



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

Publicação Trimestral • ISSN: 0303-464X • 7.00 €

Vol 30 • Nº4
Outubro/Dezembro 2005

*Med*farma
edições



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe (Chief Editor)

João Eurico Cabral da Fonseca

Editores Associados (Associated Editors)

José António Pereira da Silva	Henrique Barros
José Carlos Romeu	Teresa Carvalho
M ^a José Parreira	Joaquim Ferreira
Helena Canhão	Carlos Ramalheira

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

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

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

Administração e Edição

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

Redacção

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

Registo

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

Depósito Legal: 86.955/95

Tiragem: 7.500 exemplares

Preço: 7 €

Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

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

Impressão e Acabamento

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

Produção Gráfica

Rita Correia

Periodicidade

Publicação Trimestral

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



DIRECÇÃO

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

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

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

CONSELHO FISCAL

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

PRESIDENTE ELEITO

Dr. Augusto Faustino

CONSELHO CIENTÍFICO

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

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAL

- Onde está o Wally?** 293
Where is Wally?
Jaime C. Branco

- Neuro-imuno-endocrinologia: o Homem como um todo** 295
Neuro-immuno-endocrinology: Man as a whole
José António Pereira da Silva

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Alterações dos sistemas endócrino e nervoso em doentes com artrite reumatóide** 299
Alterations of the endocrine and nervous systems in patients with rheumatoid arthritis
Raniner H. Straub
Nas últimas duas décadas muitas alterações dos sistemas endócrino e nervoso foram descritas em doentes com artrite reumatóide (AR). A compreensão destas alterações neuro-endócrinas ajuda a reorganizar o complexo puzzle da fisiopatologia da AR e abre hipóteses de investigação de novos alvos terapêuticos desta doença.

- Implicações da genómica para a prática clínica da Reumatologia** 313
Implications of genomics for the clinical practice of rheumatology
Lorena Martinez Gamboa, Gerd Rüdiger Burmester
Esta revisão fornece um resumo geral sobre a genómica e apresenta vários exemplos de aplicações desta área no estudo de algumas doenças reumáticas. São discutidas perspectivas futuras e possíveis aplicações clínicas.

- Terapêutica da arterite de células gigantes resistente à corticoterapia** 329
Management of corticosteroid resistant giant cell arteritis
James Choulerton, Raashid Luqmani
Os autores procuram fazer um ponto da situação das terapêuticas imunossupressoras usadas nos casos de arterite de células gigantes refractários à corticoterapia, embora a evidência da sua utilização seja limitada.

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Estudo piloto sobre a eficácia, tolerabilidade e segurança da mesoterapia nas doenças reumáticas abarticulares** 341
A pilot study to evaluate the efficacy, tolerability and safety of mesotherapy in the treatment of abarticular rheumatic diseases
Graça Sequeira, Carla Macieira, Filipa Ramos, Fernando Saraiva, José Carlos Romeu, M Viana de Queiroz
Este estudo sugere que a mesoterapia é eficaz para situações dolorosas de origem abarticular, refractárias a terapêutica convencional prévia, apresentando poucos efeitos adversos e de gravidade ligeira.

SUMÁRIO / CONTENTS

Consensos para a utilização de terapêutica biológica na artrite reumatóide – actualização de Dezembro de 2005 **349**

Guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis with biological therapies – December 2005 revised version

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Os autores apresentam a actualização dos Consensos sobre a utilização de terapêutica biológica na artrite reumatóide. Nestas normas nacionais são discutidos os critérios para início e manutenção de terapêutica biológica, contra-indicações para a sua utilização e actuação se o doente for não respondedor.

Protocolo de actuação em caso de reacção à infusão de infliximab **355**

Treatment protocol for infliximab infusion-related reactions

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

É apresentado um protocolo de actuação nas reacções à infusão de infliximab de acordo com a gravidade e a ocorrência temporal destas. São também propostas normas de procedimento para a prevenção de reacções subsequentes.

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

Doença de Still tratada com anakinra **361**

Still's disease treated with anakinra

Fátima Godinho, Maria José Santos, Ana Cordeiro, José Canas da Silva

Os autores descrevem três casos clínicos, 2 doentes com Doença de Still do Adulto e 1 com Artrite Idiopática Juvenil Sistémica, refractários a múltiplos tratamentos e em que houve uma boa resposta clínica e laboratorial com anakinra.

Calcificação da coluna cervical condicionando luxação atlanto-axoideia em doente com síndrome de CREST **369**

Calcification of the cervical spine causing atlantoaxial luxation in a patient with CREST syndrome

Graça Sequeira, Carlos Miranda Rosa, Álvaro Almeida, José Carlos Teixeira da Costa, M Viana de Queiroz

Os autores apresentam um caso de luxação da articulação atlanto-axoideia causada por massas calcificadas a nível dos tecidos moles da região anterior da apófise odontoideia num doente com síndrome de CREST.

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

Um caso de osteólise com regeneração óssea numa jovem com Diabetes Mellitus e síndrome dos anticorpos antifosfolípidos **375**

A case of osteolysis with bone regeneration in a young patient with Diabetes and antiphospholipid antibodies syndrome

Ana Rita Cravo, Helena Canhão, Maria José Santos, José Canas da Silva

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR **379**

AGENDA **382**

NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS **383**

ONDE ESTÁ O WALLY?

Jaime C. Branco*

A artrite reumatóide (AR) é uma doença articular inflamatória não raras vezes acompanhada por variadas manifestações extra-articulares.

A prevalência da AR parece variar de região para região do globo. De facto, se nos EUA e alguns países da Europa parece atingir cerca de 1% da população adulta^{1,2,3,4,5} a AR apresenta uma prevalência mais modesta nos países da Europa Mediterrânica^{6,7,8,9} e em Portugal não afectará mais de 30 a 40 mil pessoas^{10,11}.

Trata-se de uma doença que atinge as articulações sinoviais de forma bilateral, simétrica e aditiva.

A lesão fundamental da AR reside numa sinovite que é responsável, quer pelos sinais inflamatórios, quer pela instalação progressiva de lesões (i.e. erosões e destruições mais extensas) da cartilagem e do osso.

A inflamação e as lesões articulares provocam dor, edema, deformação e disfunção das articulações que, se progredirem sem terapêutica ou com tratamento inadequado, conduzem a estados de incapacidade grave ou mesmo total.

As consequências pessoais são nestes casos dramáticas e acompanham-se de penosas repercussões familiares e de avultados custos laborais, sociais e económicos.

Por tudo isto, sabemos hoje que o tratamento da AR deve, idealmente, ser instituído nas fases iniciais de instalação da poliartrite, por vezes quando ainda nem é possível precisar com certeza o seu diagnóstico. É que bastam alguns meses para que as lesões articulares se comecem a desenvolver.

O tratamento farmacológico padrão actual da AR é o metotrexato (MTX), regra geral administrado em forma oral semanal, isoladamente ou em combinação, mesmo com as novas terapêuticas biológicas¹². Esta dose é evidentemente variável de doente para doente e conforme a experiência do reumatologista, podendo oscilar entre os 7,5-10 mg e os 20-22,5 mg por semana.

Numa revisão que realizámos em 80 doentes consecutivos que acorreram à Consulta Externa do nosso Serviço, observámos que 71 (88,7%) doentes estavam medicados com MTX, 21 destes em regimes variados de terapêutica combinada, e que a sua dose média semanal era de 15,4 mg.

Também solicitámos aos responsáveis pela empresa da indústria farmacêutica que comercializa o MTX em Portugal (Wyeth Lederle Portugal) o número de embalagens vendidas durante o ano de 2004. O valor que nos foi fornecido foi de 21.676 embalagens com 100 comprimidos de 2,5 mg. Estes dados revelam que no ano de 2004 foram vendidos no nosso país 2.167.600 comprimidos de MTX doseados a 2,5 mg.

Considerando o valor da dose média semanal encontrada nos doentes do nosso Serviço como o padrão nacional e, para facilitar as contas, o arredondarmos para 15 mg, i.e. 6 comprimidos, podemos facilmente calcular o número de doentes que realiza este tratamento. Assim, dividindo 2.167.600 por 6 (comprimidos = 15 mg semanais) e por 52 (semanas do ano), chegamos ao resultado de 6.947 doentes submetidos a tratamento com MTX.

Este fármaco também é utilizado para o tratamento de outras doenças reumáticas, como por exemplo, a artrite psoriática que tem uma prevalência muito inferior à AR e por isso não teremos este facto em conta.

Voltando aos resultados encontrados no nosso Serviço, apenas 71 dos 80 doentes com AR faziam MTX o que significa que 11,3% destes doentes fazem outras terapêuticas.

Tomando de novo estes valores como bons para o tipo de realidade nacional podemos, através de uma regra de três simples, assumir que em Portugal apenas estão devidamente tratados 7.832 doentes com AR.

Mas como tínhamos já afirmado, os nossos estudos epidemiológicos apontam para a existência em Portugal de 30 a 40 mil doentes, número aliás consistente com a prevalência encontrada em outros países mediterrânicos (*p. ex.* Espanha, Itália, França e Grécia)^{6,7,8,9}.

*Director do Serviço de Reumatologia do Hosp. Egas Moniz, SA
Vice-Presidente da Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas

Assim, mesmo tendo em conta a menor daquelas prevalências, em Portugal só estarão submetidos a terapêutica eficaz pouco mais de um quarto daquele número.

São valores tão díspares que nos deixam perplexos e das muitas questões que se podem colocar, formulamos apenas as que nos ocorrem de imediato: Quantos doentes com AR existem efetivamente no nosso país? Se os números «oficiais» estão correctos então onde estão os outros ¾ dos doentes (i.e. mais de 22 mil)? E em que estado, funcional e de saúde, se encontram? E quem são os responsáveis pelo seu (não) tratamento?

Claro que estas questões não podem ficar por responder. Por esse motivo, a Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas (LPCDR) em colaboração com a Associação Portuguesa de Médicos de Clínica Geral enviou um inquérito** para todos os membros desta associação com questões sobre epidemiologia e tratamento da AR.

Seguir-se-á um outro questionário para todos os reumatologistas com perguntas semelhantes.

O sucesso desta abordagem ao problema exposto, depende da adesão e respostas dos dois grupos de inquiridos.

Esperamos obviamente que estas ajudem a compreender, ainda que parcialmente, este relevante assunto.

**Agradecemos o apoio institucional que a Wyeth Lederle Portugal concedeu para a impressão, envio e devolução deste questionário

Referências

1. WHO Scientific Group. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium. World Health Organization Technical Report Series 2003; 919:21-27
2. Silman A, Hochberg MC. Epidemiology of rheumatic diseases. Oxford University Press, 2000
3. Symmons D, Turner G, Webb R et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. Rheumatology (Oxford) 2002; 41:793-800
4. Kvien TK, Glennas A, Knudsen OG et al. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a country register and a population survey. Scand J Rheumatol 1997; 26:412-418
5. Simonsson M, Bergman S, Jacobsson LT et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. Scand J Rheumatol 1999; 28:340-343
6. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology (Oxford) 2002; 41:88-95
7. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy. The Chiovary Study. Ann Rheum Dis 1998; 57:315-318
8. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. J Rheumatol 1997; 24:2129-2133
9. Guillemin F, Saraux A, Guggenbohl P et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1427-1430
10. Matos AA, Branco JC, Silva JC, Queiroz MV, Pádua E. Inquérito epidemiológico de doenças reumáticas numa amostra da população portuguesa. Acta Reum Port 1991; 16 (supl 1): 98
11. Faustino A. Epidemiologia e importância económica e social das doenças reumáticas – Estudos nacionais. Acta Reum Port 2002; 27:21-36
12. van Riel P, Wijnands M, van de Putte L. Evaluation and management of active inflammatory disease. In, Rheumatology 2nd edition. Eds. Klippel JH & Dieppe PA eds. Mosby, London, 2000: 5/14.1-14.12

Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

Viena, Austria
15-18 de Março de 2006

NEURO-IMUNO-ENDOCRINOLOGIA:
O HOMEM COMO UM TODO

José António P. da Silva*

Este número da Acta oferece-nos uma excelente revisão das alterações neuro-endocrino-imunológicas na artrite reumatóide, sob autoria de um dos mais destacados investigadores da actualidade nesta área.

A investigação nesta matéria tem demonstrado que não é possível compreender o funcionamento equilibrado do organismo, nem os mecanismos de defesa e de doença, com base no modelo fisiológico tradicional de sistemas mais ou menos estanques. Pelo contrário, tudo indica que nenhum destes sistemas funcionaria de forma adequada sem a interacção dos restantes, assumindo o sistema nervoso central um papel de maestro.

A importância destas interacções era já fortemente sugerida por observações clássicas, entre as quais destaco a descoberta dos potentes efeitos moduladores do cortisol (uma hormona) sobre o sistema imunológico, por Philip Hench e seus colaboradores.¹ Stress e ansiedade são há muito reconhecidos como factores de agravamento da diabetes^{2,3} e o impacto das hormonas sexuais sobre as doenças reumáticas inflamatórias é reconhecido desde há muito.^{4,5}

Tardámos, contudo, a aprofundar o nosso conhecimento nestas matérias, em virtude da extrema complexidade de que se reveste a sua investigação. A multiplicidade dos factores implicados e, ainda mais, a variedade das influências recíprocas que exercem entre si, tornam extremamente difícil o desenho de estudos devidamente controlados e a análise dos seus resultados. O dados apresentados por Straub no que respeita ao metabolismo das hormonas sexuais e do cortisol na articulação reumatóide são disso um bom exemplo: a dificuldade na interpretação dos níveis de hormonas no líquido sinovial, é ampliada de forma geométrica, pelo reconhecimento de que a membrana sinovial é capaz de metabolizar estas hormonas, dando origem a metabolitos de efeitos diversos e não raro

mais potentes do que as hormonas originais. O próprio processo de metabolização é passível de desvios relevantes consoante as condições associadas: na presença de inflamação o metabolismo das hormonas sexuais é desviado num sentido pró-inflamatório que, por sua vez, agrava o processo. O grau de inflamação articular é, assim, simultaneamente, causa e consequência das alterações endócrinas medidas.

Sendo complexa a verdadeira natureza dos processos que pretendemos esclarecer, temos que aceitar as dificuldades que lhe são inerentes e tentar desenvolver métodos mais adequados a este fim. Este é o desafio aceite pelos cultores desta área. Contudo, é forçoso reconhecer que os modelos utilizados são ainda bastantes «simplistas» limitando, por necessidade, as observações a um número de factores que é, seguramente, muitíssimo inferior ao dos intervenientes *in vivo*. Focados noutros modelos, igualmente simplistas, vários grupos têm demonstrado a relevância no processo imunológico e inflamatório de um número cada vez maior de actores, alguns dos quais verdadeiramente surpreendentes.

O tecido adiposo, por exemplo, classicamente visto como um mero depósito de energia, é agora reconhecido como um «jogador de peso» na regulação imunológica, através da produção de uma variedade de factores anti- e pró-inflamatórios incluindo as adipoquinas leptina, adiponectina, resistina e visfatina, para além de citocinas e quimoquinas como o TNF-alfa, IL-6 e outras.⁶⁻⁸

Foi reconhecido que o CRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*), que inicialmente pensávamos limitado ao hipotálamo e à função de regular a secreção de ACTH, constitui uma potente «citocina» pró-inflamatória libertada por terminais nervosos em locais de inflamação.⁹ Efeitos do CRH no sistema nervoso central justificam grande expectativa no uso de bloqueadores dos seus receptores de tipo 1 como anti-depressivos.¹⁰ Verificou-se que o CRH induz hiperalgesia visceral e aumenta fortemente a motilidade intestinal¹¹ enquanto o VIP (*Va-*

*Professor de Reumatologia
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

soactive Intestinal Peptide) e a colecistoquinina influenciam a resposta imune, incluindo a produção de citocinas pela sinovial reumatóide.^{12,13}

Vemos assim multiplicar de forma notável a variedade de funções e consequências que podemos atribuir a uma mesma molécula. Este facto, inevitável em face dos míseros 30.000 genes de que se faz um ser humano, torna ainda mais difícil, e fascinante, a compreensão integrada e holística da regulação homeostática (simultaneamente tão complexa e «económica»).

