompanhadas por perda ponderal (12% peso habitual), fraqueza muscular proximal envolvendo as cinturas escapular e pélvica e disfagia alta para sólidos, com 5 meses de evolução. Negava qualquer outra queixa articular ou sistémica. Não apresentava antecedentes familiares patológicos. Dez dias antes do primeiro internamento, iniciou edema bilateral maleolar e periorbitário, sendo internada pelo serviço de urgência para esclarecimento do quadro clínico. No exame objectivo destacava-se exantema violáceo palpebral e edema periorbitário, palidez das mucosas, sopro sistólico II/VI na auscultação cardíaca, diminuição do murmúrio vesicular na base do hemitórax direito na auscultação pulmonar e edema maleolar bilateral. No exame reumatológico apresentava limitação da extensão dos cotovelos (extensão fixa a 30 graus) e fraqueza muscular proximal nos 4 membros (força grau 3/5), com diminuição de todos os reflexos osteo-tendinosos. Não apresentava artrite periférica.

Laboratorialmente salientava-se Hemoglobina: 10,1 g/dl, VGM: 86,8 fl, HGM: 26,6 pg, Leucócitos: $11.700 \times 10^9/L$ (76%N), Plaquetas: $413.000 \times 10^9/L$; Haptoglobina, transferrina e ferritina normais; C3 e C4 normais, T4 livre e TSH normais, ionograma normal (incluindo cálcio, fósforo, magnésio, sódio, cloro e potássio), função renal normal, CK: 2.4343UI, LDH: 5.785U/L, AST: 862UI, ALT: 590UI, FA: 87U/L; GGT: 22U/L; Bilirrubinas, albumina e provas de coagulação normais; VS: 120 mm/h; PCR: 2,35mg/dl ($N < 0,5$), anticorpos (Ac) anti-nucleares (ANA's) 1/1280 (padrão mosqueado), Ac SSA: positivos e anticorpos anti DNAds, anti Jo 1, anti-Scl70, anti-RNP, anti-Sm e anti-centrómero negativos. Ac anticardiolipina IgG fracamente positivos (27 GPL) e IgM, β 2glicoproteína 1 e anticoagulante lúpico negativos. As serologias para vírus de hepatites A, B, C e HIV 1 e 2 foram negativas. O sedimento urinário não revelou alterações e as uroculturas e hemoculturas foram negativas. A radiografia de tórax apresentava reforço do retículo broncovascular na base do hemitórax direito e o electrocardiograma e ecocardiograma trans-torácico eram normais.

O electromiograma efectuado evidenciou achados electrofisiológicos compatíveis com miopatia necrotizante, e a biopsia muscular características de miopatia inflamatória (excesso de variação de fibras musculares, presença de muitas fibras atró-

ficas, algumas células em necrose, infiltrados inflamatórios focais do endomísio com fenómenos de fagocitose de fibras e predomínio de fibras tipo II). Realizou 2 pulsos de gamaglobulina endovenosa (ev) (1 g/Kg/dia) em dois dias sucessivos, apresentando melhoria da fraqueza muscular (força proximal grau 4/5 nos 4 membros) e resolução do exantema periorbitário. Teve alta após 10 dias de internamento e referenciada à consulta de Reumatologia onde foi observada 5 dias após a alta. No dia em que foi observada na nossa consulta, optou-se pelo reinternamento da doente devido a novo agravamento da fraqueza muscular.

No nosso serviço realizou exames complementares de diagnóstico adicionais, de entre os quais se salienta: mioglobina de 9.152,6µg/L e urina das 24 horas que não revelou alterações. Pediu-se doseamento de factor de von Willebrandt que não foi realizado por impossibilidade do Serviço de Patologia Clínica. A manometria esofágica evidenciou esfíncter esofágico inferior hipotónico e as provas de função respiratória foram normais. Foi instituída terapêutica com pulsos endovenosos de metilprednisolona (1.000 mg), durante 3 dias consecutivos, e iniciado de imediato fisioterapia para manutenção da função muscular. Teve alta ao 12º dia de internamento, apresentando recuperação completa da força muscular e redução dos níveis de CK (6.000UI) e mioglobina (2.656,8µg/L).

Durante o seguimento, realizou dois pulsos mensais de metilprednisolona endovenosos (30 mg/Kg; 1.500 mg) com manutenção da força muscular. Dois meses após este internamento foi de novo reinternada no nosso serviço por febre e

agravamento da fraqueza muscular proximal (cinturas pélvica e escapular), com 8 dias de evolução e escassos episódios de tosse com expectoração mucosa. À entrada apresentava-se febril (temperatura axilar: 38,3°C), com edema exuberante da face, membros superiores e inferiores. Na auscultação pulmonar eram notórios ferveres crepitanes na base direita. Apresentava ainda adenomegalias indolores nas cadeias cervicais anteriores e diminuição simétrica da força nos 4 membros (grau 3/5). As análises sanguíneas revelaram anemia normocrômica normocítica (Hg: 10,02 mg/dl), leucocitose com discreta neutrofilia ($12.850 \times 10^9/L$ com 78,6%N), CK: 24728UI, AST: 621UI, ALT: 314UI; LDH: 2197U/L, FA: 79U/L; GGT: 28U/L; Albumina: 3,6g/dl; VS: 75mm/h; PCR: 18.90mg/dl. O exame bacteriológico da expectoração, as hemoculturas e urocultura foram negativas. A radiografia de tórax revelou pequeno derrame pleural direito (Figura 1) e o ecocardiograma trans-torácico pequeno derrame pericárdico anterior e posterior. A tomografia computadorizada (TAC) torácica de alta resolução (Figura 2) demonstrou «adenopatias axilares e alterações parenquimatosas focais com maior expressão no lobo inferior direito sugestivas de preenchimento alveolar inflamatório/infeccioso». Foi observada por otorrinolaringologista que realizou laringoscopia indirecta, que foi normal. Iniciou terapêutica com Meropenem (1.000 mg de 8/8 horas) para pneumonia do lobo



Figura 1. Radiografia de tórax pósterio-anterior. Evidencia-se derrame pleural direito.