Fascínio e complexidade são igualmente acrescentados pelo reconhecimento das bases biológicas subjacentes ao impacto de factores psicológicos e sociais na regulação endócrino-imunológica. Usando a privação materna em animais recém-nascidos, como modelo para investigação de eventos stressantes, foi possível demonstrar que a ausência materna ou o comportamento da mãe nos primeiros dias de vida pode ter efeitos decisivos e duradouros no padrão de resposta do eixo hipotálamo-suprarrenal e do sistema nervoso autónomo a situações de stress imunológico e psicológico¹⁴⁻¹⁶, com padrões diferenciados pelo sexo.¹⁷ As consequências vão desde uma maior susceptibilidade a infecções e a doenças autoimunes experimentais nos animais maltratados^{18,19} até à tendência à depressão^{20,21}, à toxicodependência ou à hipersensibilidade à dor.²²⁻²⁴ A origem imunológica da depressão e outras doenças do foro psiquiátrico, como a esquizofrenia e o autismo, é actualmente objecto de investigação muito activa.²⁵⁻²⁷ Por outro lado, está hoje demonstrado que os estados depressivos se acompanham de alterações imunológicas importantes, reversíveis pelos antidepressivos^{28,29}, que assim revelam potencial imunomodulador.

Todos estes aspectos reforçam a necessidade de que o médico assente a sua abordagem e interpretação dos fenómenos clínicos e da pessoa doente com base num modelo bio-psico-social: porque é forçoso reconhecer a interpenetração destas dimensões no processo causal da doença e, ainda mais, na determinação dos sintomas e do grau de sofrimento que lhe são consequentes.

Uma última nota para sublinhar a contribuição algo pioneira de portugueses para esta área, numa época em que ela era ainda mais esotérica e original. Um Pereira da Silva, reumatologista e português, é autor de alguns dos trabalhos mais citados e influentes no que respeita à inervação da sinovial reumatóide e à participação do sistema nervoso no

processo inflamatório. Um dos seus trabalhos é, aliás, citado na revisão de Straub neste número da Acta. Um outro Pereira da Silva, igualmente reumatologista e português, subscritor deste texto, deu algum contributo ao estudo dos efeitos das hormonas sexuais sobre o sistema imunológico^{30,31} e à constituição de grupos internacionais de trabalho nesta área. As razões e condições que levaram ambos a querer e a conseguir dar estes contributos devem merecer reflexão, especialmente por parte de reumatologistas jovens em Portugal, que queiram ir além do nosso habitual papel periférico em matéria de ciência. As razões e condições que levaram a que o contributo de ambos se não tenha estendido no tempo e aprofundado em ciência merecem também reflexão, por todos nós.

Referências

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Med Interna*. 1950;85:545-666.
2. Hinkle Le Jr, Wolf S. Studies in diabetes mellitus; changes in glucose, ketone, and water metabolism during stress. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1949;29:338-389.
3. Ingle DJ, Nezamis JE. Effect of stress upon glycosuria of force-fed depancreatized and of adrenalectomized-depancreatized rats. *Am J Physiol*. 1950;162:1-4.
4. Coste MF. Steroid hormones in therapy of rheumatism. *Brux Med*. 1953;33:2136-2138.
5. Waaler E. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. I. Incidence and sex distribution. *Acta Med Scand*. 1958;160:281-292.
6. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:525-546.
7. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol*. 2005;174:3137-3142.
8. Popa C, Netea MG, Radstake TR, van Riel PL, Barrera P, van der Meer JW. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1195-1198.
9. Oki Y, Sasano H. Localization and physiological roles of urocortin. *Peptides*. 2004;25:1745-1749.
10. Bosker FJ, Westerink BH, Cremers TI, et al. Future antidepressants: what is in the pipeline and what is missing? *CNS Drugs*. 2004;18:705-732.
11. Million M, Grigoriadis DE, Sullivan S, et al. A novel water-soluble selective CRF1 receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res*. 2003;985:32-42.
12. de la Mano AM, Sevilano S, Manso MA, Perez M, de Dios I. Cholecystokinin blockade alters the systemic

- immune response in rats with acute pancreatitis. *Int J Exp Pathol.* 2004;85:75-84.
13. Gutierrez-Canas I, Juarranz Y, Santiago B, et al. VIP down-regulates TLR4 expression and TLR4-mediated chemokine production in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Nov 30; [Epub ahead of print]
14. Sánchez MM, Noble PN, Lyon CK, et al. Alterations in Diurnal Cortisol Rhythm and Acoustic Startle Response in Nonhuman Primates with Adverse Rearing. *Biol Psychiatry* 2005;57:373-381.
15. Levine S. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:939-946.
16. Bugental DB, Martorell GA e Barraza V. The hormonal costs of subtle forms of infant maltreatment. *Hormones and Behavior* 2003;43:237-244.
17. Renard GM, Suarez MM, Levin GM, Rivarola MA. Sex differences in rats: effects of chronic stress on sympathetic system and anxiety. *Physiol Behav.* 2005;85: 363-369.
18. Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J e Bueno L. Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut* 2004;53:501-506.
19. Barreau F, de Lahitte JD, Ferrier L, Frexinos J, Bueno L, Fioramonti J. Neonatal maternal deprivation promotes *Nippostrongylus brasiliensis* infection in adult rats. *Brain Behav Immun.* 2005 Aug 30; [Epub ahead of print]
20. Neumann ID, Wigger A, Kromer S, Frank E, Landgraf R, Bosch OJ. Differential effects of periodic maternal separation on adult stress coping in a rat model of extremes in trait anxiety. *J Neuroscience.* 2005;132: 867-877.
21. Bertin A, Richard-Yris MA. Mothering during early development influences subsequent emotional and social behaviour in Japanese quail. *J Exp Zoolog A Comp Exp Biol.* 2005;303:792-801.
22. Vazquez V, Penit-Soria J, Durand C, Besson MJ, Giros B, Dauge V. Maternal deprivation increases vulnerability to morphine dependence and disturbs the enkephalinergic system in adulthood. *J Neurosci.* 2005;25:4453-4462.
23. Schwetz I, McRoberts JA, Coutinho SV, et al. Corticotropin factor receptor 1 mediates acute and delayed stress-induced visceral hyperalgesia in maternally separated Long-Evans rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289: G704-712.
24. Gustafsson L, Ploj K, Nylander I. Effects of maternal separation on voluntary ethanol intake and brain peptide systems in female Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;81:506-516.
25. Sperner-Unterweger B. Immunological aetiology of major psychiatric disorders. evidence and therapeutic implications. *Drugs* 2005; 65: 1493-1520.
26. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:201-217.
27. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaufort R. Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005;29: 891-909.
28. Basterzi AD, Aydemir C, Kisa C, et al. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol.* 2005;20:473-476.
29. Roman A, Nalepa I. Effect of repeated administration of paroxetine and electroconvulsive shock on the proliferative response of lymphocytes and the synthesis of nitric oxide by macrophages in rats. *J ECT.* 2005;21:111-117.
30. da Silva JAP, Peers SH, Perretti M, Willoughby DA. Sex hormones affect glucocorticoid response to chronic inflammation and to interleukin-1. *Journal of Endocrinology* 1993;136:389-397.
31. da Silva JAP, Larbre J-P, Seed MP, et al. Gender differences in inflammation-induced cartilage damage in rodents. The influence of sex steroids. *Journal of Rheumatology* 1994;21:330-337.

Endereço para correspondência:

José António Pereira da Silva
Professor de Reumatologia
Hospitais da Universidade
3000-075 Coimbra, Portugal

XIII Congresso Português de Reumatologia

Ponta Delgada
27-29 de Abril de 2006

Limite de Envio de Resumos
31 de Janeiro de 2006

ALTERATIONS OF THE ENDOCRINE
AND NERVOUS SYSTEMS IN PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Rainer H. Straub

Laboratory of Exp. Rheumatology and NeuroEndocrinolImmunology
Department of Internal Medicine I, University Hospital, Germany

ABSTRACT

During the last two decades, a multitude of alterations of the endocrine and nervous systems have been described in patients with rheumatoid arthritis (RA). This review shows some important highlights: 1. Loss of adrenal antiinflammatory androgens in relation to estrogens, 2. inadequate secretion of adrenal cortisol in relation to systemic inflammation, 3. rapid degradation of androgens in the inflamed synovial microenvironment, 4. high levels of anti-apoptotic 16 α -hydroxylated estrogens in inflamed synovium, 5. increased cortisol degradation in inflamed synovial tissue, 6. decreased reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stressful situations, 7. loss of antiinflammatory sympathetic nerve fibers in relation to proinflammatory sensory nerve fibers in inflamed synovium, 8. increased systemic sympathetic tonus, and 9. psychological alterations with chronic fatigue and symptoms of depression due to elevated circulating cytokines. Understanding these neuroendocrine alterations helps to reorganize the complex pathophysiological puzzle of RA. In addition, comprehension of neuroendocrine aberrations triggers research into novel therapeutic targets for the treatment of patients with RA.

Keywords: Sympathetic nervous system; Cortisol; Androgens; Estrogens; Substance P; Stress; Fatigue; Depression

RESUMO

Nas últimas duas décadas muitas alterações dos sistemas endócrino e nervoso foram descritas em doentes com artrite reumatóide (AR). Esta revisão foca-se em alguns pontos importantes: 1. Perda dos androgénios anti-inflamatórios da glândula supra-renal; 2. Secreção inadequada de cortisol em relação à inflamação sistémica; 3. Rápida degradação dos androgénios no microambiente da membrana sinovial inflamada; 4. Níveis elevados de estrogénios 16 α -hidroxilados na sinóvia inflamada com efeitos anti-apoptóticos; 5. Elevada degradação do cortisol no tecido sinovial inflamado; 6. Reactividade diminuída do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal em situações de *stress*; 7. Perda de fibras nervosas simpáticas, com efeito anti-inflamatório, em relação às fibras sensitivas, com efeito pró-inflamatório, na membrana sinovial; 8. Aumento do tónus simpático sistémico; 9. Alterações psicológicas, com fadiga crónica e sintomas de depressão devido a citocinas circulantes. A compreensão destas alterações neuro-endócrinas ajuda a reorganizar o complexo *puzzle* da fisiopatologia da AR. Para além disso, o esclarecimento destas aberrações neuroendócrinas abre hipóteses de investigação de novos alvos para o tratamento de doentes com AR.

Palavras-Chave: Sistema nervoso simpático; Cortisol; Androgénios; Estrogénios; Substância P; *Stress*; Fadiga; Depressão.

ALTERATIONS OF THE ENDOCRINE AND NERVOUS SYSTEMS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Rainer H. Straub*

Introduction

Many aspects of the pathophysiology of rheumatoid arthritis (RA) have been delineated in recent years. The observations focused on aspects of the immune system (autoimmune phenomena, genetic aspects, cytokines for example: TNF, T helper lymphocyte type 1/T helper lymphocyte type 2 balance, immunological tolerance, B-lymphocytes) and on the role of tissue-destructive, mesenchymal cells such as fibroblasts and osteoclasts and their factors.¹⁻³ In parallel, since the beginning of the eighties, there was a focus on hormonal and neuronal aspects in pathophysiology of RA and other chronic inflammatory diseases (CDIDs) (reviewed in ref. 4). It became evident that patients with RA showed multiple alterations of the endocrine, the peripheral and even the central nervous system. It is because we know about these alterations that multiple aspects of the pathophysiology of RA should be seen in a different light. In this review, the most common alterations of the endocrine and the nervous system are demonstrated and new therapeutic pathways are mentioned.

Alterations of the adrenal hormone secretion

During the acute phase of an inflammatory disease such as in RA, all physiological systems are more or less influenced, but particularly, the adrenal function is modulated (Fig. 1A, left part). This is the case for the production of glucocorticoids (Fig. 1A, II) and of adrenal androgens (Fig. 1A, III), but not similarly for mineralocorticoids, (Fig. 1A, I). Hypothalamic/pituitary hormones and systemic circulating cytokines, for example interleukin (IL-6) and tu-

mor necrosis factor (TNF), are involved in these alterations.⁴ The secretion of cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA), and androstenedione (Fig. 1A, left side, red arrows) increases during the first weeks of RA (typical for an acute inflammation). Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and IL-6 activate important enzymes such as the P450scc (Fig. 1A, 1), 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (Fig. 1A, 2), the P450c21 (Fig. 1A, 3) and P450c11 (Fig. 1A, 4).^{4,5} At the very beginning of the disease, the level of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) decreases in spite of the constant conversion of pregnenolone to DHEA and progesterone to androstenedione via the double enzyme pathway of the P450c17 (Fig. 1A, 6a, 6b). There is no obvious reason why this hormone decreases but changes of conversion via the DHEA sulfotransferase might be important (Fig. 1A, 5). In parallel to the modulation of the adrenal androgens, there are some changes concerning the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leading to a decrease in the production of sex hormones (not shown in the figure).^{4,6,7} In this early phase, the adrenal gland is able to adapt to an increased need of adrenal hormones (early acute stress response). During the course of the disease within months and years, the adrenal androgen production decreases, whereas the adrenal cortisol secretion remains relatively stable (Fig. 1A, right part).⁸⁻¹⁶ A very important part of this process represents the continuous influence of the proinflammatory enzyme TNF, which inhibits different enzyme pathways (Fig. 1A, right part) (reviewed in ref. 17). In late phases of the disease, we observe a continuous decrease in DHEA, DHEAS and androstenedione (Fig. 1A, right part, III)

Hormone conversion in inflamed synovial tissue is altered in RA

The pool of adrenal androgens, producing sex hormones in inflamed tissue, is maintained by DHEAS

*Professor of Experimental Medicine
Laboratory of Exp. Rheumatology and Neuroendocrinology
Department of Internal Medicine I, University of Regensburg

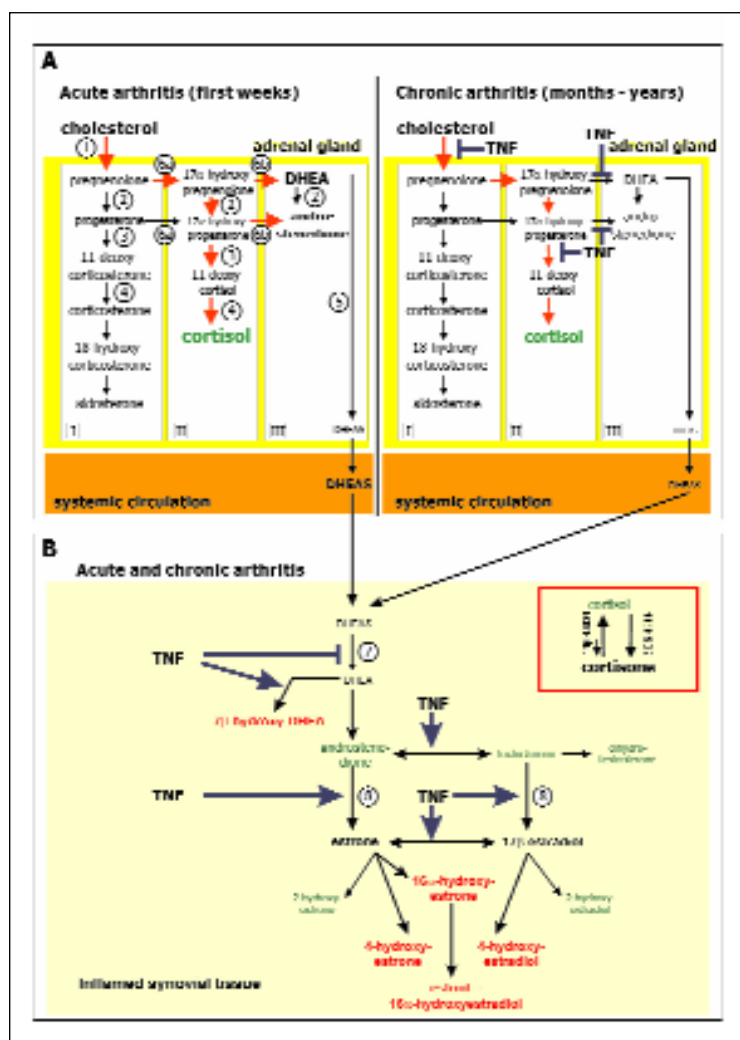


Figure 1. Hormonal alterations in patients with rheumatoid arthritis (RA). A) Adrenal alterations in RA (thick lines and increased font size indicate the major pathways). Roman numerals demonstrate the major steroid synthesis pathways. B) Local alterations in inflamed synovial tissue. Red (green) colors indicate proinflammatory (antiinflammatory) factors. Arrows indicate a stimulatory effect whereas lines with a bar at the end indicate inhibitory effects. Abbreviations: 11β -HSD, 11β -hydroxysteroid-dehydrogenase; DHEA, dehydroepiandrosterone; DHEAS, DHEA sulfate; TNF, tumor necrosis factor. For extended explanations (numbers for enzymes) see text.

(this is the research area of intracrinology) (Fig. 1B). DHEAS is at the starting position of antiinflammatory androgens (green in Fig. 1B) but it is also important for proinflammatory / proliferative hormones (red in Fig. 1B). In this context, TNF again influences the different conversion steps via the DHEAS sulfatase (Fig. 1B, 7) and the aromatase (Fig. 1B, 8) (reviewed in ref. 17). In general, proinflammatory hormones are increasing (Fig. 1B, red

colors) and antiinflammatory hormones are declining (Fig. 1B, green colors).¹⁸ We were able to demonstrate increased urine levels of proliferative hormones such as the 16α -hydroxylated estrogens in comparison to the endogenous 2 -hydroxylated anti-estrogens.¹⁹ In parallel, in the synovial tissue, biologically active cortisol is converted into biologically inactive cortisone (Fig. 1B, inset). This process, which is controlled by the 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (11β -HSD) type 1 and 2, is altered in RA versus osteoarthritis (OA) (see below).²⁰

Inadequately low secretion of cortisol in relation to systemic inflammation

As mentioned above, during chronic inflammation the secretion of cortisol remains relatively stable (during RA, there are normal to mildly increased serum levels). However, if we take an inflammation into account, the secretion of cortisol is inadequately low in relation to inflammation.²¹⁻²⁹ This can be demonstrated by a ratio between serum cortisol and serum IL-6 or serum cortisol and serum TNF (Fig. 2A).³⁰ The serum concentration of cortisol in healthy controls was 230 nmol/l in relation to 1 pg/ml of IL-6 (Fig. 2A).³⁰ Patients with a milder form of arthritis (reactive arthritis) demonstrated 130 nmol/l and patients with a highly inflammatory state (RA) had only 90 nmol/l cortisol per 1 pg/ml of IL-6 (Fig. 2A). Consequently, patients with RA have only half the amount of antiinflammatory cortisol in relation to proinflammatory IL-6 or TNF and are, thus, not well prepared to fight the inflammatory process (Fig. 2A).³⁰ The normal levels of cortisol are an adaptational consequence of the hypothalamus, the pituitary gland, and the adrenal gland to continuous proinflammatory stimuli.

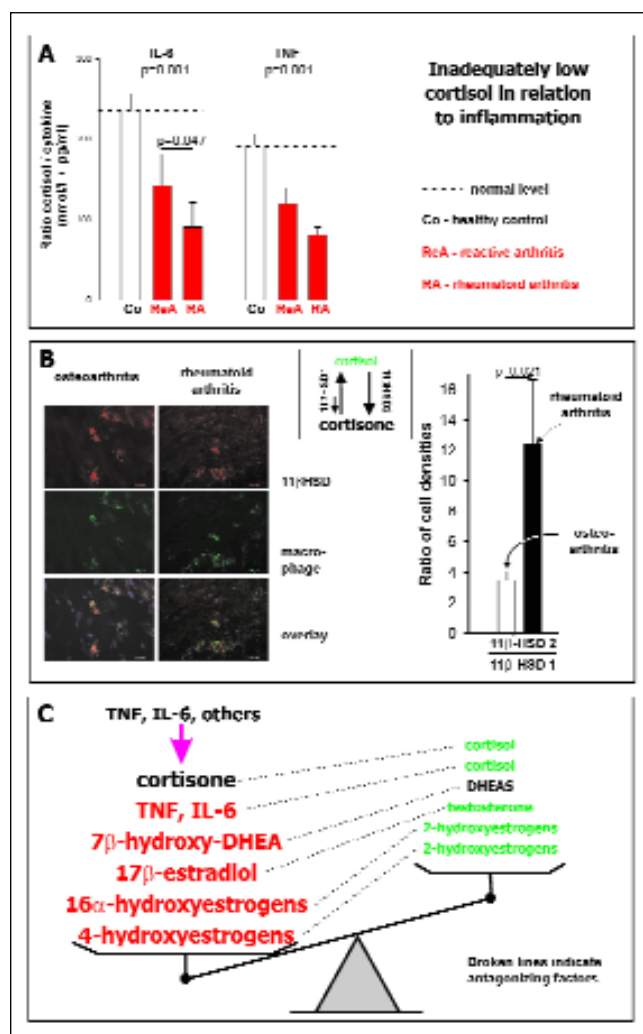


Figure 2. Hormonal alterations in patients with rheumatoid arthritis (RA). **A**) Inadequately low cortisol secretion in relation to serum levels of inflammation markers. Abbreviations: IL-6, interleukin-6; TNF, tumor necrosis factor. **B**) Relative increase of tissue density of the cortisol - degrading enzyme 11β-hydroxysteroid dehydrogenase (11β-HSD) type 2 in relation to 11β-HSD type 1. Demonstration of 11β-HSD in macrophages. **C**) Preponderance of proinflammatory factors (red) in relation to antiinflammatory factors (green) in patients with RA.

Altered balance between pro- and antiinflammatory endocrine factors in inflamed synovium

In peripheral tissue, biologically active cortisol is converted via the 11β-HSD type 1 and 2 into inactive cortisone (Fig. 2B). Cortisone itself is reactivated via the 11β-HSD type 1 into active cortisol (Fig. 2B). The 11β-HSD type 1 and 2 are expressed in synovial

macrophages (Fig. 2B).²⁰ We observed a decreased reactivation of cortisone in patients with RA compared to OA, and the number of synovial cells expressing 11β-HSD type 2 in relation to 11β-HSD type 1 was significantly higher in patients with RA than in OA (Fig. 2B).²⁰ As a consequence, we can expect lower concentrations of the antiinflammatory cortisol in inflamed synovial tissue of RA.

In addition, conversion of the inactive pro-hormone DHEAS (Fig. 1B) to the biologically active DHEA is reduced in synovial cells of patients with RA compared to OA.³¹ Again, TNF plays an important inhibitory role for the sulfatase enzyme step.³¹ In parallel to low serum concentrations of DHEAS in RA (loss of systemic androgen), this TNF-induced inhibition of DHEAS to DHEA conversion contributes to the apparent lack of antiinflammatory androgens in the inflamed area.

As demonstrated in Figure 1 and 2, it becomes evident that several endocrine systems are altered to support a proinflammatory microenvironment (Fig. 2C, red). In this vicious cycle, highly elevated circulating cytokines are playing an important role. It was demonstrated that TNF antibody treatment was helpful to normalize the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and to increase the production of androgens in relation to precursor hormones.³²

Decreased responsiveness of the HPA axis in stress

For a long time, it remained unclear why stressful events can change the activity of RA and other CDIDs. Today we know that patients with RA after experimentally induced stress present inappropriately low cortisol levels because of defects in neuroendocrine axes (Fig. 3A and 3B).^{33,34} As a consequence of physical exercise, inducing changes in cortisol release comparable to psychological stress, serum levels of cortisol decreased in patients with RA but increased in healthy controls (Fig. 3A).³³ This was similar with respect to ACTH during a combined stress test (Fig. 3B, left side). In addition, the initially high morning cortisol in patients with RA decreased in

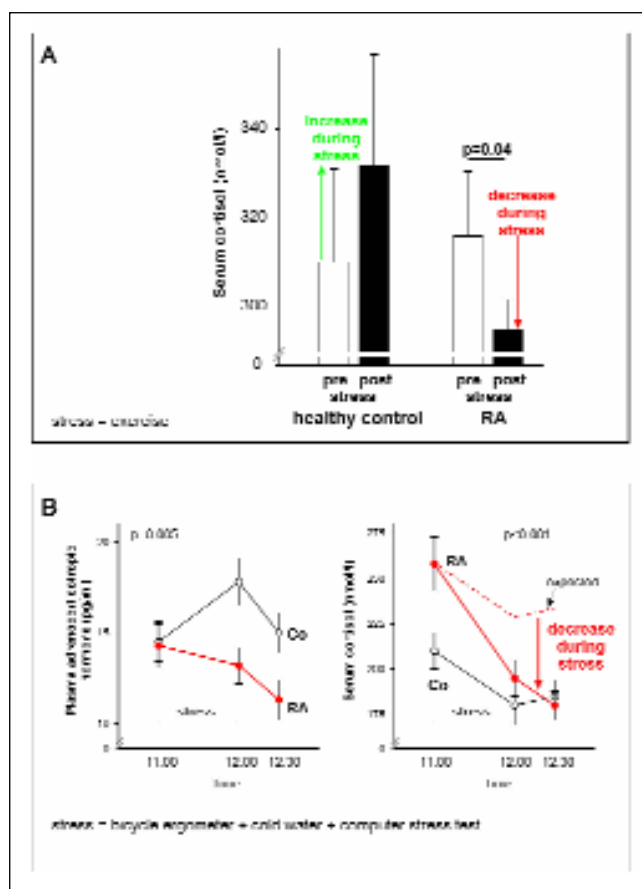


Figure 3. Influence of acute stress on secretion of cortisol and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in relation to healthy controls (Co). Two different stress paradigms were used: A) Exercise and B) a combined stress test.

an inappropriate way in comparison to healthy controls (Fig. 3B, right side). These results reveal that stress in combination with deficient stress axes leads to an unexpected decrease in cortisol. In contrast, if one applies an acute physiological stress like the insulin hypoglycemia test, a normal cortisol increase has been described in patients with RA.³⁵ We recently hypothesize that mild psychological stress is stimulating the immune system, whereas strong, acute stress (hypoglycemia) has immunosuppressive effects (reviewed in ref. 36).

Alteration in innervation of inflamed synovial tissue

Sympathetic nerve fibers can be measured by fluo-

rescence immunohistochemistry with a monoclonal antibody against the key enzyme tyrosine hydroxylase (Fig. 4A), which is responsible for conversion of tyrosine to L-dopa (first step of catecholamine synthesis). Sympathetic nerve terminals are located not only along arteries but are also present in the surrounding tissue (Fig. 4A). It was demonstrated that there are less sympathetic nerve fibers in inflamed tissue of patients with RA than in those with OA or trauma patients (Fig. 4B).^{37,38} At present, it is not known whether nerve fiber repulsion or low expression of tyrosine hydroxylase is responsible for the observable decrease in nerve fiber density. Nevertheless, these findings indicate that the function of sympathetic nerve fibers is altered. Interestingly, this is not the case for sensory nerve fibers that store substance P (Fig. 4B).³⁹ During the course of chronic inflammation, neurotransmitters of the sympathetic nervous system (noradrenaline, adenosine, and endogenous opioids) have antiinflammatory effects when concentrations are high (via β -adrenoceptors, A2 adenosine receptors and μ -opioid receptors). Substance P, the neurotransmitter of sensory nerve fibers is proinflammatory.⁴ Thus, during the course of a chronic inflammatory process, the loss of sympathetic nerve fibers in relation to sensory nerve fibers probably contributes to a proinflammatory situation (Fig. 4C). In contrast, healthy controls and patients with OA show a balance between sympathetic and sensory nerve fibers (Fig. 4C).

The concept of the β -to- α -adrenergic shift

New results demonstrate a possible shift from β -adrenergic to α -adrenergic pathways in inflammation (Fig. 5A). The affinity of noradrenaline and adenosine for α -adrenoceptors and A1 adenosine receptors is a hundred times higher in comparison to β -adrenoceptors and A2 adenosine receptors, respectively. An element of this β -to- α -adrenergic shift consists in the functional loss of sympathetic nerve fibers because the concentration of sympathetic neurotransmitters (noradrenaline, adenosine, and endogenous opioids) is, thus, low in the inflamed area (high concentrations in the β -zone,

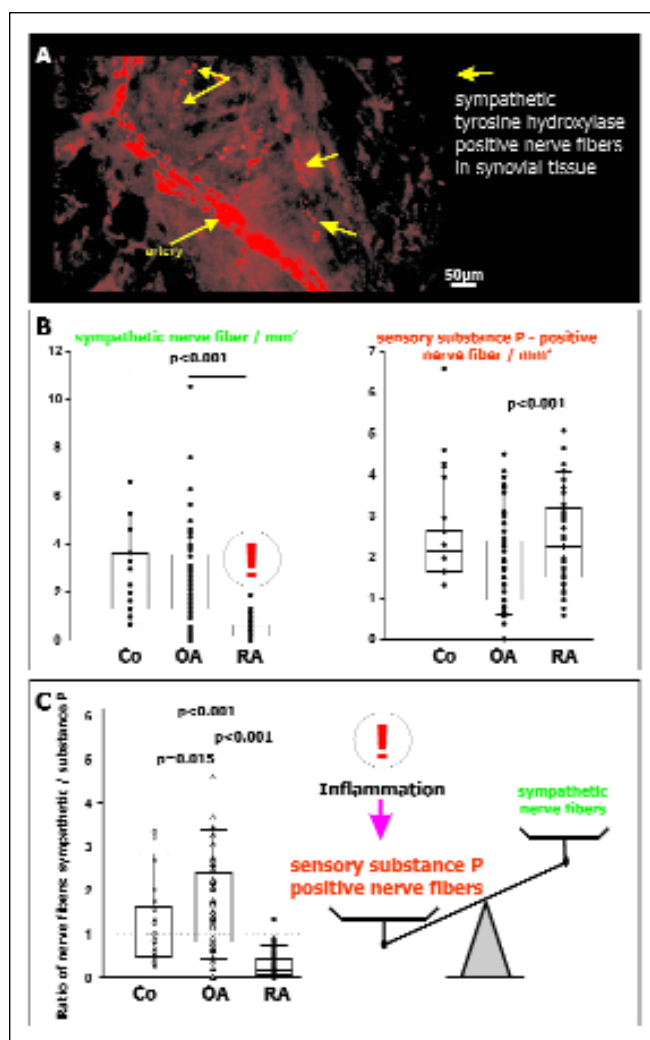


Figure 4. Loss of sympathetic nerve fibers in patients with rheumatoid arthritis (RA). A) Immunohistochemistry of tyrosine hydroxylase-positive nerve fibers in synovial tissue of a patient with RA. B) Density of sympathetic and sensory nerve fibers (substance P) in synovial tissue of patients with RA, osteoarthritis (OA) and healthy controls (Co). C) Preponderance of substance P – positive nerve fibers in relation to sympathetic nerve fibers in patients with RA.

low levels in the α -zone, Fig. 5A). It has been demonstrated that proinflammatory cascades can be stimulated via α 1- and α 2-adrenoceptors whereas signaling through the β -adrenoceptor is more antiinflammatory (with respect to innate immune mechanisms).⁴⁰⁻⁴² In addition, in the inflamed area α 1-adrenoceptors are probably dominant,⁴³ whereas β -adrenoceptors are downregulated.⁴⁴

It is an interesting fact that density of sensory

nerve fibers with substance P is increased in the inflamed area.³⁹ This is called nerve fiber sprouting (Fig. 5A). The reasons for the functional loss of sympathetic nerve fibers may be nerve repellent factors, oxidative stress, and nerve fiber apoptosis (Fig. 5A). In conclusion, the β -to- α -adrenergic shift is most probably a proinflammatory signal.