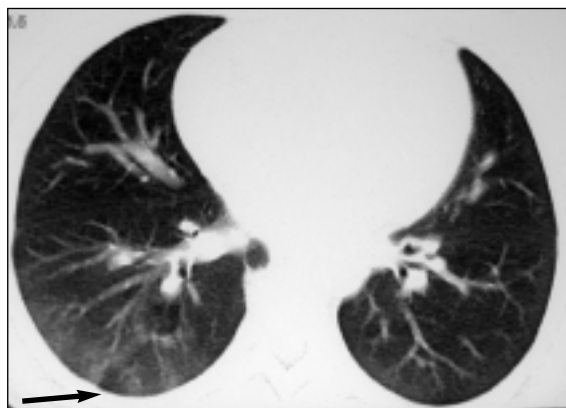


Figura 2. Tomografia computadorizada torácica de alta resolução (técnica helicoidal com cortes axiais de 8 mm de espessura adquiridos em janela do mediastino e janela de parênquima pulmonar). Observam-se alterações parenquimatosas focais com maior expressão no lobo inferior direito (seta preta) sugestivas de preenchimento alveolar inflamatório/infeccioso.

inferior direito e, ao 6º dia de internamento, devido à persistência dos picos febris diários e não melhoria da anasarca e fraqueza muscular, realizou pulso de metilprednisolona ev (1.000 mg), sem melhoria clínica significativa. Ao 8º dia de internamento optou-se por iniciar um esquema de corticoterapia mais agressiva (1 mg/kg/dia repartidos de 8 em 8 horas oral), com remissão completa do edema e aumento progressivo da força muscular. Teve alta após 15 dias de internamento medicada com a mesma dose de corticóide (prednisona 1 mg/kg/dia, p.o.), verificando-se recuperação completa da capacidade funcional e, actualmente, apresenta valor de CK normal. Fez desmame de corticosteróides durante 8 meses, mantendo actualmente uma dose diária de 7,5 mg de prednisona oral. A genotipagem da posição -308 do TNF revelou genótipo GG e esta citocina não foi detectável no soro.

Após um ano de seguimento, o exame clínico não apresenta alterações, incluindo a ausência de edemas e de calcinose, e os enzimas musculares apresentam valores normais.

Discussão

O edema é uma manifestação clínica bem reconhecida das doenças inflamatórias como a DMJ e a Polimiosite. Habitualmente é limitado à região periorbitária e extremidades distais. O edema generalizado é uma característica menos comum descrita em poucos casos.² A associação entre miopatias inflamatórias e edema generalizado é rara. Os mecanismos exactos subjacentes ao edema subcutâneo ainda não são claros. Foi sugerido que possa ser resultante de um aumento da permeabilidade capilar associado à inflamação perivascular e lesão endotelial.¹⁰ A presença de edema generalizado é facilmente reconhecida, podendo ter utilidade na identificação atempada de um subgrupo de doentes com DMJ com maior gravidade da doença e pior resposta à terapêutica com corticosteróides.¹¹

A terapêutica com corticosteróides é a primeira opção nos doentes com DMJ activa, apresentando resposta favorável em 80% dos doentes.¹² Os corticosteróides podem diminuir a gravidade do edema devido aos seus potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Na maioria dos casos descritos, é necessária terapêutica com corticosteróides para controlar o edema subcutâneo.¹⁰

Contudo, os imunossupressores e a gamaglobulina ev podem alterar a evolução da doença e estar indicados na fase inicial do tratamento com o objectivo de melhorar o controlo da actividade da doença e reduzir a probabilidade de aparecimento de calcinose,¹² e, tardiamente, como poupadores de corticosteróides. O metotrexato tem sido utilizado com sucesso em várias doenças reumáticas pediátricas.^{13,14} Pequenos estudos retrospectivos não controlados sugerem que o metotrexato é benéfico em doentes com DMJ refractária a corticosteróides ou em doentes dependentes destes fármacos.¹⁵⁻¹⁹ *Ramanan et al.*,⁷ num trabalho realizado em 31 doentes com DMJ, verificou que a associação de doses baixas de metotrexato com prednisona resultou no controlo da actividade da doença, bem como na redução da dose cumulativa de corticosteróides. Na doente descrita, não foi necessária associação com metotrexato porque a doente respondeu bem à diminuição gradual da dose de prednisona.

Nos indivíduos predispostos geneticamente, muitos autores acreditam que as infecções por vírus, bactérias ou fungos, possam exacerbar a doença, uma vez que há quebra dos mecanismos de auto-tolerância. Adicionalmente, os doentes com DMJ têm uma alteração do sistema imunitário e podem estar medicados com fármacos imunossupressores que os tornam mais susceptíveis a infecções.²⁰ A doente descrita foi tratada inicialmente com gamaglobulina ev sem melhoria significativa do quadro clínico. No terceiro internamento, o quadro de febre, anasarca e agravamento da fraqueza muscular foi interpretado como infecção respiratória baixa complicada por agudização da doença. A presença de febre acompanhada por tosse com expectoração, aumento dos parâmetros inflamatórios e exames imagiológicos, que confirmaram pneumopatia da base direita, permittem-nos afirmar com segurança a presença de infecção concomitante associada a agudização da doença. A ausência de outras patologias que também causam edema generalizado, como o síndrome nefrótico, a insuficiência cardíaca, as doenças hepáticas, e o hipotiroidismo, sugerem que o edema generalizado que a doente apresentou estava relacionado com a DMJ. A rápida melhoria do edema com a corticoterapia apoia fortemente a nossa hipótese. Neste caso, foi utilizada terapêutica agressiva com glicocorticóides em altas doses para controlar a anasarca. O pulso endovenoso de 1.000 mg de metilprednisolona não foi suficiente para controlar a

sintomatologia, optando-se de seguida por um esquema mais agressivo e com maior risco de toxicidade (1 mg/kg/dia repartidos de 8/8 horas, via oral), que demonstrou ser eficaz para controlar a anasarca. O diagnóstico diferencial entre síndrome inflamatória por agudização da doença e síndrome infecciosa pode constituir um desafio diagnóstico e as duas patologias podem estar presentes concomitantemente, como se verificou no caso clínico descrito.

Pachman *et al*²¹ estudou os polimorfismos do TNF e detectou que o alelo -308 A está associado a calcificações distróficas, doença prolongada e elevado nível desta citocina pro-inflamatória. A nossa doente, apesar de não apresentar este polimorfismo genético e de ter respondido de forma favorável à corticoterapia, apresentou anasarca, que é considerado um factor de mau prognóstico da dermatomiosite juvenil.

Em conclusão, a anasarca pode fazer parte do quadro clínico dos doentes com DMJ e está associada a um pior prognóstico constituindo por isso um desafio terapêutico.

Correspondência para

Ana Filipa Mourão
Serviço de Reumatologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz
Rua da Junqueira, 126
1349-019 Lisboa
Telefone: 965829733
E.mail: filipamourao@yahoo.com

Referências

- Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE; Network for Juvenile Dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PREs). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)* 2006 Aug;45:990-993.
- Karabiber H, Aslan M, Alkan A, Yakinci C. A rare complication of generalized edema in juvenile dermatomyositis: a report of one case. *Brain Dev* 2004;26:269-272.
- Morgado F, Luís ML. Polymyositis and dermatomyositis. Review of 57 cases. *Acta Med Port* 1979;1:57-71.
- Carlisle JB, Partridge AA. Juvenile dermatomyositis: an atypical presentation. *J Pediatr Health Care* 2001;15:287-290.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
- Pachman LM, Hayford JR, Chung A et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998;25:1198-1204.
- Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2005;52:3570-3578.
- Mehndiratta S, Banerjee P. Juvenile dermatomyositis presenting with anasarca. *Indian Pediatr* 2004;41:752-753.
- Lúcio Filho CE, Carvalho LI, Carvalho LL, Almeida Mdo S, Budaruiche JS. Juvenile dermatomyositis presenting with anasarca: a possible new variant. *Acta Reumatol Port* 2008;33:238-242.
- Lee KH, Lim SR, Kim YJ et al. Acute dermatomyositis associated with generalized subcutaneous edema. *Rheumatol Int* 2008;28:797-800.
- Mitchell JP, Dennis GJ, Rider LG. Juvenile dermatomyositis presenting with anasarca: A possible indicator of severe disease activity. *J Pediatr* 2001;138:942-945.
- Sallum AM, Pivato FC, Doria-Filho U et al. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2008;84:68-74.
- Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases (review). *Arthritis Rheum* 1998;41:381-391.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al and the Pediatric Collaborative Study Group and the Cooperative Children's Study Group. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992;326:1043-1049.
- Reed AM, Lopez M. Juvenile dermatomyositis: recognition and treatment. *Paediatr Drugs* 2002;4:315-321.
- Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, DeNardo BA, Schaller JG. Methotrexate treatment of recalcitrant childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1992;35: 1143-1149.
- Al-Mayouf S, Al-Mazyed A, Bahabri S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol* 2000;19:138-141.
- Villalba L, Hicks JE, Adams EM et al. Treatment of refractory myositis: a randomized cross-over study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998;41:392-399.
- Joffe MM, Love LA, Leff RL et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993;94:379-387.
- Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L et al. Polymyositis-dermatomyositis and infections. *Autoimmunity* 2006;39:191-196.
- Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK et al. TNF- α -308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumour necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum* 2000;43:2368-2377.

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS – VASCULITE CUTÂNEA COMO FORMA DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Sara Lestre,* Vasco Serrão,* Alexandre João,* Sofia Pinheiro,** Lurdes Lobo*

Resumo

A síndrome de Churg-Strauss (SCS) ou angéite granulomatosa alérgica é uma doença rara caracterizada pela presença de asma, eosinofilia e vasculite dos pequenos e, por vezes, dos médios vasos. O pulmão, coração, pele e nervos periféricos são frequentemente atingidos.

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente do sexo feminino de 47 anos de idade, internada por lesões purpúricas dolorosas com uma semana de evolução, localizadas nas superfícies extensoras dos membros inferiores. Nos antecedentes pessoais destacava-se asma brônquica com 7 anos de evolução, rinite alérgica e sinusite. A avaliação laboratorial revelou leucocitose com eosinofilia e elevação dos parâmetros de inflamação. Os anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos eram negativos. A avaliação neurológica e o estudo electroneuromiográfico mostraram uma polineuropatia periférica assimétrica. A biópsia cutânea revelou uma vasculite necrotizante com infiltrado perivascular rico em eosinófilos. O diagnóstico de SCS foi apoiado pelos achados clínicos e histopatológicos, pelo que se iniciou corticoterapia sistémica que resultou numa melhoria clínica marcada.

As manifestações cutâneas podem ser uma forma de apresentação clínica do SCS, sendo o seu reconhecimento essencial para a instituição precoce de terapêutica e para a prevenção de lesões irreversíveis em órgãos vitais.

Palavras-chave: Churg-Strauss; Vasculite; Eosinofilia; Polineuropatia; Tratamento.

Abstract

Churg-Strauss syndrome (CSS), also known as allergic granulomatous angiitis, is a rare disorder characterized by the presence of asthma, eosinophilia and small-to-medium sized vessels vasculitis. Vasculitis commonly affects lung, heart, skin and peripheral nerves.

The authors report a case of a 47-year-old woman that was admitted with a 1-week history of painful purpuric lesions affecting extensor surfaces of lower extremities. She had a 7 years-long medical history of asthma, paranasal sinusitis and allergic rhinitis. Laboratorial tests revealed leucocytosis, peripheral blood eosinophilia and elevated inflammatory parameters. Antineutrophil cytoplasmic antibodies were negative. Skin biopsy was consistent with necrotizing vasculitis with perivascular eosinophil-rich infiltrate. Electromyogram and nerve conduction studies showed asymmetrical peripheral polyneuropathy. Churg-Strauss syndrome diagnosis was supported by clinical and histopathological findings. High-dose oral steroid therapy led to a dramatic clinical improvement.

Skin manifestations can be the presenting feature of Churg-Strauss syndrome. Early recognition is essential for appropriate treatment and prevention of irreversible organ damage.

Keywords: Churg-Strauss; Vasculitis; Eosinophilia; Polyneuropathy; Treatment.

Introdução

A síndrome de Churg-Strauss (SCS) é uma doença multisistémica caracterizada pela presença de asma, eosinofilia e vasculite dos pequenos vasos, podendo também atingir os vasos de médio calibre. Foi pela primeira vez descrita por Churg e Strauss como angéite granulomatosa alérgica em 13 doentes com asma, eosinofilia, inflamação granulomatosa, vasculite sistémica necrotizante e glomerulo-

*Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

**Serviço de Medicina 3, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

nefrite necrotizante.¹ A história natural da doença e a sua evolução clínica com crises de agudização foi salientada por Lanham e col² (1984), que propuseram critérios de diagnóstico baseados nos achados clínicos (asma, eosinofilia superior a $1,5 \times 10^9/\mu\text{L}$ e presença de vasculite em dois ou mais órgãos). Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia³ propôs um sistema de classificação constituído por seis critérios (Tabela I). Embora se mantenha como referência no diagnóstico da SCS, esta classificação é alvo de várias críticas⁴ pelo seu baixo valor predictivo, em particular quando a prevalência de vasculite é baixa.

A SCS é uma doença rara cuja incidência anual varia de 1 a 3 casos por milhão de habitantes, consoante o tipo de população estudada e os critérios de classificação utilizados. Atinge ambos os sexos, habitualmente entre a 3ª e 5ª décadas.⁵

A sua etiologia permanece por esclarecer, no entanto, parece tratar-se de uma reacção de hipersensibilidade mediada por células Th2, facto apoiado pelas suas manifestações clínicas e histopatológicas.⁶ Em alguns casos de SCS, alergéneos inalados, vacinação, fármacos (nomeadamente os inibidores dos leucotrienos) e infecções parasitárias têm sido apontados como possíveis factores precipitantes da activação da resposta linfocitária.⁷ Em cerca de 40 a 70% dos doentes estão presentes anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), particularmente de padrão perinuclear (p-ANCA) com especificidade anti-mieloperoxidase.⁸ A positividade dos ANCA parece associar-se a um maior risco de glomerulonefrite necrotizante, sintomas sistémicos, púrpura, hemorragia alveolar e mononeuropatia múltipla.⁹