Loss of cooperation of cortisol and noradrenaline in inflamed synovial tissue

As mentioned above, the concentration of cortisol is too low in relation to the extent of inflammation. It was mentioned that cortisol is rapidly degraded to cortisone in synovial cells of patients with RA (but not similarly in OA). In parallel, the concentration of noradrenaline probably decreases in the tissue. Cortisol and noradrenaline support each other by up-regulation of glucocorticoid receptors and β -adrenoceptors and via an increase of intracellular cAMP, protein kinase A and cAMP-responsive-element-binding protein (CREB).⁴⁵⁻⁵² Thus, we suggest a loss of cooperativity of the two neuroendocrine factors, which may be an important prerequisite of a proinflammatory situation. This was demonstrated in synovial cells and in synovial tissue of patients with RA in relation to OA.⁵³

Increased systemic sympathetic tonus in patients with RA

In parallel to the loss of cooperativity between cortisol and noradrenaline, an elevated systemic sympathetic tonus was described in patients with RA.⁵⁴⁻⁵⁸ A decreased cooperativity might be the reason for an increased sympathetic tonus: If cortisol can not be increased due to its inflammation-dependent inadequately low synthesis, the sympathetic nervous tone must increase in order to stabilize systemic circulation and glucose homeostasis. This can be demonstrated in septic shock patients because simultaneous administration of noradrenaline and hydrocortisone (cortisol) stabilizes systemic circulation.⁵⁹ The dissociation of the HPA axis and the

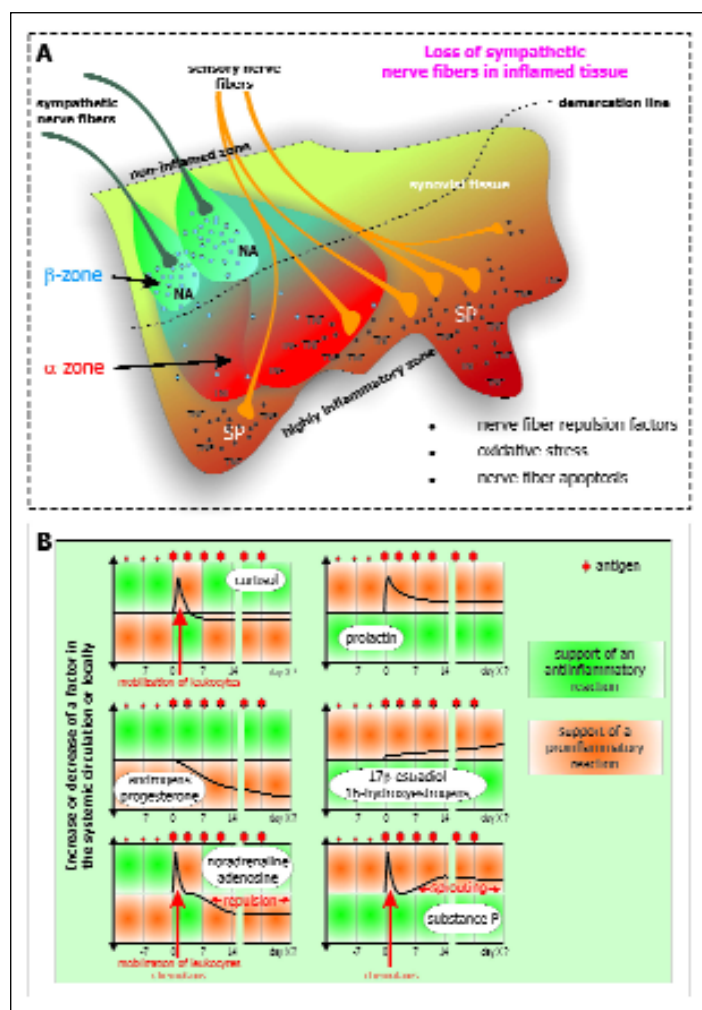


Figure 5. Neuroendocrine alterations in patients with rheumatoid arthritis (RA). A) Generation of an α -adrenergic, highly inflamed zone with loss of sympathetic nerve fibers and sprouting of substance P-positive nerve fibers. A β -adrenergic zone exists near the vicinity of sympathetic nerve fibers (due to high neurotransmitter concentrations). Abbreviations: NA, noradrenaline, SP, substance P; TNF, tumor necrosis factor. B) Neuroendocrine alterations during the course of RA. Green (red) areas demonstrate a shift into an antiinflammatory (proinflammatory) direction. Repulsion means retraction of nerve fibers and sprouting indicates increased growth of nerve fibers into the tissue. The enlarged symbol for the antigen demonstrates a possible increased synthesis of the antigen after stimulation of local antigen producing cells (e.g., collagen type II in the pannus).

sympathetic nervous system was also demonstrated in other CDIDs.⁶⁰ However, elevation of the sympathetic tonus is not leading to an antiinflammatory relevant elevation of noradrenaline in inflamed tissue because achieved concentrations are much too low (an elevated sympathetic tonus

means a plasma concentration of noradrenaline of $2 - 5 \times 10^{-9}$ mol/l; antiinflammatory concentrations are 10^{-6} mol/l). In contrast, in patients with RA, an elevated systemic sympathetic tonus possibly leads to an increased risk of atherosclerosis and coronary heart disease.⁶¹

Summary of peripheral neuroendocrine alterations

Figure 5B delineates neuroendocrine aberrations (x-axis for time, y-axis for the concentration of hormones):

- The course of the disease is characterized by an initial rise of antiinflammatory cortisol followed by a relative loss of this hormone in relation to inflammation.
- The adrenal and gonadal production of antiinflammatory androgens is markedly inhibited.
- At the same time, the concentration of the proinflammatory prolactin and the proliferative 16α -hydroxylated estrogens is increased, whereas the concentration of antiinflammatory endogenous estrogens is low (2-hydroxylated estrogens).
- In the inflamed area, there is a functional loss of sympathetic nerve fibers in contrast to sensory nerve fibers. This supports a proinflammatory milieu.
- The sympathetic nervous tonus is increased without reaching relevant antiinflammatory concentrations in the tissue.

At the very beginning of an acute inflammatory process, the rise of circulating cortisol and noradrenaline causes mobilization and directed migration of leukocytes to the inflamed area.⁶² In more chronic phases of the

disease, these mentioned alterations contribute to a proinflammatory environment in synovial tissue. At day X (chronic inflammation, Fig. 5B), there is a marked proinflammatory condition because all neuroendocrine factors are altered in a way to support inflammation (red zones in Fig. 5B).

Psychological alterations in RA such as chronic fatigue and depression are a consequence of elevated circulating cytokines

It is well known, that patients with CDIDs show signs of chronic fatigue and depression.⁶³⁻⁶⁶ In recent years, it has been demonstrated that circulating cytokines and activation of sensory nerve fibers in the periphery are most probably involved in central nervous alterations.⁶⁷ Cytokines induce so-called sickness behavior.⁶⁷ Injection of lipopolysaccharide into healthy controls leads to a significant increase of the depression score.⁶⁸ Further findings demonstrated that elevation of cytokine concentrations deteriorate sleep and declarative memory.⁶⁹ Patients with RA under anti-TNF antibody therapy, similar as other immunosuppressive drugs, demonstrate a marked reduction in fatigue scores.⁶³ These findings clearly show that elevated circulating cytokines have an impact on brain function.

Therapeutic options

The above-mentioned alterations of the endocrine and nervous system by factors of the immune system reveal new therapeutic targets. Some examples are mentioned in Table 1. At present, not many controlled studies support these therapeutic options. First controlled studies with anti-TNF antibodies demonstrate positive effects on the endocrine and nervous system.^{32,63} Neutralization of TNF is a marked improvement in RA therapy. In addition, this therapy may shed new light on pathophysiological processes in RA.

Summary

This review should demonstrate new ideas for a better understanding of hormonal and neuronal factors in the pathophysiology of RA. During the last 5 to 10 years, this new scientific approach was

Table 1. Therapeutic options in patients with rheumatoid arthritis on the basis of neuroendocrine alterations. Abbreviations: SEGRAs, selective glucocorticoid receptor agonists; TNF, tumor necrosis factor.

Observed phenomenon	Therapy or potential therapy
Inadequately low secretion of cortisol	Exogenous glucocorticoids needed to replace adrenal hormones (7.5 mg/d prednisolone and more during stressful states), controlled studies with glucocorticoids and androstenedione are needed
Increased local degradation of cortisol	Controlled studies with selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs)
Loss of adrenal androgens	Controlled studies with glucocorticoids and androstenedione are needed (women and men), reduction of the proinflammatory load by anti-TNF strategies
Loss of testosterone	Controlled studies with testosterone are needed (particularly men, possibly also in women)
Loss of progesterone	Controlled studies with progesterone are needed (particularly women, possibly also in men)
Decreased responsiveness of stress axes	Reduction of the proinflammatory load, mild exercise (controlled studies are needed), increase of glucocorticoids in stressful situations
Loss of the synovial sympathetic innervation	Reduction of the proinflammatory load, local glucocorticoids, controlled studies with local glucocorticoids and β -adrenergic agents (possibly also exogenous opioids into joints)
Increased sympathetic tonus	Reduction of the proinflammatory load, angiotensin converting enzyme inhibitors, centrally acting sympatholytic drugs
Sleep disorders, fatigue, depression	Reduction of the proinflammatory load, reduction of circulating proinflammatory cytokines (e.g., anti-TNF strategies)

largely intensified. The interested reader is referred to extensive reviews.^{4,70-72} In addition, importance of hormonal and neuronal factors in the pathophysiology of RA probably opens new avenues to functionally relevant genetic polymorphisms outside the immune system.⁷³ It becomes more and more evident that RA pathophysiology can only be explained under consideration of multiple mechanisms beyond the immune system.

Acknowledgments

I thank Verena Straub for excellent assistance in preparing this article.

References

1. Bläsi S, Engel JM, Burmester GR. The immunologic humunculus in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2499-2506.
2. Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, Matsumoto S, Geiler T, Gay RE et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol* 1996;149:1607-1615.
3. Walsh NC, Gravallese EM. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:419-427.
4. Straub RH, Cutolo M. Involvement of the hypothalamic—pituitary—adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthritis Rheum* 2001;44:493-507.
5. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev* 1998;19:101-143.
6. Cutolo M, Wilder R. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:825-839.
7. Tengstrand B, Carlstrom K, Fellander-Tsai L, Hafstrom I. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. *J Rheumatol* 2003;30:2338-2343.
8. Feher GK, Feher T, Zahumenszky Z. Study on the inactivation mechanism of androgens in rheumatoid arthritis: excretory rate of free and conjugated 17-ketosteroids. *Endokrinologie* 1979;73:167-172.
9. Masi AT, Josipovic DB, Jefferson WE. Low adrenal androgenic-anabolic steroids in women with rheumatoid arthritis (RA): gas-liquid chromatographic studies of RA patients and matched normal control women indicating decreased 11-deoxy-17-ketosteroid excretion. *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:1-23.
10. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M, Accardo S. Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: evidence of low serum concentrations of testosterone at baseline and after human chorionic gonadotropin stimulation. *Arthritis Rheum* 1988;31:1314-1317.
11. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Pocock NA. Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:973-978.
12. Deighton CM, Watson MJ, Walker DJ. Sex hormones in postmenopausal HLA-identical rheumatoid arthritis discordant sibling pairs. *J Rheumatol* 1992;19:1663-1667.
13. Hedman M, Nilsson E, de la Torre B. Low blood and synovial fluid levels of sulpho-conjugated steroids in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10: 25-30.
14. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. Hormonal pattern in women affected by rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest* 1993;16:619-624.
15. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, Navarro MA, Roig-Escofet D. Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22: 1455-1460.
16. Mirone L, Altomonte L, D'Agostino P, Zoli A, Barini A, Magaro M. A study of serum androgen and cortisol levels in female patients with rheumatoid arthritis. Correlation with disease activity. *Clin Rheumatol* 1996;15:15-19.
17. Herrmann M, Schölmerich J, Straub RH. Influence of cytokines and growth factors on distinct steroidogenic enzymes in vitro: a short tabular data collection. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:166-86.:166-186.
18. Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30: 2597-2605.
19. Weidler C, Härle P, Schedel J, Schmidt M, Schölmerich J, Straub RH. Patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus have increased renal excretion of mitogenic estrogens in relation to endogenous antiestrogens. *J Rheumatol* 2004;31:489-494.
20. Schmidt M, Weidler C, Naumann H, Anders S, Schölmerich J, Straub RH. Reduced capacity for the reactivation of glucocorticoids in rheumatoid arthritis synovial cells: Possible role of the sympathetic nervous system? *Arthritis Rheum* 2005;52:1711-1720.
21. van den Brink HR, Blankenstein MA, Koppeschaar HP, Bijlsma JW. Influence of disease activity on steroid hormone levels in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:649-652.
22. Hall J, Morand EF, Medbak S, et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in rheumatoid arthritis. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and water immersion. *Arthritis Rheum* 1994;37:1132-1137.
23. Gudbjörnsson B, Skogseid B, Oberg K, Wide L, Hallgren R. Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids. *J Rheumatol* 1996;23:596-602.
24. Templ E, Koeller M, Riedl M, Wagner O, Graninger W, Luger A. Anterior pituitary function in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:350-356.

25. Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1279-1283.
26. Cutolo M, Foppiani L, Prete C, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 1999;26:282-288.
27. Gutierrez MA, Garcia ME, Rodriguez JA, Mardonez G, Jacobelli S, Rivero S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with active rheumatoid arthritis: a controlled study using insulin hypoglycemia stress test and prolactin stimulation. *J Rheumatol* 1999;26:277-281.
28. Demir H, Kelestimur F, Tunc M, Kirnap M, Ozugul Y. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and growth hormone axis in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999;28:41-46.
29. Kanik KS, Chrousos GP, Schumacher HR, Crane ML, Yarboro CH, Wilder RL. Adrenocorticotropin, glucocorticoid, and androgen secretion in patients with new onset synovitis/rheumatoid arthritis: relations with indices of inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1461-1466.
30. Straub RH, Paimela L, Peltomaa R, Schölmerich J, Leirisalo-Repo M. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to IL-6 and TNF in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:654-662.
31. Weidler C, Struharova S, Schmidt M, Ugele B, Scholmerich J, Straub RH. Tumor necrosis factor inhibits conversion of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to DHEA in rheumatoid arthritis synovial cells: A prerequisite for local androgen deficiency. *Arthritis Rheum* 2005;52:1721-1729.
32. Straub RH, Pongratz G, Schölmerich J, et al. Long-term anti-tumor necrosis factor antibody therapy in rheumatoid arthritis patients sensitizes the pituitary gland and favors adrenal androgen secretion. *Arthritis Rheum* 2003;48:1504-1512.
33. Pool AJ, Whipp BJ, Skasick AJ, Alavi A, Bland JM, Axford JS. Serum cortisol reduction and abnormal prolactin and CD4+/CD8+ T-cell response as a result of controlled exercise in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus despite unaltered muscle energetics. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:43-48.
34. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL, et al. Experimentally challenged reactivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1496-1504.
35. Rovinsky J, Bakosova J, Koska J, Ksinantova L, Jezova D, Vigas M. Somatotrophic, lactotropic and adrenocortical responses to insulin-induced hypoglycemia in patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:263-70:263-270.
36. Straub RH, Dhabhar FS, Bijlsma JW, Cutolo M. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:16-26.
37. Pereira da Silva JA, Carmo-Fonseca M. Peptide containing nerves in human synovium: immunohistochemical evidence for decreased innervation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1592-1599.
38. Miller LE, Jüsten HP, Schölmerich J, Straub RH. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. *FASEB J* 2000;14:2097-2107.
39. Weidler C, Holzer C, Harbuz M, et al. Low density of sympathetic nerve fibres and increased density of brain derived neurotrophic factor positive cells in RA synovium. *Ann Rheum Dis* 2005;64:13-20.
40. Spengler RN, Allen RM, Remick DG, Strieter RM, Kunkel SL. Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor. *Journal of Immunology* 1990;145:1430-1434.
41. Spengler RN, Chensue SW, Giacherio DA, Blenk N, Kunkel SL. Endogenous norepinephrine regulates tumor necrosis factor-alpha production from macrophages in vitro. *Journal of Immunology* 1994;152:3024-3031.
42. Lubahn CL, Schaller JA, Bellinger DL, Sweeney S, Lorton D. The importance of timing of adrenergic drug delivery in relation to the induction and onset of adjuvant-induced arthritis. *Brain Behavior and Immunity* 2004;18:563-571.
43. Heijnen CJ, Rouppe vd, V, Wulffraat N, van der NJ, Kuis W, Kavelaars A. Functional alpha 1-adrenergic receptors on leukocytes of patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Neuroimmunology* 1996;71:223-226.
44. Wahle M, Krause A, Ulrichs T, et al. Disease activity related catecholamine response of lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:287-96; discussion 296-7:287-296.
45. Oikarinen J, Hamalainen L, Oikarinen A. Modulation of glucocorticoid receptor activity by cyclic nucleotides and its implications on the regulation of human skin fibroblast growth and protein synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1984;799:158-165.
46. Gruol DJ, Campbell NE, Bourgeois S. Cyclic AMP-dependent protein kinase promotes glucocorticoid receptor function. *Journal of Biological Chemistry* 1986;261:4909-4914.
47. Nakada MT, Stadel JM, Poksay KS, Crooke ST. Glucocorticoid regulation of beta-adrenergic receptors in 3T3-L1 preadipocytes. *Mol Pharmacol* 1987;31:377-384.
48. Dong Y, Aronsson M, Gustafsson JA, Okret S. The mechanism of cAMP-induced glucocorticoid receptor expression. Correlation to cellular glucocorticoid response. *Journal of Biological Chemistry* 1989;264: 13679-13683.
49. DiBattista JA, Martel-Pelletier J, Cloutier JM, Pelletier JP. Modulation of glucocorticoid receptor expression in human articular chondrocytes by cAMP and prostaglandins. *J Rheumatol Suppl* 1991;27:102-5:102-105.
50. Korn SH, Wouters EF, Wesseling G, Arends JW, Thunnissen FB. Interaction between glucocorticoids and beta2-agonists: alpha and beta glucocorticoid-receptor mRNA expression in human bronchial epithelial cells. *Biochem Pharmacol* 1998;56:1561-1569.