O seu curso clínico é tipicamente constituído

Tabela I. Critérios clínicos para o diagnóstico de Síndrome de Churg-Strauss

- I. Asma brônquica
- II. Eosinofilia periférica superior ou igual a 10%
- III. Mononeuropatia múltipla ou polineuropatia periférica
- IV. Infiltrados pulmonares (podem ser transitórios)
- V. Sinusite paranasal
- VI. Evidência histológica de vasculite com eosinófilos extravasculares

Na presença de quatro ou mais critérios, a sensibilidade e a especificidade são de 85% e 99,7%, respectivamente.²

por três etapas: uma fase prodrómica, em que predominam as manifestações alérgicas com asma, rinite alérgica e sinusite; uma segunda fase caracterizada por eosinofilia periférica e tecidual, particularmente do pulmão, miocárdio e sistema gastro-intestinal e, por fim, uma fase de vasculite marcada pelo envolvimento de nervos periféricos, do rim e da pele. Esta última etapa pode surgir 8 a 10 anos após a sintomatologia inicial, sendo que um menor período de tempo entre o aparecimento de asma e vasculite está associado a um pior prognóstico.²

Sendo uma doença multisistémica é comum a presença de sintomas inespecíficos como perda de peso, mialgias, febre e fadiga. Os órgãos mais frequentemente envolvidos são o pulmão, sistema nervoso periférico, pele e coração.^{2,10,11}

Em termos laboratoriais, são frequentes a anemia normocítica e normocrómica, a leucocitose com eosinofilia marcada (são comuns valores superiores a 1.000 células/ μL) e o aumento de IgE e de proteínas de fase aguda.¹¹

No diagnóstico diferencial é importante considerar outras causas de eosinofilia periférica (atopia, infecções parasitárias, síndrome hipereosinofílica, leucemia eosinofílica), a pneumonia eosinofílica e outras vasculites de pequenos vasos.

Entre as três vasculites (SCS, Poliarterite nodosa, Granulomatose de Wegener) associadas à presença de ANCA, a SCS é aquela que possui um melhor prognóstico. A sobrevida aos 5 anos na ausência de tratamento é de 25%, no entanto, a instituição de uma terapêutica eficaz pode aumentar a sobrevida de forma significativa¹² (sobrevida após 1 ano de 90%; sobrevida aos 5 anos de 62%).

Caso Clínico

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente do sexo feminino, 47 anos de idade, internada por lesões purpúricas dos membros inferiores com uma semana de evolução. Estas lesões eram acompanhadas por dor localizada do «tipo queimadura» nas áreas cutâneas atingidas. À observação, tinha máculas e pápulas de tonalidade eritemato-violácea nos dois terços inferiores das pernas e dorso dos pés, com distribuição grosseiramente simétrica, clinicamente compatíveis com vasculite cutânea. As pápulas confluíam no dorso do pé esquerdo e na face lateral externa de ambas as pernas, formando placas (Figuras 1 e 2). Não se obser-



Figura 1. Lesões purpúricas do membro inferior esquerdo.

vava desaparecimento das lesões cutâneas à vitropressão com diascópio. Na observação neurológica, verificava-se uma diminuição da sensibilidade álgica no dorso de ambos os pés e na face lateral externa da perna esquerda, localização correspondente a áreas de pele lesada. No restante exame objectivo não havia alterações relevantes.

Nos antecedentes pessoais, destacava-se asma brônquica de difícil controlo, rinite alérgica, sinusite e fibromiomas uterinos. O diagnóstico de asma foi colocado sete anos antes, sendo seguida em consulta de Pneumologia. Referia episódios de agudização progressivamente mais frequentes que obrigavam à instituição de curtos ciclos de corticoterapia sistémica. Nesse contexto, tinha terminado um ciclo de deflazacorte (60mg/dia e redução progressiva da dose ao longo de 10 dias) cerca de um mês antes do início da história actual. Estava medicada em ambulatório com broncodilata-



Figura 2. Confluência de lesões na face lateral externa da perna direita.

dores inalados (salmeterol/ fluticasona e budesonido/formoterol) e montelucaste, terapêutica oral que tinha iniciado há cerca de 2 anos. Negava febre, artralguas, alterações do estado geral, sinais ou sintomas sugestivos de intercorrência infecciosa, queixas do foro gastrointestinal e cardiovascular, agravamento das queixas respiratórias e toma de outra medicação além da especificada anteriormente.

Laboratorialmente, salientava-se leucocitose $31,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ com 60% de eosinófilos (23×10^3 eosinófilos/ μL) e aumento dos parâmetros de inflamação (VS 80 mm/h; PCR 14,4 g/dl) e da IgE total (1,290 UI/L). A avaliação imunológica (ANA's, anti-DNA ds, anti-Sm, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP, anti-Histonas, fracções do complemento, anticoagulante lúpico, ANCA-p e ANCA-c), serologias virais (VHB, VHC, VIH, EBV, CMV) e VDRL foram negativas e a função renal normal. A urina de 24 horas não mostrou alterações relevantes, nomeadamente proteinúria.

Foram excluídas outras causas de eosinofilia, particularmente do foro hematológico e infeccioso, através da realização de mielograma e biopsia óssea, pesquisa do gene de fusão *FIL1L1* (associado ao síndrome hipereosinofílico) e do exame parasitológico das fezes.

Na biópsia cutânea, os achados foram compatíveis com vasculite necrotizante com predomínio de eosinófilos extravasculares (Figuras 3 e 4). O diagnóstico de asma foi apoiado pelo padrão respiratório obstrutivo exibido nas provas de função respiratória. A tomografia computadorizada (TC) dos seios perinasais evidenciou sinusopatia frontal e etmoido-maxilar (Figura 5). O estudo electroneu-

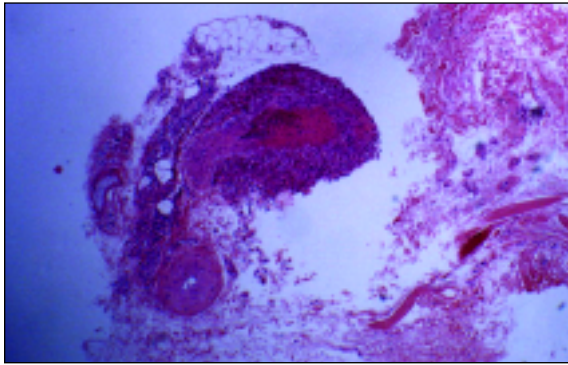


Figura 3. Infiltrado inflamatório perivascular com predomínio de eosinófilos (hematoxilina-eosina; 100X).

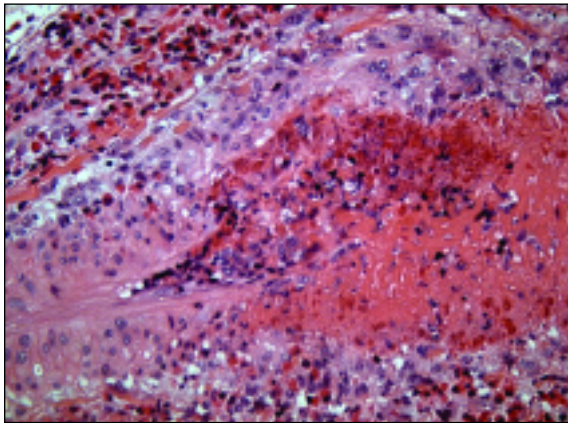


Figura 4. Vasculite necrotizante de vaso de médio calibre (hematoxilina-eosina; 400X).

romiográfico dos quatro membros foi compatível com polineuropatia sensitivo-motora assimétrica, axonal, com compromisso predominante dos membros inferiores.

O electrocardiograma e ecocardiograma transtorácico foram normais, excluindo a presença de arritmias, doença cardíaca isquémica, miocardite, valvulopatia, pericardite e disfunção sistólica e/ou diastólica. A avaliação do atingimento pulmonar (radiografia do tórax, TC torácica) não mostrou alterações relevantes, particularmente infiltrados pulmonares ou derrame pleural. Para o esclarecimento das queixas neuropáticas, foi ainda efectuada uma ressonância magnética (RM) da coluna lombar, que não revelou alterações clinicamente relevantes.

Com a hipótese diagnóstica de síndrome de Churg-Strauss foi iniciada terapêutica com corticoterapia sistémica oral (prednisolona 1 mg/kg/dia), interrompendo-se a terapêutica com mon-



Figura 5. TC seios perinasais: sinusopatia maxilar e etmoido-frontal.



Figura 6. Lesões cutâneas em remissão.

telucaste. Como tratamento adjuvante no controlo da sintomatologia álgica, foi também iniciada carbamazepina 100 mg 12/12h e paracetamol 1g 8/8h. Observou-se uma excelente resposta clínica (Figura 6), visível logo após cinco dias de tratamento. A melhoria clínica foi co-substanciada pela normalização da eosinofilia e dos parâmetros de inflamação (1.072 eosinófilos/ μ L; PCR 0,6 g/dl). Após 13 dias de internamento hospitalar, a doente teve alta referenciada para a consulta de Dermatologia, Medicina Interna, Pneumologia e Neurologia.

A corticoterapia sistémica foi reduzida de forma lenta e progressiva (10% da dose/mês), tendo-se associado azatioprina 150mg/dia a partir do terceiro mês de tratamento como agente poupador de corticóides. Um ano após o diagnóstico, a doente mantém-se estável clínica e laboratorialmente sob corticoterapia em baixa dose (prednisolona 5 mg/dia), azatioprina 150mg/dia e terapêutica broncodilatadora inalada, não se verificando necessidade clínica de alteração da dose dos broncodilatores que já fazia em ambulatório. Mantém, no

entanto, queixas de disestesias dos membros inferiores refractárias aos fármacos habitualmente usados no tratamento da dor neuropática (carbamazepina, gabapentina e pregabalina, terapêuticas utilizadas sequencialmente e por ordem temporal).

Discussão

A síndrome de Churg-Strauss é uma doença rara com um amplo espectro de apresentações clínicas. A sintomatologia inicial é frequentemente inespecífica e o diagnóstico é, na maioria dos casos, equacionado quando surgem sinais ou sintomas secundários ao atingimento de um órgão.¹³ Tal como se mostra na Tabela II, as manifestações clínicas podem ser múltiplas e heterogêneas.

As manifestações dermatológicas ocorrem em 40 a 80% dos casos,¹⁴⁻¹⁵ podendo ser de três tipos:¹⁶ 1) Máculas e pápulas eritematosas semelhantes a lesões de eritema multiforme; 2) Petéquias, púrpura palpável e pápulas urticariformes; e 3) Nódulos cutâneos e subcutâneos. Apenas no último grupo é frequente a presença de achados histopatológicos compatíveis com granulomas necrotizantes extravasculares, tais como os descritos por Churg e Strauss. No entanto, como aconteceu no caso clínico descrito, a púrpura palpável é a manifestação mais frequentemente observada, seguida pelos nódulos subcutâneos, a urticária e o livedo reticular.^{2,10,17}

A presença de neuropatia periférica dos membros inferiores desempenha também um importante papel na suspeição diagnóstica, uma vez que a síndrome de Churg-Strauss é marcada pela elevada prevalência de mononeuropatia múltipla e polineuropatia periférica.^{10,18} A confirmação histológica de vasculite necrotizante com predomínio de eosinófilos é essencial na confirmação do diagnóstico clínico,¹⁹ tal como se demonstrou no presente caso.

Nos últimos anos, a associação entre os antagonistas dos leucotrienos (montelucaste, zafirlucaste, pranlucaste) e a SCS tem sido amplamente discutida na literatura, no entanto, a relação de causalidade entre este grupo farmacológico e a doença permanece controversa.^{20,21} Ainda que a associação do SCS e os anti-leucotrienos possa ser fortuita, provavelmente relacionada com o uso crescente destes fármacos e com a descontinuação da corticoterapia sistémica, a maioria dos autores sugere

Tabela II. Manifestações clínicas no Síndrome de Churg-Strauss

Orgãos e Sistemas	Manifestações Clínicas
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Infiltrados pulmonares (transitórios) • Hemorragia alveolar • Nódulos pulmonares • Derrame pleural • Sinusite paranasal • Rinite alérgica
Pele	<ul style="list-style-type: none"> • Púrpura palpável • Maculopápulas eritematosas • Nódulos subcutâneos • Livedo reticular • Urticária • Necrose cutânea
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> • Mononeuropatia múltipla • Polineuropatia periférica
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculite mesentérica • Gastroenterite eosinófila
Cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardite eosinófila • Pericardite • Doença valvular • Vasculite dos vasos coronários
Musculo-esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Artralgias • Mialgias

que o tratamento seja interrompido em doentes com suspeita de desta patologia.²² Mais recentemente, têm sido descritos casos de SCS associados ao omalizumab,^{23,24} uma opção terapêutica emergente no tratamento da asma grave.