51. Eickelberg O, Roth M, Lox R, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274: 1005-1010.
52. Schmidt P, Holsboer E, Spengler D. beta(2)-Adrenergic Receptors Potentiate Glucocorticoid Receptor Transactivation via G Protein betagamma-Subunits and the Phosphoinositide 3-Kinase Pathway. *Mol Endocrinol* 2001;15:553-564.
53. Straub RH, Günzler C, Miller LE, Cutolo M, Schölmerich J, Schill S. Anti-inflammatory cooperativity of corticosteroids and norepinephrine in rheumatoid arthritis synovial tissue in vivo and in vitro. *FASEB J* 2002;16:993-1000.
54. Leden I, Eriksson A, Lilja B, Sturfelt G, Sundkvist G. Autonomic nerve function in rheumatoid arthritis of varying severity. *Scand J Rheumatol* 1983;12:166-170.
55. Kuis W, Jong-de Vos v, Sinnema G, et al. The autonomic nervous system and the immune system in juvenile rheumatoid arthritis. *Brain Behavior and Immunity* 1996;10: 387-398.
56. Perry F, Heller PH, Kamiya J, Levine JD. Altered autonomic function in patients with arthritis or with chronic myofascial pain. *Pain* 1989;39:77-84.
57. Dekkers JC. Psychophysiological responsiveness in recently diagnosed patients with rheumatoid arthritis (Thesis). Dordrecht: Drukkerij Dekkers; 2000.
58. Glück T, Oertel M, Reber T, Zietz B, Schölmerich J, Straub RH. Altered function of the hypothalamic stress axes in patients with moderately active systemic lupus erythematosus. I. The hypothalamus-autonomic nervous system axis. *J Rheumatol* 2000;27: 903-910.
59. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-732.
60. Straub RH, Herfarth H, Falk W, Andus T, Schölmerich J. Uncoupling of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in inflammatory bowel disease? *Journal of Neuroimmunology* 2002; 126:116-125.
61. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-411.
62. Dhabhar FS, McEwen BS. Bidirectional effects of stress and glucocorticoid hormones on immune function: possible explanations for paradoxical observations. In: R Ader, DL Felten, N Cohen, editors. *Psychoneuroimmunology*. San Diego: Academic Press; 2001:301-338.
63. Wolfe F, Michaud K. Fatigue, rheumatoid arthritis, and anti-tumor necrosis factor therapy: an investigation in 24,831 patients. *J Rheumatol* 2004;31:2115-2120.
64. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, van den Bos GA. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51: 578-585.
65. Morrow KA, Parker JC, Russell JL. Clinical implications of depression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1994;7:58-63.
66. Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1327-1330.
67. Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R. *Brain Behavior and Immunity: Special issue of on cytokines and depression*. San Diego: Academic Press; 2002.
68. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:445-452.
69. Cohen O, Reichenberg A, Perry C, et al. Endotoxin-induced changes in human working and declarative memory associate with cleavage of plasma "readthrough" acetylcholinesterase. *J Mol Neurosci* 2003;21:199-212.
70. Masi AT, Bijlsma JW, Chikanza IC, Cutolo M. *Neuroendocrine mechanisms in rheumatic diseases*. Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo: W.B.Saunders Company; 2000.
71. Bijlsma JW, Cutolo M, Straub RH, Masi AT. *Clinical aspects of immune neuroendocrine mechanisms in rheumatic diseases*. Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo: Saunders; 2005.
72. Bijlsma JW, Straub RH, Masi AT, Lahita RG, Cutolo M. *Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic diseases*. *Trends Immunol* 2002;23:59-61.
73. Baerwald CG, Panayi GS, Lanchbury JS. Corticotropin releasing hormone promoter region polymorphisms in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:215-6.

Corresponding author:

(Reprint requests)

Rainer H. Straub, M.D.

Professor of Experimental Medicine

Laboratory of Exp. Rheumatology and

Neuroendocrinology

Department of Internal Medicine I

University of Regensburg

93042 Regensburg, Germany

Tel.: +49 941 944 7120

Fax.: +49 941 944 7121

Email: rainer.straub@klinik.uni-regensburg.de

IMPLICATIONS OF GENOMICS
FOR THE CLINICAL PRACTICE
OF RHEUMATOLOGY

Lorena Martinez Gamboa,
Gerd Rüdiger Burmester

Rheumatology and Clinical Immunology,
Charité University Hospital, Berlin, Germany

ABSTRACT

In the era of the “genomic revolution”, three major disciplines are widely recognized: the original genomics, and the directly related transcriptomics and proteomics. A fundamental aspect for development of these and other disciplines is the expansion from studying single genes or proteins to studying all at once in a systematic way, in the so called genome-wide approaches. As tool for discovery, these approaches are rapidly gaining influence in all areas of medical sciences, including Rheumatology.

This review gives an overview about genomics and its relationship with other related “-omics” disciplines, and discuss some advantages and limitations when working with genome-wide approaches. Furthermore, several examples are presented on applications of these technologies to the study of some rheumatic disorders. Finally, perspectives and potential clinical application for gene or protein candidates resulting from such approaches are discussed.

In order to accelerate comprehensive interpretation of obtained data, and also to give all interested groups worldwide the opportunity of participating in this fascinating discovery process, an appeal is done for encouraging cooperation and exchange of information between groups and, ideally, for allowing accessibility to all obtained information from genome-wide approaches at all levels (DNA, RNA, proteins and beyond) in public databases.

Keywords: Genomics; Proteomics; Rheumatic diseases.

RESUMO

Na era da «revolução genómica», três disciplinas principais são largamente reconhecidas: a genómica original e as directamente relacionadas transcriptómica e proteómica. Um aspecto fundamental para o desenvolvimento destas e de outras disciplinas é expandir o estudo de genes únicos ou de proteínas, passando a estudar os mesmos unitária e sistematicamente, através de procedimentos que envolvem o genoma como um todo. Como ferramenta que favorece a descoberta, estes procedimentos estão ganhando rapidamente influência em todas as áreas das Ciências Médicas, inclusive na Reumatologia.

Esta revisão fornece um resumo geral sobre a genómica e sua relação com outras disciplinas «-ómicas» afins, e discute algumas vantagens e limitações do trabalho com procedimentos que envolvem todo o genoma. Além disso, são apresentados vários exemplos de aplicações destas áreas no estudo de algumas doenças reumáticas. Por fim, são discutidas perspectivas e possíveis aplicações clínicas para os genes e proteínas candidatos, resultantes de tais procedimentos.

De forma a obter uma interpretação eficaz e rápida dos dados obtidos e também dar a todos os grupos interessados, em todo o mundo, a oportunidade de participar deste processo fascinante de descoberta, é feito um apelo em prol da cooperação e da troca de informação entre grupos e, o que seria ideal, da permissão de acesso a toda a informação obtida através de procedimentos envolvendo o genoma como um todo, em todos os níveis (DNA, RNA, proteínas e outros), em bancos de dados públicos.

Palavras-Chave: Genómica; Proteómica; Doenças reumáticas.

IMPLICATIONS OF GENOMICS FOR THE CLINICAL PRACTICE OF RHEUMATOLOGY

Lorena Martinez Gamboa*,
Gerd Rüdiger Burmester**

Introduction

Rheumatic diseases are the most prevalent chronic inflammatory disorders and an important cause of disability, encompassing more than 100 different entities and conditions, which implicate an enormous social, psychological and economical impact¹. Despite many efforts done through the last decades in order to learn more about these diseases, it is still relatively little known about their aetiopathogenesis. However, it is recognized that for initiation of rheumatic autoimmune processes, a conjunction of external factors must encounter genetic susceptible hosts. Subsequent activation of the immune system leads to inflammation, abnormal regulation of the autoimmune response, perpetuation of the inflammatory process, and finally, to destruction of involved tissues, resulting in irreversible organ damage and death.

In the era of genomics, genome-wide approaches are rapidly gaining influence in all areas of medical sciences, including Rheumatology. This sort of analysis on differential gene expression and dysfunction applied to rheumatic diseases could help find the lost link between the triggering event(s) and the initiation and development of such disorders, and consequently, help understand the molecular mechanisms underlying these pathologic processes.

The objective of this review is to give an overview about genomics and its relationships with other related “-omics” disciplines, and their potential implications for the clinical practice of Rheumatology.

About Omics And Omes: Genomics and Related Disciplines

“Omics” is a neologism used as suffix attached to the name of biological subjects, e.g. genomics, transcriptomics, proteomics, etc. It is used for describing very large-scale data collection and analysis, meaning the study of a whole “object”. The “objects” in this case are the “omes”, from the Greek for “all”, “every” or “complete”: genome, transcriptome, proteome, etc. Actually, the original use of the suffix “ome” was in the word “genome”, which refers to the complete genetic information of an organism. Because of the success of large-scale biology projects, the suffix “ome” has been extended to other contexts. It should be noticed that while the new term “genomics” deals with the global properties of genomes, the old term “genetics” generally refers to the analysis of single genes or groups of genes².

In the years preceding elucidation of the complete DNA sequence from human and other organisms, the concept of genomics was used to describe the new emerging discipline dealing with mapping and sequencing of genomes³. The American College of Rheumatology, recognizing the importance of this new discipline for Rheumatology, organized the *2000 Basic Research Conference: Genetics and Genomics in Rheumatic Diseases*, held as preface to the ACR 2000 Annual Meeting in Philadelphia⁴. Here, a first prospective analysis was made about possible implications of these new technologies on patient care.

In June 2000, the Human Genome Project (HGP) and Celera officially announced completion of a working draft of the human genome sequence^{5,6}. Finally, in February 2001, the publication of the genome sequence was announced: the public sequence from the HGP in *Nature* and the Celera sequence in *Science*^{7,8}.

After completion of sequencing of the human genome, in the so called post-genomic era, the term “genomics” has evolved, and can now be seen in a

*Biologist, Scientist. Charite University Hospital – Campus Mitte. Medical Clinic III for Rheumatology, Clinical Immunology and Osteology. Laboratory # 329 at the German Center for Investigations on Rheumatic Diseases (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, DRFZ)

**Medical Doctor, Director of the Clinic. Charite University Hospital – Campus Mitte. Medical Clinic III for Rheumatology, Clinical Immunology and Osteology. Medical Faculty – Humboldt University of Berlin.

broader sense as a discovery process aimed at analysis and comprehension of the genetic information, which can be divided in two phases: structural and functional genomics. In this context, structural genomics comprises the initial phase of genome analysis, which is aimed at defining the structure and organization of the complete DNA sequence as the ultimate physical map of an organism⁹. For human genomics, this goal was reached after finishing the genome sequence. In the second phase, making use of the information provided by structural genomics, functional genomics refers to development and application of experimental approaches to assess gene expression. However, biological functions and phenotypic manifestations of genes can not be elucidated based solely on genetic analysis. Due to the broad range and the quantity of emerging new information covering several topics of scientific knowledge, this information cannot longer be managed by a single discipline. For this reason, several related scientific areas, the majority of them added with the magical suffix “-omics”, emerged in the last years, each one of them devoting to a specific aspect of functional genomics. Some of them are explained next. An overview about the interactions of these related disciplines in the context of genomics is schematically presented in Figure 1.

Genomic polymorphism analysis

A part of functional genomics deals directly with search for and analysis of functional polymorphisms and mutations at the DNA level. Besides classical sequencing of regions of interest, SNP (for single nucleotide polymorphisms) approaches search for variations in single bases of the DNA. SNPs comprise approximately 80% of all known polymorphisms in the human genome and their occurrence is estimated to be 1 in 1.000 base pairs¹⁰. Used for large-scale genome-wide association studies, the hope is to find SNPs within or in the vicinity of a gene directly involved in a disease and in this way, to use them as genetic markers¹¹. Nevertheless, due to the magnitude of the human genome, analysis of single nucleotide polymorphisms can not be done for all the genome at the same time. Rather, reported analyses on SNPs usually refer to one or several polymorphisms present in one or more genes involved in a specific disease. Therefore, although SNP analysis can be considered as a part of functional genomics, speaking in a strict sense it does not represent a geno-

mic approach. Nevertheless, SNP analysis is considered here because its importance for the contribution to the understanding of genetic mechanisms of diseases at the DNA level.

Transcriptomics

Gene expression is analyzed at the RNA level by measurement of transcripts within the area of transcriptomics. The methodology of choice nowadays is the micro-array technology. This is based on the hybridization of transcripts in a clinical sample to labeled cDNAs, PCR-products or synthetic DNA oligonucleotides, which are bound to a glass slide in a co-ordinate system, so called “array”¹². In this way, a snapshot of the gene activity at a given time point can be obtained.

Proteomics

Furthermore, translated RNA messages are assessed at the protein level in the area of proteomics. The development of this global analysis of all proteins present in a given sample was achieved principally through the conjunction of two methods: two-dimensional gel electrophoresis (2-DE) and mass spectrometry (MS)^{13,14}. Dynamic changes in a sample may have a high level of complexity and could be caused by altered synthesis of proteins, protein degradation, or post-translational modifications. Thus, they cannot be evaluated at the genomic or transcriptomic levels, but rather can be assessed by proteomic approaches¹⁵.

Beyond these three relative well-known and well-established areas, a couple of related, new “-omics” disciplines have emerged in the last years and are still emerging, which deal with the final goal of comprehension of gene function from different points of view. Two of these other “omics” disciplines are worthy of mention here because of their potential implications for rheumatic diseases, and should be explained shortly: immunomics and metabolomics.

Immunomics

The first one, immunomics, refers to the study of immune-related transcripts, in order to unravel the molecular functions, regulation and diversity of immunoglobulins, receptors, cytokines and other immune system components¹⁶. For example, auto-antibody profiles have been determined with antigen-based microarrays¹⁷, and cyto- and chemokine profiles with antibody-based arrays¹⁸.