A avaliação do grau do envolvimento sistémico é essencial na definição da estratégia terapêutica e do prognóstico da doença. O atingimento renal (elevação da creatinina e/ou proteinúria), cardíaco, gastrointestinal (GI) e do sistema nervoso central (SNC) antecipam um pior prognóstico.²⁵ O envolvimento cardíaco é a principal causa de morte na SCS.²

A instituição de corticoterapia sistémica induz a remissão clínica na maioria dos doentes.²⁶ Tal como seria expectável, no caso acima descrito, em que o atingimento vasculítico se restringia ao sistema nervoso periférico e à pele, houve uma excelente resposta clínica e laboratorial à terapêutica com corticóides em alta dose. A persistência de queixas neuropáticas residuais tem sido frequentemente descrita nos doentes com atingimento do sistema

nervoso periférico, relacionando-se com a lesão irreversível dos nervos periféricos.^{18,27}

Na presença de factores de gravidade (envolvimento renal, cardíaco, GI e do SNC) ou em casos de falência de indução de remissão da doença está preconizada a introdução de outras terapêuticas imunossupressoras. A ciclofosfamida é uma terapêutica eficaz nos casos graves e/ou não respondedores ou recidivantes apesar da corticoterapia, mas com potenciais efeitos adversos graves não negligenciáveis.²⁸ A azatioprina e o metotrexato são agentes imunossupressores alternativos, habitualmente usados como agentes poupadores de corticóides.²⁹ Recentemente, têm sido usados agentes imunomoduladores como a imunoglobulina humana endovenosa, o interferon- α , os antagonistas do factor de necrose tumoral- α e o rituximab na indução da remissão da doença,³⁰⁻³³ com resultados de eficácia variáveis.

Guillevin L e col²⁵ estabeleceram 5 factores de prognóstico para a SCS (creatinémia > 1,58 mg/dl, proteinúria > 1g/24h, cardiomiopatia, envolvimento do SNC e GI), sendo que nenhum deles se verificou no caso clínico acima descrito. Na ausência de factores de mau prognóstico a mortalidade aos 5 anos é inferior a 11,9%, enquanto que a presença de mais de dois critérios de gravidade está associada a uma taxa de mortalidade aos 5 anos de 45,9%.

Tal como é demonstrado no presente caso clínico, a vasculite cutânea pode ser a primeira manifestação clínica da SCS. Quando é acompanhada por asma de início tardio, sinusopatia e neuropatia periférica, o diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss deverá ser equacionado. O reconhecimento e tratamento precoces da doença podem permitir a prevenção de lesões irreversíveis de órgãos vitais.

Correspondência para

Sara Lestre
Serviço de Dermatologia
Hospital de Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos
1150-314 Lisboa
Telefone: + 351.919861742
Fax: +351.21.3136380
E-mail: saralestre@netcabo.pt

Referências

- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:277-301.
- Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33: 1094-1100.
- Rao J, Allen N, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345-52.
- Watts RA, Lane S, Bentham G, Scott D. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:419-419.
- Hellmich, S, Ehlers, E, Csernok, W.L. Gross. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:69-77.
- Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case control study. *Arthritis Rheum* 2003;48:814-823.
- Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-2935.
- Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-638.
- Solans R, Bosch A, Pérez-Bocanegra et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001;40:763-771.
- Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome: Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
- Chumbley L, Harrison E, DeRemee R. Allergic granulomatous and angiitis (Churg-Strauss syndrome): report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977;52:477-484.
- Guillevin L, Thi Huong D, Godeau P et al. Clinical findings of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis. *Br J Rheumatol* 1988;27:258-264.
- Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361:587-594.
- Haas C, Geneau C, Odinet J et al. L'angéite allergique avec granulomatose: syndrome de Churg-Strauss. Etude rétrospective de 16 observations. *Ann Med Intern* 1991;142:335-342.
- Strauss L, Churg J, Zak F. Cutaneous lesions of allergic granulomatosis: histopathological study. *J Invest Dermatol* 1951;17:349-359.
- Schwartz RA, Churg J. Churg-Strauss syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 52:477-484.
- Mathew L, Talbot K, Love S, Puvanarajah S, Donaghy M. Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: a retrospective analysis of outcome. *Q J Med* 2007;100:41-51.
- Davis M, Daoud M, McEvoy M, Su D. Cutaneous

- manifestations of Churg-Strauss syndrome: A clinicopathological correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:199-203.
20. Hauser T, Mahr A, Metzler C et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax* 2008;63:677-82.
 21. Keogh KA, Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: Cause, Trigger or Merely an association? *Drug Safety* 2007;30:837-843.
 22. Guilpain P, Pagnoux C, Lhote F, Mouthon L, Guillevin L. Antileukotrienes and Churg-Strauss syndrome. *Presse Med* 2007;36:890-894.
 23. Puéchal X, Riverau P, Vinchon F. Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med* 2008;19:364-366.
 24. Bargagli E, Madioni C, Olivieri C, Penza F, Rottoli P. Churg-Strauss vasculitis associated with omalizumab. *J Asthma* 2008;45:115-116.
 25. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17-28.
 26. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P et al. Treatment of good prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome; comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol* 1997;36:1290-1297.
 27. Kawakami T, Soma Y, Kawasaki K, Kawase A, Mizoguchi M. Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg-Strauss syndrome. *Arch Dermatol* 2005;141:873-878.
 28. Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018-2027.
 29. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with Antineutrophil cytoplasmatic autoantibodies. *N Eng J Med* 2003;349:36-44.
 30. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1649-1654.
 31. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss syndrome by TNF blockade. *Immunobiology* 2002; 206:496-501.
 32. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998;129:370-374.
 33. Koukoulaki M, Smith K, Jayne D. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 557-559.

II Jornadas de Reumatologia Prática em Cuidados Primários

Algarve, Portugal
24-26 de Setembro de 2009

ARTERITE DE TAKAYASU E SÍNDROME DE SWEET – UMA ASSOCIAÇÃO RARA

Almeida LA, Mota LMH, Kirchenheim, RAV, Carneiro JN, Sousa FR, Simann CK, Lima RAC, Lima FAC

A arterite de Takayasu é uma vasculite rara que afeta a aorta, seus ramos e resulta em estenoses e aneurismas. A síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofílica febril caracterizada por lesões cutâneas e febre. AAJF, 47 anos, ♀, branca, relatava há 18 meses placas pruriginosas em membros superiores em uso crônico de prednisona 20 mg/dia. Referia também palpitações, lipotímia e hipertensão arterial sistêmica. Há 2 anos apresentou perda auditiva neurosensorial bilateral. Foram solicitados exames complementares e orientação para a retirada gradual do esteróide. Ao fim de 3 semanas, a paciente apresentou quadro de adinamia, febre,

placas pruriginosas e dolorosas em membros superiores, de centro atrófico e bordos ativos, constituídos por vesículas e pústulas, com áreas de necrose (Figura 1 e 2). Duas biópsias cutâneas foram compatíveis com síndrome de Sweet. Os exames demonstraram leucocitose (15.000/mm³), com neutrofilia (85%) e VHS 65 mm/h. A angiotomografia de pescoço, tórax e abdome e a angioressonância (Figura 4) de vasos da base e crânio demonstraram: oclusão segmentar da carótida comum esquerda, redução do calibre da vertebral esquerda, oclusão segmentar proximal da subclávia esquerda, espessamento parietal concêntrico da aorta (arco, torá-



Figura 1 e 2. Lesões de bordos infiltrados, ativos, centro atrófico e com áreas de necrose.