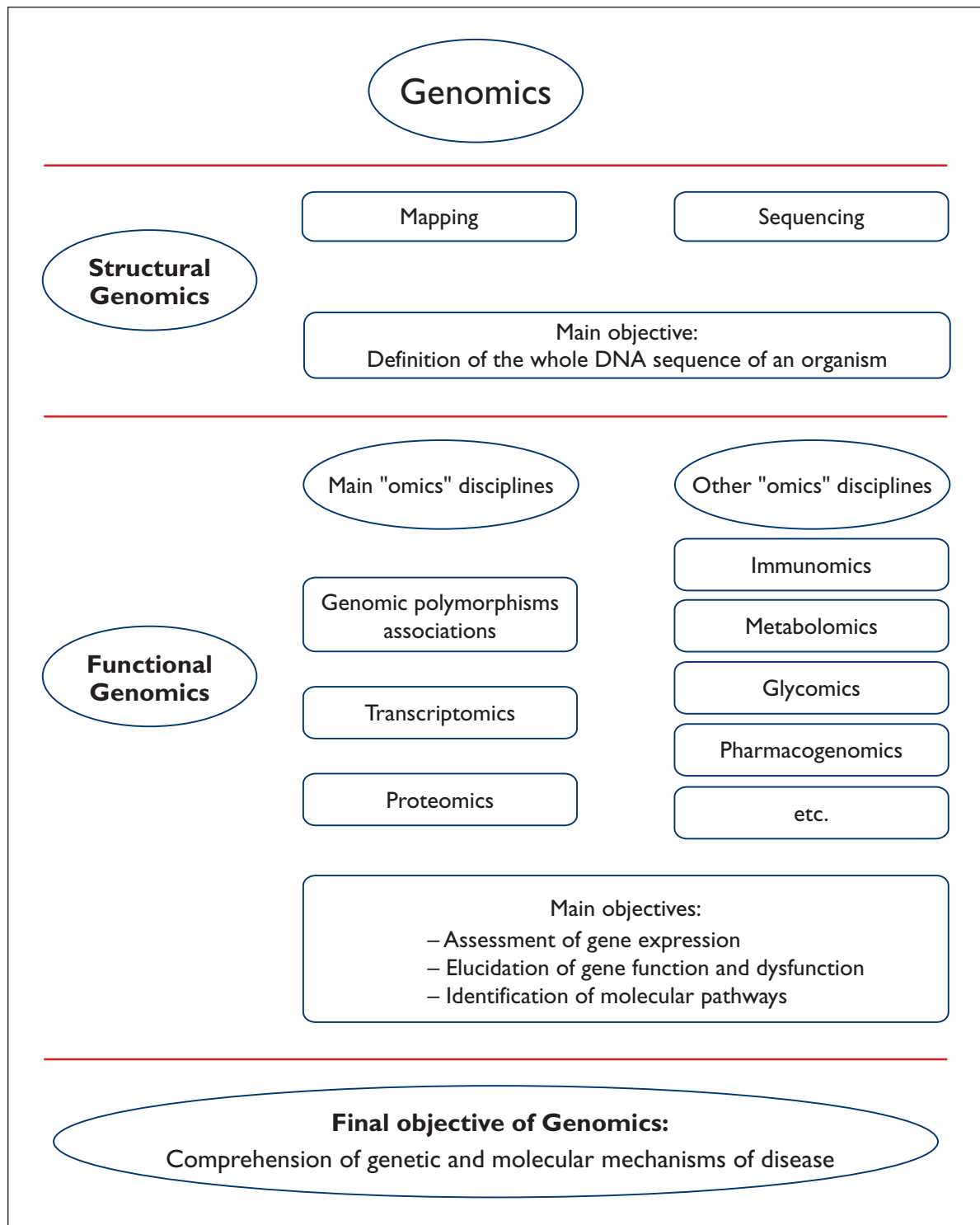


Figure 1. Overview of genomics and related disciplines as tools for the comprehension of genetic mechanisms of diseases.

These methodologies represent an accurate low-cost and low-sample option for simultaneous determination of several immunological targets, that otherwise had to be determined one by one in single tests.

Metabolomics

The second one, metabolomics, is the area concerned with analysis of global profiles of low molecular weight (MW) metabolites. The low MW feature of the metabolome constitutes the counterpart of the proteome, which deals with high MW proteins. The profiles are generated using methods such as mass spectrometry and nuclear magnetic resonance^{19;20}. Experts in this area opine that, since the metabolome reflects an answer of an organism to genetic alterations, environmental influences or pathological processes, metabolite profiles of body fluids or tissues can be important indicators of physiological or pathological states^{21;22}.

One fundamental aspect in the development of these and other disciplines is the expansion from studying single genes or proteins to studying all at once in a systematic way, in the so called genome-wide approaches. Analysis and management of this overwhelming flood of data and its assimilation in the context of these related disciplines would not be possible without strong support from bioinformatic sciences. Besides evaluation and assistance in the interpretation of data, computational tasks can also include: establishment and management of databases, mathematical and structure modeling, simulation of laboratory experiments and prediction of experimental outcomes and statistical support²³.

Gradually, the conjunction of these enormous efforts should lead to assessment of gene expression, elucidation of gene function and identification of gene dysfunction, with the final purpose of a definite comprehension of the genetic and molecular mechanisms of disease.

Possibilities And Limitations of Genomic Approaches Applied to Rheumatic Diseases

The first argument supporting the realization of genome-wide functional analysis related to rheumatic diseases is the still relative small knowledge on genetic and molecular mechanisms underlying these disorders, in spite of their huge social, psy-

chological and economical impact. Therefore, each attempt to find out more about the dysfunctions dominating these diseases and how to treat them in benefit of the patients should be encouraged.

Study populations

The relatively high frequency of these diseases constitutes an important advantage for the achievement of functional studies. Cohorts with appropriate numbers of patients and with defined disease parameters, adequate for powerful statistical analysis, can be established in rather short time. In this way, studies about actual disease activation phases as well as comparisons before and after a defined treatment can easily be performed. Furthermore, familiar studies for analysis of inheritance related aspects can also be accomplished.

Clinical samples

Another great advantage when investigating rheumatic diseases may be the feasibility in the acquisition of adequate clinical samples. The ideal set up in functional studies is to analyze single cell populations. Pure peripheral blood cell populations, e.g. CD4+ or CD8+ T-lymphocytes, CD14+ monocytes, CD19+ B-cells, etc., can be readily obtained from peripheral whole blood by well-established methods. Additionally, in some cases, access to affected tissues is easily practicable, as is the case of joint tissues in arthritis. Nevertheless, separation of a specific cell type from an affected tissue or organ (e.g. lung, kidney, infiltrated joints, etc.) could be sometimes problematic. In cases where mixed cell populations are analyzed, statements are done for tissue inflammation status. In any case, it is recommended to thoroughly plan processing of clinical samples in order to obtain reliable information on function and/or activity of the one cell type or tissue of interest.

Infrastructure

Due to the comparative high processing costs and the special infrastructure needed for application of these high-throughput technologies, the recently developed but differently implemented platforms are not utilized routinely, making difficult to compare the experimental approaches and the results obtained. For their use in the routine laboratory analysis, these methodologies need to be standardized and ranges of reference need to be defined. Until this is accomplished, it is important to emphasize that comparisons between different expe-

periments are only allowed when performed with the same system and under several intra- and inter-experimental internal controls.

Bioinformatics

As mentioned before, the management of this enormous amount of information would not be possible without assistance from computational sciences. Informatic professionals who are in charge of analyzing the results from genome-wide approaches have the advantage of impartiality, since their interpretation of the data is solely based on the result of a formula or an algorithm, so that in their eyes all genes are “equal”. However, the decision on a “positive” or “negative” regulated gene cannot be taken only based on signal intensity thresholds, an algorithm, or other mathematical parameters. Rather, for doing this classification, known biological principles and molecular processes must also be taken into account, which, in the best of the cases, should be compatible with the clinical observations. Therefore, it is of pivotal importance to promote formation of computational professionals with a deeper knowledge of biological processes on the one hand, and to encourage the development of “scientists-friendly” software packages on the other hand, in order to allow a tightly and fruitfully cooperation between biologists and bioinformatic professionals.

Validation

Extremely important is the fact that results from statistical analysis of discovery approaches at any level (DNA, RNA, protein, antibodies, etc.) must be validated, that means, be reproduced. Nevertheless, due to the time and the extensive experiments required for validation analysis, only a limited set of selected candidate genes or biomarkers can be further evaluated. As an example of this can be mentioned the work by Liao and colleagues, which needed 1 month per sample for the validation experiments using the same methodology as the discovery approaches^{15,24}. Consequently, besides the limited number of candidates which can be validated, their selection for extensive analysis depends ultimately on the research focus of the investigating group.

Interpretation

Since these methodologies are not applied routinely, it is still a sort of “privilege” of only several groups worldwide to perform these kinds of ge-

nome-wide approaches and to select the information to be published. In this sense, only a small percentage of the information obtained on gene or protein expression approaches is really used for publication and for additional work, depending, as mentioned before, on the special interests of the investigating group. A great part of the data will probably remain in a drawer, since no single group can pretend to further investigate all differentially expressed genes in a study cohort. Unfortunately, that means first, that the time as also the personal and economical resources invested in such approaches remain sub-utilized, and second, that the information reaching the public community is limited to the scope of the publishing group.

What do We Have Until Now?

The nucleotide sequence of many human genes has been already defined, either through prediction from the DNA sequence or through isolation and identification from a clinical sample. Similarly, the corresponding proteins have been either elucidated from the DNA sequence or have been actually isolated. Nevertheless, elucidation of a biological function and assignment to a pathway has been achieved only for a small percentage of them²⁵. Contrary to the many expectations on the beginnings of the genomic revolution, genomic approaches have brought up to now only first suggestion of candidates which could be specifically involved in a pathological process. In almost all cases, further investigations are necessary for verification of a real pathological contribution to the disease.

Various reports on different discovery approaches applied to some rheumatic diseases are presented next. A more extensive relation on the current status of gene expression profiling in rheumatic diseases has been discussed for example by Häupl *et al.*²⁶.

From Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms

Over the last years, there have been many reports on SNPs analysis for all thinkable genes and diseases. However, initial expectations of finding powerful disease-related polymorphisms have diminished with appearance of contradictory results. It seems to be that the most common SNPs may not be the most informative²⁷. According to the group of Chakravarti²⁸, most SNPs may not have a direct influence on their protein products, because they

fall in the non-coding area of the genome. Furthermore, it seems to be that a significant percentage of relevant SNP variants occur principally in certain populations, such as Asians or African-Americans. In order to discover relevant SNPs, sample populations should be large and ethnically diverse. Additionally, to detect disease-relevant SNPs, patients' cohorts should be as large as possible.

These difficulties in the analysis of SNPs are reflected in the inconsistent reports for several genes in several populations. A good example for this is the analysis of the TNF promoter polymorphisms, which have been analyzed for example in patients with RA²⁹⁻³³, SLE³⁴ and psoriasis arthritis³⁵. The results from these analysis are miscellaneous, showing in most of the cases little consensus on whether any TNF polymorphisms are in fact functionally associated to the diseases³⁶.

Other examples of genes with SNPs apparently associated to rheumatic diseases, which may be worthy of further investigation, are: for RA, IL-1 β ³⁷; for SLE, osteopontin³⁸, IL-1 β ³⁷ and the B-cell marker CD19³⁹; and for SSc: IL-1A⁴⁰, SPARC⁴¹ and fibrillin 1^{42;43}.

From transcriptomic approaches

Heller *et al.*⁴⁴ made a first report on the use of a customized cDNA microarray for the analysis of gene expression in patients with RA. For their array, they selected a set of human genes of probable significance in inflammation, and tested it with synovial tissue from RA patients and, for comparison, with intestinal tissue samples from patients with Crohn's disease, cultured chondrocyte cell lines, primary chondrocytes, and synoviocytes. Among others, comparisons allowed them to describe differential expression of tissue inhibitor of metalloproteinase 1, ferritin light chain, and manganese superoxide dismutase in RA when compared to Crohn's disease. Based on their results, they demonstrate the suitability of cDNA micro-array technology for profiling of complex diseases.

An interesting study was reported last year by Bovin and colleagues⁴⁵. They compared the gene expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid factor (RF) – positive with negative RA patients, and also with healthy donors (HD), in oligonucleotide-based micro-arrays. After analysis and validation, they found no significant differences in PBMC expression profiles from seropositive and seronegative patients, suggesting that RF-positive and RF-negative RA are not funda-

mentally different diseases. Furthermore, when comparing RA patients with HD, they found following genes having a significantly higher expression in RA patients than in HD: CD14 antigen, defensin alpha-1 and alpha-3 (DEFA), fatty-acid-Coenzyme A ligase, long-chain 2 (FACL), ribonuclease 2 (RNASE2), and the calcium-binding proteins S100A8 and S100A12 (calgranulin A and C). The last two have been also reported to be up-regulated at the protein level, as will be mentioned later²⁴. Additionally, the expression of HLA-DQ beta 1 was significantly reduced in RA patients compared to HD. Genes for MHC class II molecules, DP alpha 1 and DR alpha, have also been found in another study to be down-regulated in early RA⁴⁶.

The newest work published up to now is that reported by Olsen *et al.*⁴⁶. Here, they compared gene expression profiles of peripheral blood mononuclear cells from patients with recent onset RA (ERA) and with longstanding RA (LRA), and compared them also with patients with SLE, asthma, allergic diseases, and healthy donors, on commercial micro-arrays. Remarkable, they found 44 genes that were down regulated by more than threefold in ERA when compared to LRA. These genes were grouped into functional categories, from which the two major groups comprised genes involved in immune and inflammatory responses and cell proliferation. Furthermore, they refer about nine genes up regulated in ERA, including three involved in activities of the immune system (TGF β receptor II, CSF3 receptor, cleavage stimulating factor) and two involved in glucocorticoids activity (cytochrome P450 IIIA, 11- β hydroxysteroid dehydrogenase 2). In conclusion, the authors suggest that early RA presents a characteristic gene expression profile, and emphasized the importance of early and accurate diagnosis of RA for avoiding long term disability, thus pointing out the applicability of their results.

From Proteomic Approaches

Using proteomic approaches, Dotzlaw *et al.*⁴⁷ were able to establish a protein expression profile in peripheral blood mononuclear cells of RA patients, different from that for healthy donors. They identified a total of 29 differentially over- or under-expressed proteins in RA patients when compared to healthy controls. Among the up-regulated proteins were HSPA5, a demonstrated autoantigen in RA⁴⁸, and fibrinogen gamma, which could have a potential role in inflammatory arthritis through acti-

vation of chemokine production in synovial fibroblasts⁴⁹. On the other side, the heat shock protein Hsp60, which has been shown to contribute to arthritis suppression by stimulation of regulatory suppressive T cell activity⁵⁰, was found to be down-regulated⁵¹. However, the question remains open whether these proteins are directly involved in the pathogenesis of RA, or are gene products with altered expression as consequence of the disease.

In another proteomic study, Liao *et al.*²⁴ described the search for differentially expressed protein biomarkers when analyzing synovial fluid (SF) in patients with erosive and non-erosive RA. From a total of 418 identified proteins, they selected 30 that were more abundant in SF from patients with erosive RA and 3 that were more abundant in non-erosive RA SF. Selected candidates included serum proteins, metabolic enzymes, calcium-binding S100 proteins, matrix-degrading proteinases, cellular signaling proteins and several not-yet characterized proteins. For validation, they selected CRP as control, because of its feasibility for measurement, and six members of the S100 family of calcium-binding proteins (calgranulin A -S100A8-, B -S100A9- and C -S100A12-, calgizzarin -S100A11-, -metastasin -S100A4- and S100P protein). Interestingly, S100A8 and S100A12 had been already reported to be up-regulated at the transcript level in the work by Bovin *et al.*⁴⁵. Liao and co-workers confirmed that CRP and calgranulin A, B and C were elevated in the sera from erosive RA patients when compared to non-erosive RA patients or to healthy donors, and suggest further validation for their use as markers of disease severity.