Figura 3. Aortografia e cineangiocoronariografia. (A) Oclusão segmentar extensa da artéria carótida comum esquerda, proximal da artéria subclávia esquerda. (B) Estenose segmentar proximal de tronco celiaco, renais e mesentérica superior. (C) Oclusão de 90% do tronco da coronária esquerda.

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília.
Brasília – DF – Brasil



Figura 4. Angioressonância: oclusão de carótida comum esquerda, subclávia esquerda e 2/3 distais da subclávia direita.

cica descendente e abdominal), estenose segmentar da aorta abdominal, esplênica, renais e mesentéricas superiores. A aortografia (Figura 3) confirmou as lesões observadas nos demais exames de imagem. A cineangiocoronariografia (Figura 2) revelou obstrução de 90% do tronco da artéria coronária esquerda. Foi tratada com prednisona 1 mg/kg/dia e ciclofosfamida 1 g/m² IV/mensal. Houve remissão das manifestações cutâneas e melhora objetiva do quadro otorrinolaringológico. Não aceitou ser submetida à revascularização miocárdica e colocação de *stents*.

Correspondência para

Luciana Almeida
Serviço de Reumatologia,
Hospital Universitário de Brasília
Brasília – DF – Brasil
E-mail: draaluciana@hotmail.com

10th International Symposium on Sjogren's Syndrome

Brest, França
1-3 de Outubro de 2009

FORMA MUTILANTE DE ARTRITE PSORIÁTICA

Ana Ribeiro,* José Costa,* Mónica Bogas,** Lúcia Costa,** Domingos Araújo****

Resumo

A artrite mutilante surge como um subtipo raro de artrite psoriática.

Os autores apresentam dois casos clínicos de artrite psoriática mutilante, em que as imagens das mãos e pés e as suas radiografias ilustram só por si esta forma de doença agressiva, desfigurante e incapacitante.

Palavras-chave: Artrite Mutilante; Artrite Psoriática.

Abstract

Mutilans arthritis is a rare psoriatic arthritis subtype.

The authors present 2 case reports of psoriatic mutilans arthritis, whose pictures of the hands and feet and their radiographies are very representative of a severe, disfigurant and disability disease.

Keywords: Mutilans Arthritis; Psoriatic Arthritis.

Introdução

A artrite mutilante é uma entidade rara que tem sido reportada esporadicamente desde que foi descrita por Marie e Léry em 1913.¹

Os termos artrite mutilante, artropatia reabsorptiva ou *la main en lorgnette* são por vezes usados como sinónimos para descrever múltiplas e severas deformidades articulares das mãos e pés de doentes com poliartrite crónica.^{2,3}

A artropatia mutilante pode ocorrer na artrite

psoriática, artrite reumatóide e na artrite reactiva crónica, embora já tenha sido descrita na artrite idiopática juvenil e doença mista do tecido conjuntivo.¹ A etiopatogenia é ainda desconhecida e as suas características clínicas consistem no encurtamento osteoarticular dos dedos, permanecendo as partes moles intactas formando pregas cutâneas, e hiper mobilidade articular com a possibilidade de alongamento dos dedos por tracção.^{1,3} Radiologicamente caracteriza-se pela presença de reabsorção óssea e articular severa, com início na superfície ou margens de articulações interfalângicas e metacarpofalângicas, com posterior extensão proximal e distal. Com a progressão da doença ocorre um deslocamento e absorção das falanges e metacarpianos, com perda da arquitectura digital normal.^{1,3} As estruturas tendinosas e neurovasculares são poupadas e, geralmente, após um período inicial de inflamação, não existe dor. Porém, com a perda progressiva da estabilidade digital, a incapacidade funcional torna-se muito marcada dificultando a realização de simples tarefas. O envolvimento dos pés também ocorre no decurso da evolução da doença, verificando-se o encurtamento dos dedos que se tornam pequenos e maleáveis, e o aparecimento de calosidades dolorosas nas áreas de maior carga.¹

Os autores apresentam dois casos clínicos, uma mulher e um homem, de 71 e 38 anos, respectivamente, com quadro clínico de artrite psoriática de vários anos de evolução que, apesar da terapêutica instituída, evoluíram com destruição articular marcada das mãos e pés. Estes casos representam formas de artrite psoriática mutilante (Figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6), ilustrando bem esta situação clínica que, apesar de rara, representa um subtipo de doença muito agressiva, desfigurante e incapacitante.

Correspondência para

Ana Sofia Roxo Ribeiro
Serviço de Reumatologia
Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Ponte de Lima
Tlm: 966 370 264
E-mail: anaroxo79@iol.pt

*Interna Complementar de Reumatologia

**Assistente Hospitalar de Reumatologia

***Assistente Graduada de Reumatologia

****Chefe e Director de Serviço de Reumatologia

Serviço Reumatologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Ponte de Lima



Figuras 1, 2, 3 e 4. Imagens de mãos e pés de doente com artrite psoriática mutilante, com evidente reabsorção das falanges digitais e respectivas radiografias.



Figuras 5 e 6. Imagem de mão com artrite mutilante com envolvimento do 4º e 5º dedos e respectiva radiologia.

Referências

1. Avrumi Froimson. Hand Reconstruction in Arthritis Mutilans: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 1971;53:1377-1382.
2. Iannello S, Camuto M, Cavaleri A, Fagone S, Belfiore F. Psoriasis complicated with severe mutilating psoriatic osteoarthropathy. Clinical case and review of the literature. *Minerva Med* 2000;91:191-226
3. E A Belt, K Kaarela, M J Kauppi, H A Savolainen, H J Kautiainen, M U K Lehto. Assessment of mutilans-like hand deformities in chronic inflammatory joint diseases. A radiographic study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 1999;58:250-252

-
- **Artrite Reumatóide: Um Paradigma para Novas Estratégias**
Local e Data: Lisboa, Portugal, 15 de Maio de 2009

 - **XXXV Congreso Nacional de la SER**
Local e Data: Múrcia, Espanha, 20-22 de Maio de 2009

 - **36th European Symposium on Calcified Tissues**
Local e Data: Viena, Áustria, 23-27 de Maio de 2009

 - **Reunião SPR / Iniciativa 3E: Recomendações para a Artrite Indiferenciada**
Local e Data: Penha Longa, Portugal, 29-30 de Maio de 2009

 - **EULAR Congress 2009**
Local e Data: Copenhaga, Dinamarca, 10-13 de Junho de 2009

 - **2nd World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. Psoriasis – Skin and Beyond**
Local e Data: Estocolmo, Suécia, 24-28 de Junho de 2009

 - **International Workshop on the Molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone Disease**
Local e Data: Oxford, Reino Unido, 6-8 de Julho de 2009

 - **International Symposium on Paget's Disease**
Local e Data: Oxford, Reino Unido, 8-9 de Julho de 2009

 - **3rd Latin American Congress on Autoimmunity**
Local e Data: Buenos Aires, Argentina, 30 de Julho a 1 de Agosto de 2009

 - **OARSI 2009 World Congress of the Osteoarthritis Research Society International**
Local e Data: Canadá, Montreal, 10-13 de Setembro de 2009

 - **4th Asian Congress on Autoimmunity**
Local e Data: Singapura, 11-13 de Setembro de 2009

 - **ASBMR 31st Annual Meeting**
Local e Data: Denver, Estados Unidos, 11-15 de Setembro de 2009
Data limite para envio de resumos: 14 de Abril de 2009

 - **II Jornadas de Reumatologia Prática em Cuidados Primários**
Local e Data: Algarve, Portugal, 24-26 de Setembro de 2009

 - **10th International Symposium on Sjogren's Syndrome**
Local e Data: Brest, França, 1-3 de Outubro de 2009

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

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Outubro de 2008 e disponível em www.ICMJE.org. A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

A Revista está indexada no PubMed/Medline e os artigos estão disponíveis *online* na íntegra, com acesso aberto e gratuito.