Finally, the group of Kantor *et al.*⁵² is developing a bioanalytical platform for phenotypic analysis and biomarker discovery in whole blood and other samples, which combines several methods for quantification of proteins (proteome), low molecular weight biomolecules (metabolome), and other several hundred cellular parameters. Their goal is to identify candidate biomarkers and subsequently, to establish measurement assays for these specific markers, which can be performed more easily in a clinical laboratory. They have carried out some initial analysis with samples from RA patients, in order to demonstrate the potential of their methodology. In a near future, we will probably hear more about this promising platform.

From Immunomic Approaches

Two interesting works on the characterization of

auto-antibody profiles with micro-array technology should be mentioned here.

The first one is the work by Robinson *et al.*¹⁷. Here, they describe the development of an auto-antigen array, which included 196 different biomolecules representing major auto-antigens in eight distinct human autoimmune diseases, such as proteins, peptides, enzyme and ribonucleotide complexes, DNA, and post-translationally modified antigens. This micro-array was used for the detection of antibodies in the serum of patients with RA, SLE, polymyositis (PM), primary biliary cirrhosis, Sjögren syndrome, diffuse and limited systemic sclerosis (SSc), and mixed-connective tissue disease. Bound antibodies were detected using anti-human IgM/IgG conjugated with Cy3. The results correlated with those obtained for the same serum samples using conventional methods, such as ELISA, immuno-precipitation and western-blot analysis. Furthermore, they were able to make comparative quantification using internal standards.

The second report by Feng *et al.*⁵³ is a smaller version of the first one. Here, they selected only 15 auto-antigens, and the detection of bound auto-antibodies was done with horseradish peroxidase-conjugated secondary antibodies and chemoluminescent substrates. Antibodies were quantified using calibration curves, and positive samples were confirmed by commercially available methods. They analyzed cohorts of patients with RA, SLE, SSc, PM and Sjögren syndrome.

Both groups are confident that their methods represent a powerful high-throughput, low-cost tool for studying auto-antibody responses.

And What do We Get From Genomic Approaches? Perspectives of Genomics in Rheumatic Diseases

Before the breakthrough of genome-wide approaches, most expression studies have evaluated genes or proteins either one by one or a maximal of several dozens at a time⁵⁴⁻⁵⁸. The main attractive of these new discovery approaches is the possibility of analyzing several hundred to thousand target genes or proteins at the same time, offering the opportunity to get a global picture of a given pathology^{59,60}. Then, one or several interesting candidates, which could be directly involved in the disease process, can be identified and selected for further characterization. As was mentioned before,

this selection depends strongly on the special interests of the investigation group. In any case, examples for “candidates” worthy of further investigation could be:

- a SNP associated to a disease, as for example the possible association between a polymorphism in the human CD19 gene and SLE⁴⁰ or in the IL1 gene cluster and RA⁴³
- an up or down regulated gene transcript, as was reported for clusterin and for chitinase 3-like 2 gene in the osteoarthritic cartilage^{37;39;61}
- an increased or decreased protein level, as in the case of calgranulin A and B as markers for differentiation of RA from other inflammatory joint diseases⁶²
- detected auto-antibodies, as described by Feng *et al.* using antigens characteristic for rheumatic diseases⁵³

Furthermore, for complex and multi-factorial disorders, such as rheumatic diseases, the search for a single altered gene can be the wrong strategy. Instead, it could be more appropriate to define profiles of expression of several genes or proteins in relation to the diseases, so-called “signatures”^{38;47;63}.

After identification of an interesting candidate resulting from genome wide approaches, the investigator must decide what to do next with the molecule of interest, as would be explained next. An overview about implications of genome-wide approaches and definition of possible candidate genes or molecules for the clinical practice of rheumatic diseases is given next and is also schematically presented in Figure 2.

Validation

As was mentioned before under “Limitations and possibilities...”, validation or confirmation of results from genomic approaches is extremely important. Nevertheless, from all resulting potential candidates, only few of them can be validated and further analyzed, due to the time consuming and extensive experiments required for this. Therefore, the choice of targets for validation should be done based on bioinformatic data, and should be supported by available data regarding their relation to the disease under investigation.

Results from single nucleotide mutations and polymorphisms analysis can be easily confirmed by PCR approaches⁶⁴, but there are also reports with other methods, for example with oligonucleotide arrays⁶⁵. Also for validation of candidate genes

after transcriptome analysis with microarrays, real time PCR is a preferred validation method nowadays, due to its sensitivity and feasibility, but other methods of choice could be *in situ* hybridization or northern blot approaches⁶⁶. In turn, validation of target proteins after 2-DE and mass spectrometry (MS) approaches can be done for example with immunoassays and multiple reaction monitoring-MS (MRM-MS)^{24;67}.

Beyond simple replication of experiments with the same samples, validation experiments should consider two aspects:

- candidates or targets should be determined with other methods in the same samples or patients used for the original approach.
- targets should be determined in a larger number of samples or patients with these other methods.

Further Clinical and Laboratory Investigations

Successfully accomplished validation experiments for candidates of interest deliver the basis to decide which of them should be exhaustive investigated. Since many genes and their proteins as well as many molecular networks and pathways are still not yet sufficiently characterized, elucidation and interpretation of functional role in a normal physiological or a pathological process represent the next hurdle in the discovery process. Since a thoroughly characterization of a gene or a protein can in some cases take several months or even years into account, clinical studies for confirmation of positive or negative correlation of the candidate with a disease or a disease phase is done sometimes based only on clinical aspects, but without profound knowledge of its molecular biology and effects.

In this way, the gene or protein, or one of their biological effects can be measured in different cohorts, e.g. patients before and after a treatment, patients with other pathologies, healthy donors, etc. With the results from these studies, possible correlations should be established with several factors, as for example familiar occurrence, risk and other predisposing factors, clinical and laboratory parameters of disease activity, and clinical outcomes.

On the other side, functional confirmation of gene expression profiling can be done with additional arrays for proteins, auto-antigens, auto-antibodies, metabolites or glycoproteins specific for defined cell or tissue types. Nevertheless, for a de-

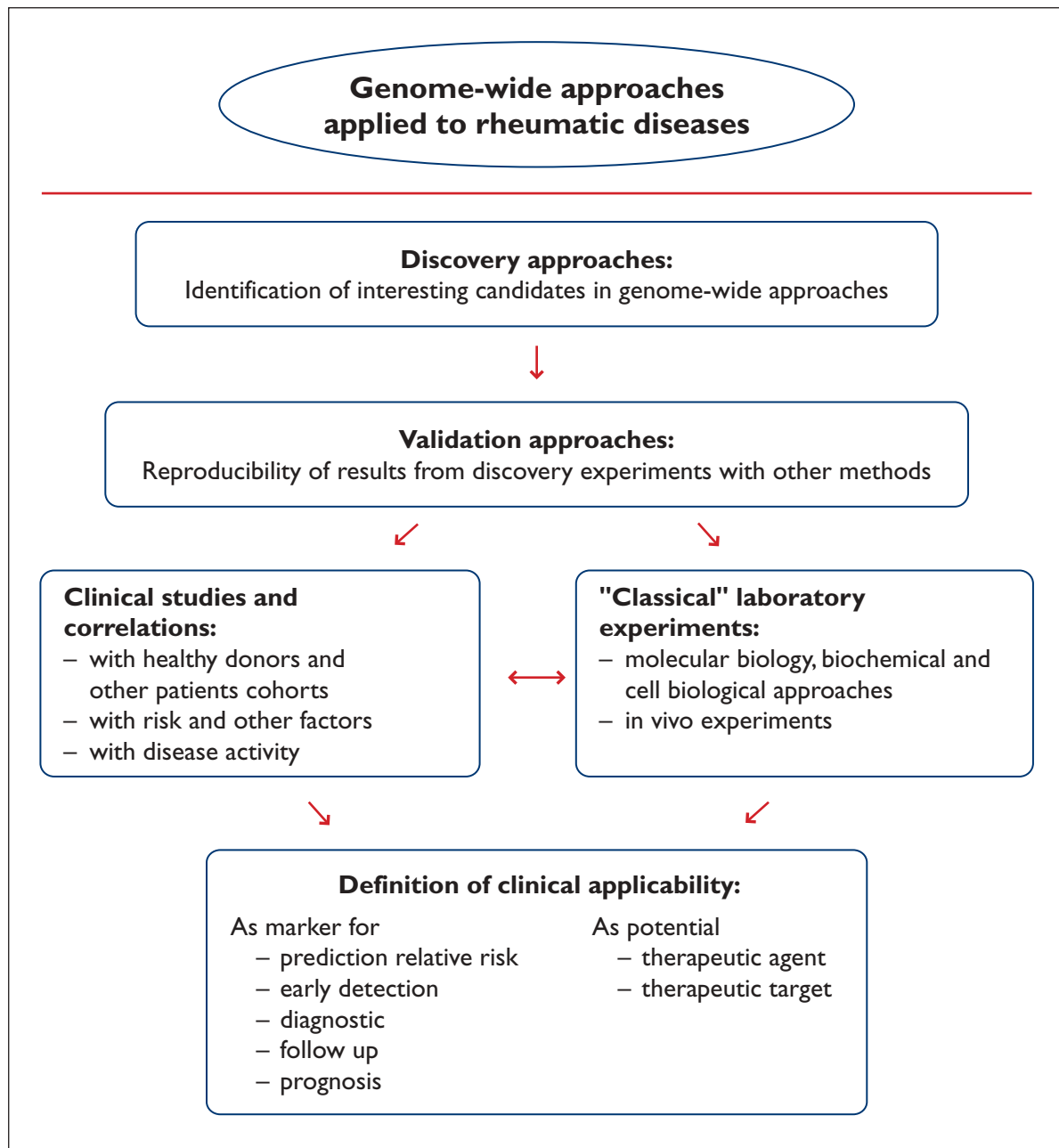


Figure 2. Illustration of the work flow from genome-wide approaches to the definition of clinical applicability of new markers in rheumatic diseases

tailed characterization of single genes or proteins, it is indispensable to go back to classical laboratory work and apply traditional approaches from genetic, biochemistry, and cell biology, in order to gain accurate information on expression, regulation and biological functions of the candidate in question.

Potential Clinical Applicability

After consideration of all molecular, biochemical and functional analysis data on the one side, and of all clinical and correlation data on the other side, it can be determined if the target has potential clinical applicability. With all data from interdisciplinary work, the fully characterized molecule of interest

can be defined as disease biomarker for prediction of relative risk, early detection, diagnosis, follow up, or prognosis. Alternatively, depending on the biological effects and/or functional role, it can be considered as potential candidate for therapeutic approaches, either as therapeutic agent or as target.

Clinical applicability opens the possibilities for another "omics" discipline: pharmacogenomics, which is defined as the study of genetically caused interpersonal variability in drug responses. Numerous publications have shown that genetic polymorphisms localized within the coding regions for drug-metabolizing enzymes, surface receptors, cell transporters and other drug targets can influence drug efficacy and/or toxicity, and that these polymorphisms and therefore their effects vary between individuals. By studying these interpersonal differences at the genetic level, it should be possible to adjust drug prescription based on individual genotypes⁶⁸⁻⁷⁰. This would be the ultimate from-bench-to-bedside implication of genome-wide approaches for clinical practice.

Closing Remarks

It has been a long way since 1985, when scientists began to consider the realization of the ambitious project of sequencing the complete human genome until official announcement of the completion of a working draft of the human genome sequence in June 2000. However, this was not the end but just a milestone in the so-called genomic revolution. At that point, many people thought that the nucleotide sequence, as ultimate physical map of the human genome, would be a kind of open book from which complexities of gene expression and genetic mechanisms of disease could simply be read. Nevertheless, it turn out to be not that easy: there were huge expectations of rapid acquisition of knowledge, but it has happen slowly than expected. Considering the above mentioned and other published reports on genome-wide approaches regarding different aspects of Rheumatology, it is evident that until now, only a small part of the work has been done in this area, in a rather fragmentary way.

Now, we are in front of a broad range of sometimes frustrating inconvenients but also exciting possibilities, which all together should help us to understand genetic and molecular mechanisms ruling biological and physiological processes, and

to treat effectively or at least, to manage appropriately complex pathological disorders, such as rheumatic diseases. Genome-wide approaches, with all their sub-disciplines, can contribute in this process. In order to accelerate discover, and to optimize personal and technical resources, cooperation and exchange of information between groups needs to be strongly encouraged. An ideal situation would be accessibility to all obtained information from genome-wide approaches at all levels (DNA, RNA, proteins and beyond) in public databases, preferably managed by international consortiums and ruled according to principles of good scientific practice, giving all interested groups worldwide the possibility to participate in this fascinating discovery process.

Acknowledgements

The authors want to thank Dr. Thomas Häupl for critical reading of the manuscript and for the stimulating discussion afterwards.

References

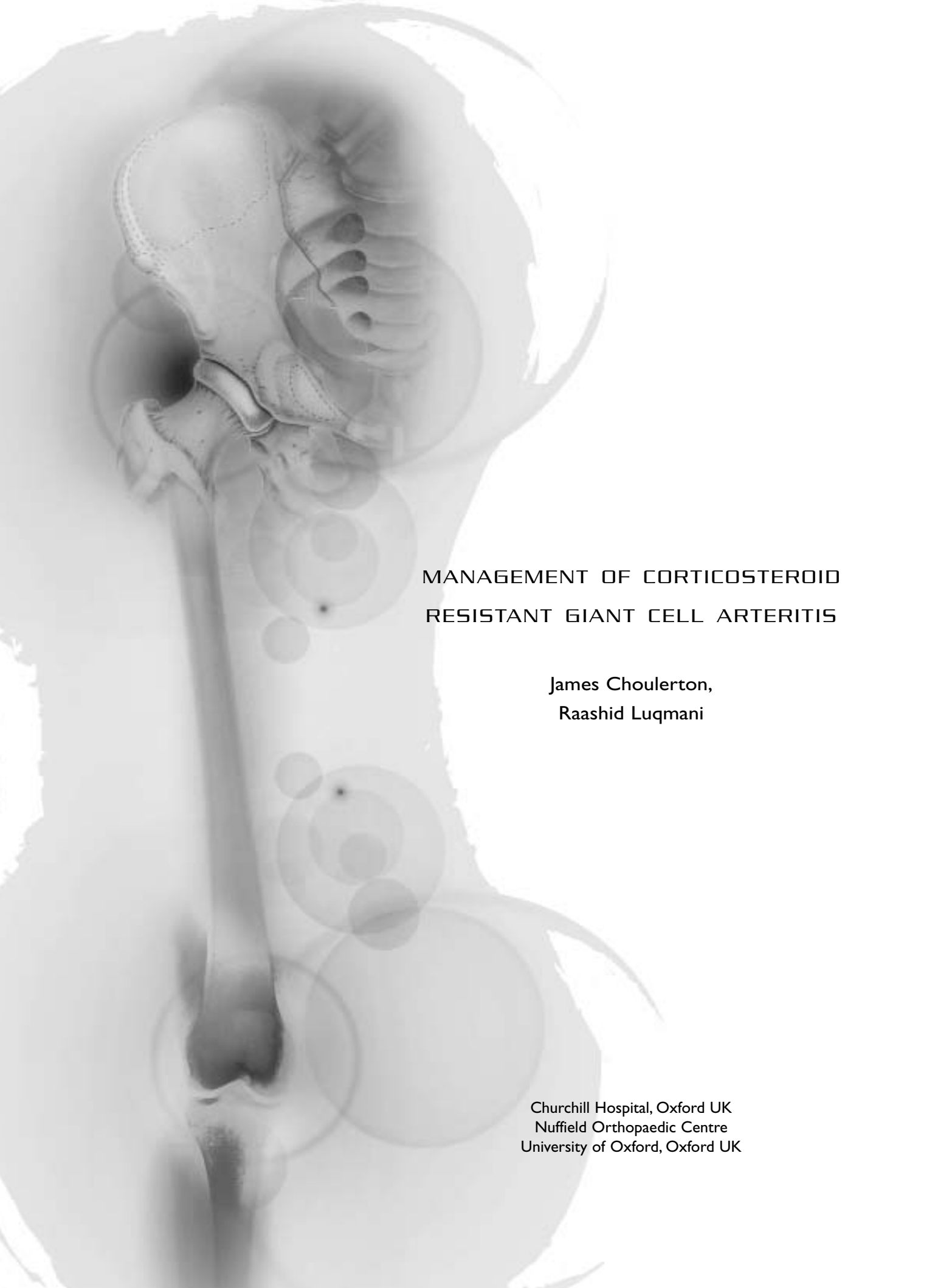
1. Yelin EH, Callahan LE. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 1995;38:1351-1362.
2. Wikipedia. The Free Encyclopedia. Word Wide Web. <http://en.wikipedia.org/wiki/-omics>. Internet . 2005.
3. McKusick VA, Ruddle FH. A new discipline, a new name, a new journal. *Genomics* 1987;1:1-2.
4. Harley JB, Trent J, Kastiner DL. American College of Rheumatology Basic Research Conference: Genetics and genomics in rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2002;47:93-98.
5. Salfeld JP. World leaders heap praise on human genome landmark. *Nature* 2000;405:983-984.
6. Marshall E. Human genome: Rival genome sequencers celebrate a milestone together. *Science* 2000;288: 2294-2295.
7. Nature Special Edition: The human genome project. *Nature* 2001;409:813-958.
8. Science Special Edition: Human Genome. *Science* 291(5507). 2001.
9. Hieter P, Boguski M. Functional genomics: It's all how you read it. *Science* 1997;278:601-602.
10. SNP attack on complex traits. Editorial. *Nature Genetics* 2005;20:217-218.
11. Chakravarti A. Population genetics—making sense out of sequence. *Nat Genet* 1999;21:56-60.
12. Häupl T, Burmester G-R, Stuhlmüller B. Neue Aspekte der molekularbiologischen Diagnostik. Array-Technologie und Expressionsprofile für die Charakterisierung rheumatischer Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2002;61:396-404.
13. Link AJ, Eng J, Schieltz DM, et al. Direct analysis of protein complexes using mass spectrometry. *Nat Biotechnol* 1999;17:676-682.