Os artigos devem preferencialmente ser redigidos em inglês. Os artigos em língua portuguesa também podem ser submetidos para apreciação.

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse.

Os artigos não podem ter sido anteriormente publicados noutra revista. Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via e-mail de documento digitalizado, assinado por todos os autores, com a transferência dos direitos de autor para a Acta Reumatológica Portuguesa.

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

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

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

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

Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar via e-mail no prazo de 1 mês, uma carta ao editor e a cada um dos revisores respondendo a todas as questões colocadas e uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

Instruções aos Autores

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

Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para: helenacanhao@netcabo.pt.

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

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

As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

- Título em português e inglês
- Nome dos autores e respectiva afiliação
- Serviço(s) ou organismo(s) onde o trabalho foi executado
- Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- Morada e e-mail do autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- Título breve para rodapé

Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo em português e inglês, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Objectivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 350 palavras e o dos casos clínicos as 180 palavras.
- Palavras-chave em português e em inglês (Keywords)

Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta na lista do Index Medicus: «Medical Subject Headings» (MeSH), deve seguir-se ao resumo.

Página 3 e seguintes

Artigos originais: O texto deve ser apresentado com os seguintes subtítulos: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências.

Os artigos originais não deverão exceder as 4.000 palavras, com um total de 6 figuras/tabelas e 60 referências.

Caso clínico: os subtítulos serão, Introdução, Caso clínico, Discussão, Referências.

O caso clínico não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 6.

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

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

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

Notas: Os números da página inicial e final devem ser totalmente apresentados (565-569 e não 565-9)

Não indicar o número da revista nem o mês da publicação.

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

– *Revista*

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

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

– *Artigo publicado online (inserir DOI)*

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– *Capítulo de livro*

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

Ex.: Stewart 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

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

Todos os autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

Acta Reumatologica Portuguesa publishes original articles, reviews, case reports, images and letters to the editor on all subjects related to Rheumatology.

Acta Reumatologica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in October 2008 and available in www.ICMJE.org. The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm.

The Journal is indexed on PubMed/Medline. The articles are available online with open and free access.

The articles should be written in English. Portuguese written manuscripts can also be submitted.

The accuracy of the manuscript contents as well as written opinions are of the exclusive responsibility of the author(s).

Published articles will remain property of the journal and cannot be reproduced, as a whole or as a part, without the authorization of the editor.

For accepted articles a statement signed by all authors transferring the copyright to Acta Reumatologica is mandatory and should be sent by e-mail.

Authors have to disclose potential conflicts of interest.

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

- accepted without changes;
- accepted after modifications suggested by the board;
- refused.

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

When changes are proposed, the author should send reply letters to the editor and to each of the reviewers answering to all the raised questions. The author should also send a reviewed version of the manuscript with the changes highlighted in a different colour within 1 month.

Instructions to authors

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

All manuscripts must be sent by e-mail to: helenacanhao@netcabo.pt

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

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

Images should be sent independently from the text in JPEG or TIFF file.

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

- Title in Portuguese and in English;
- Authors' names and affiliations;
- Institution(s) to which the work should be attributed;
- Source(s) of grants support;
- Name, address and e-mail of the corresponding author
- Short running title.

Page 2

- Title (without authors)
- 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.

- Keywords

A maximum of 5 keywords – must be MeSH terms – should be presented after the abstract.

Page 3 and following pages

Original papers: The text of original papers should be presented with the following subtitles: Introduction, Objectives, Patients and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References.

Original papers should not exceed 4,000 words, 6 Tables/Figures and 60 references.

Case report: Subtitles for case reports should be: Introduction, Case report, Discussion, References.

A case report should not exceed 2,000 words and 25 references. It should present illustrative figures. The number of Tables/Figures should not exceed 6.

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

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

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

Do not abbreviate the page number (i.e. correct: 565-569 and not: 565-9).

The Journal number and the month of publication should not be presented.

References of unpublished work, presentations or personal observations should be inserted in the text (in parenthesis) and not as a "classical" or true reference.

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– Journal article

Name(s) and initials of author(s). Article title. Journal name Year; Volume or number: Page(s).

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

– Article published Online (insert DOI)

Ex.: Peter A Merkel, David Curthbertson, Bernhard Hellmich et al. Comparison of disease activity measures for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis Published Online First*: 29 July 2008. doi:10.1136/ard.2008.097758

– Chapter in Book

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

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

– Book

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

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

– Online document

Ex: Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direção-Geral da Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>. Accessed em 25 Janeiro de 2008

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

The number of tables should be limited as described above.

Figures: Cite each figure in the text in consecutive order using Arabic numerals. Legends should be listed at the end of the manuscript, after the references, double typed. Send the figures in separate files to each figure in the format JPEG or TIFF.

The number of figures should be limited as described above.

Editorials: Editorials will be requested by the editor and will be comments on important issues or on articles

published in the journal. Editorials should not exceed 1200 words, with a maximum of 15 references and no tables or figures.

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

Review articles should not exceed 4000 words, 6 tables/figures and 100 references.

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

Images in Rheumatology: Images of particularly interest can be submitted. They should contain a maximum of 4 figures, in JPEG or TIFF format. The accompanying text must have a maximum of 500 words.

Modifications and proofreading: Articles accepted subject to modifications, will be sent to the authors that will have 1 month to modify them according to suggestions. A letter should be written for each reviewer and the changes should be highlighted in the main manuscript with a different font color. Contributors will receive page proofs of the accepted papers for approval.

Cover Letter draft:

Send with manuscript to The Editor: helenacanhao@netcabo.pt

The authors certify that the manuscript entitled _____ (ref ARP_____) is original, all data are based on their own research and that the manuscript does not violate copyright or privacy regulations. They further state that the manuscript hasn't been partly or totally published or submitted to publication elsewhere. The authors declare that they hold total copyright for this paper and that they assume collective responsibility for its contents and also that any conflict of interest is acknowledged. And submitting this paper, the authors transfer copyrights interests to Acta Reumatológica Portuguesa.

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____