14. Adkins JN, Varnum SM, Auberry KJ, et al. Toward a human blood serum proteome: analysis by multidimensional separation coupled with mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics* 2002;1:947-955.
15. Patterson SD. Proteomics: Beginning to realize its promise? *Arthritis Rheum* 2004;50:3741-3744.
16. Schonbach C. From immunogenetics to immunomics: functional prospecting of genes and transcripts. *Novartis Found Symp* 2003;254:177-188.
17. Robinson WH, DiGennaro C, Hueber W, Haab BB. Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses. *Nat Med* 2002;8:295-301.
18. De Ceuninck F, Dessencourt L, Anract P. The inflammatory side of human chondrocytes unveiled by antibody microarrays. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:960-969.
19. Tirumalai RS, Chan KC, Prieto DH, Issaq HJ, Conrads TP, Veenstra TD. Characterization of the low molecular weight human serum proteome. *Mol Cell Proteomics* 2003;2:1096-1103.
20. Schmidt C. Metabolomics takes its place as latest up-and-coming "omic" science. *J Natl Cancer Inst* 2005;96:732-734.
21. Dettmer K, Hammock BD. Metabolomics - A new exciting field within the "omics" sciences. *Environ Health Perspect* 2004;112:396-397.
22. Fiehn O. Metabolomics-the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol* 2002;48:155-171.
23. Brusica V, Petrovsky N. Immunoinformatics: The new kid in town. *Novartis Found Symp* 2003;254:3-13.
24. Liao H, Wu J, Kuhn E, et al. Use of mass spectrometry to identify protein biomarkers of disease severity in the synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3792-3803.
25. Kennedy GC. The impact of genomics on therapeutic drug development. *EXS* 2000;89:1-10.
26. Häupl T, Krenn V, Stuhlmüller B, Radbruch A, Burmester G-R. Perspectives and limitations of gene expression profiling in rheumatology: new molecular strategies. *Arthritis Res Ther* 2004;6:140-146.
27. Hagman M. Human genome: A good SNP may be hard to find. *Science* 1999;285:21-22.
28. Halushka MK, Fan JB, Bentley K, et al. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nat Genet* 1999;22:239-247.
29. Waldron-Lynch F, Adams C, Amos C, et al. Tumor necrosis factor 5' promoter single nucleotide polymorphisms influence susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) in immunogenetically defined multiplex RA families. *Genes Immun* 2001;2:82-87.
30. Kaijzel EL, Bayley JP, van Krugten MV, et al. Allele-specific quantification of tumor necrosis factor alpha (TNF) transcription and the role of promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals. *Genes Immun* 2001;2:135-144.
31. Bridges SL Jr, Jenq G, Moran M, et al. Single-nucleotide polymorphisms in tumor necrosis factor receptor genes: definition of novel haplotypes and racial/ethnic differences. *Arthritis Rheum* 2002;46:2045-2050.
32. Shinohara Y, Ezura Y, Iwasaki H, et al. Three TNF-alpha single nucleotide polymorphisms in the Japanese population. *Ann Hum Biol* 2002;29:579-583.
33. Barton AP, Platt H, Salway F, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor gene are not associated with severity of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:280-284.
34. Tsuchiya N, Komata T, Matsushita M, et al. New single nucleotide polymorphisms in the coding region of human TNFR2: association with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2000;1:501-503.
35. Nishibu A, Oyana N, Nakamura K, et al. Lack of association of TNF-238A and -308A in Japanese patients with psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *Dermatol Sci* 2002;29:181-184.
36. Bayley JP, Ottenhoff TH, Verweij CL. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes Immun* 2004;5:315-329.
37. Camargo JE, Correa PA, Castiblanco J, Anaya JM. Interleukin-1beta polymorphisms in Colombian patients with autoimmune rheumatic diseases. *Genes Immun* 2004;5:609-614.
38. D'Alfonso S, Barizzzone N, Giordano M, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the 5' and 3' ends of the osteopontin gene contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:539-547.
39. Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao BP, Grossman JM, Fukazawa T, Hagiwara K. Polymorphisms of human CD19 gene: possible association with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes Immun* 2002;3:S21-S23.
40. Kawaguchi Y, Tochimoto A, Ichikawa N, et al. Association of IL1A gene polymorphisms with susceptibility to and severity of systemic sclerosis in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 2003;48:186-192.
41. Zhou X, Tan FK, Reveille JD, et al. Association of novel polymorphisms with the expression of SPARC in normal fibroblasts and with susceptibility to scleroderma. *Arthritis Rheum* 2002;46:2990-2999.
42. Kodaera T, Tan FK, Sasaki T, Arnett FC, Bona CA. Association of 5'-untranslated region of the Fibrillin-1 gene with Japanese scleroderma. *Gene* 2002;297:61-67.
43. Tan FK, Wang N, Kuwana M, et al. Association of fibrillin 1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations. *Arthritis Rheum* 2001;44:893-901.
44. Heller RA, Schena M, Chai A, Shalon D, Bedilion T, Gilmore J. Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2150-2155.
45. Bovin LF, Rieneck K, Workman C, Nielsen H, Sørensen SF. Blood cell gene expression profiling in rheumatoid arthritis. Discriminative genes and effect of rheumatoid factor. *Immunol Lett* 2004;93:217-226.

46. Olsen N, Sokka T, Seehorn CL, et al. A gene expression signature for recent onset rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1387-1392.
47. Dotzlaw H, Schulz M, Eggert M, et al. A pattern of protein expression in peripheral blood mononuclear cells distinguishes rheumatoid arthritis patients from healthy individuals. *Biochim Biophys Acta* 2004;1696:121-129.
48. Blass S, Engel GB, Burmester GR. The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. A new viewpoint of immunopathogenesis in rheumatoid arthritis and therapeutic consequences. *Z Rheumatol* 2001;60:1-16.
49. Liu X, Piela-Schmit TH. Fibrin(ogen)-induced expression of ICAM-1 and chemokines in human synovial fibroblasts. *J Immunol* 2000;165:5255-5261.
50. Matcht LM, Elson CJ, Kirwan JR, et al. Relationship between disease severity and responses by blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis to human heat-shock protein 60. *Immunology* 2000;99:208-214.
51. van Room JA, van Eden W, van Roy FJ, et al. Stimulation of suppressive T cell responses by human but not bacterial 60-kD heat-shock protein in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1997;100:459-463.
52. Kantor AB, Wang W, Lin H, et al. Biomarker discovery by comprehensive phenotyping for autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2004;111:186-195.
53. Feng Y, Ke X, Ma R, Chen Y, Hu G, Llu F. Parallel detection of autoantibodies with microarrays in rheumatoid diseases. *Clin Chem* 2004;50:416-422.
54. Stuhlmüller B, Kunisch E, Franh J, et al. Detection of oncofetal h19 RNA in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Am J Pathol* 2003;163:2645.
55. Egerer K, Hertzner J, Feist E, et al. sE-selectin for stratifying outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:546-548.
56. Tchetverkov I, Lard LR, DeGroot J, et al. Matrix metalloproteinases -3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1094-1099.
57. Stuhlmüller B, Ungethüm U, Scholze S, et al. Identification of known and novel genes in activated monocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:775-790.
58. Seki T, Selby J, Haupl T, Winchester R. Use of differential subtraction method to identify genes that characterize the phenotype of cultured rheumatoid arthritis synoviocytes. *Arthritis Rheum* 1998;41:1356-1364.
59. Lequerre T, Coulouarn C, Derambure C, et al. A new tool for rheumatology: large-scale analysis of gene expression. *Joint Bone Spine* 2003;70:248-256.
60. Elferink, R.O. One stepp further towards real high-throughput functional genomics. *Trends Biotechnol* 2003;21.
61. Knorr T, Obermayr F, Bartnik E, Zien A, Aigner T. YKL-39 (chitinase 3-like protein 2), but not YKL-40 (chitinase 3-like protein 1), is up regulated in osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2003;62:995-998.
62. Drynda S, Ringel B, Kekow C, et al. Proteome analysis reveals disease-associated marker proteins to differentiate RA patients from other inflammatory joint diseases with the potential to monitor anti-TNF alpha therapy. *Pathol Res Pract* 2004;200:165-171.
63. Han GM, Chen SL, Shen N, Ye S, Bao CD, Gu YY. Analysis of gene expression profiles in human systemic lupus erythematosus using oligonucleotide microarray. *Genes Immun* 2003;4:175-176.
64. Johnson MP, Haupt LM, Griffiths LR. Locked nucleic acid (LNA) single nucleotide polymorphism (SNP) genotype analysis and validation using real-time PCR. *Nucleic Acids Res* 2004;32:55.
65. Dong S, Wang E, Hsie L, Cao Y, Chen X, Gingeras TR. Flexible use of high-density oligonucleotide arrays for single-nucleotide polymorphism discovery and validation. *Genome Res* 2001;11:1418-1424.
66. Blackhall FH, Wigle DA, Jurisica I, et al. Validating the prognostic value of marker genes derived from a non-small cell lung cancer microarray study. *Lung Cancer* 2004;46:197-204.
67. Kuhn E, Wu J, Karl J, et al. Quantification of C-reactive protein in the serum of patients with rheumatoid arthritis using multiple reaction monitoring mass spectrometry and ¹³C-labeled peptide standards. *Proteomics* 2004;4:1175-1186.
68. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-491.
69. Destenaves B, Thomas F. New advances in pharmacogenomics. *Curr Opin Chem Biol* 2000;4:440-444.
70. Vesell ES. Advances in pharmacogenetics and pharmacogenomics. *J Clin Pharmacol* 2000;40:930-938.

Address for correspondence:

Dipl.-Biol. Lorena Martinez Gamboa
 Charite University Hospital – Campus Mitte
 Medical Clinic III for Rheumatology, Clinical Immunology and Osteology
 Laboratory # 329 at the German Center for Investigations on Rheumatic Diseases (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, DRFZ)
 Schumannstraße 21/22
 10117 Berlin, Germany
 Telefon: +49-30-28460-665
 E-mail: martinez-gamboa@drfz.de
 lorena.martinez_g@charite.de



MANAGEMENT OF CORTICOSTEROID RESISTANT GIANT CELL ARTERITIS

James Choulerton,
Raashid Luqmani

Churchill Hospital, Oxford UK
Nuffield Orthopaedic Centre
University of Oxford, Oxford UK

ABSTRACT

Giant cell arteritis is one of the most common forms of primary systemic vasculitis. Although corticosteroids are still the mainstay of treatment, a significant number of patients suffer from serious complications of the disease or its therapy, and many patients suffer relapses. The evidence for the effectiveness of conventional immunosuppressive therapy is limited. A better understanding of the pathogenetic mechanisms may lead to a more rational approach to therapy in future.

Keywords: Giant cell arteritis; Corticosteroids; Methotrexate; Azathioprine; Cytokines; Therapy

RESUMO

A arterite de células gigantes é uma das mais comuns vasculites primárias sistêmicas. Apesar dos corticosteróides serem ainda a principal terapêutica, um número significativo de doentes sofre complicações graves da doença ou da terapêutica e muitos sofrem recidivas. A evidência de eficácia das terapêuticas convencionais imunossupressoras é limitada. Um melhor entendimento dos mecanismos patogénicos poderá conduzir a uma terapêutica mais racional no futuro.

Palavras-Chave: Arterite de células gigantes; Corticosteróides; Metotrexato; Azatioprina; Interleucinas; Terapêutica

MANAGEMENT OF CORTICOSTEROID RESISTANT GIANT CELL ARTERITIS

James Choulerton*

Raashid Luqmani**

Abbreviations

CRP	C-reactive protein
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
GCA	Giant cell arteritis
IFN gamma	Interferon gamma
IL-1	Interleukin 1
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin 6
PDGF	Platelet derived growth factor
PMR	Polymyalgia rheumatica
TIA	Transient ischaemic attack
TNF alpha	Tumour necrosis factor alpha
VEGF	vascular endothelial growth factor

Introduction

Giant Cell Arteritis (GCA) is a granulomatous inflammatory vasculitis which affects medium to large sized blood vessels, most commonly involving the cranial arteries. It is the most frequently occurring vasculitic disorder, often presenting in the 7th and 8th decades with an estimated incidence of 15-25 per 100,000 in at-risk populations¹. It affects women twice as often as men². The classical presenting features are those of unilateral temporal headache which may be associated with scalp tenderness, jaw claudication, malaise and fever. The most feared complication is that of partial or complete loss of vision, most commonly caused by anterior ischaemic neuropathy of the optic nerve, due to involvement of the ophthalmic or posterior ciliary arteries. This is reported in up to 20% of cases of GCA². Other neurological sequelae include peripheral neuropathy, transient ischaemic attack

(TIA) and stroke. There is an increased risk of thoracic and abdominal aortic aneurysms, estimated at 17.3 and 2.4 times respectively compared to normal³. Aortic dissection, aortic rupture, and aortic valve insufficiency may also occur. GCA is closely related to polymyalgia rheumatica (PMR), which causes aching and morning stiffness of the proximal limb and joint regions, and indeed both conditions often coexist clinically.

Laboratory investigations typically reveal a markedly increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), although this parameter may be normal in a small proportion at the time of presentation⁴. CRP is usually also elevated, and a normocytic anaemia is common. Temporal artery biopsy is recommended to aid diagnosis, and demonstrates a patchy granulomatous inflammation with intimal thickening, usually with the presence of multinucleate giant cells. However, the biopsy may be normal due to the patchy distribution of inflammation in affected cases. Abnormal areas are called «skip lesions», and may be surrounded by completely normal tissue, thus requiring careful, fine sectioning of the tissue samples in order to ensure that these areas are not overlooked. Age related changes to vessel walls may cause confusion, as may the effects of corticosteroids given prior to the biopsy, resulting in healing of the inflammation. Ideally, a biopsy should be taken within one week of initiating treatment with steroids⁵.

Corticosteroid Treatment In GCA

The traditional treatment of suspected GCA is with oral corticosteroids, which in most cases leads to remission of clinical symptoms. A daily regimen is recommended, and indeed alternate day steroid dosing seems ineffective in controlling disease symptoms⁶. High starting doses are recommended to establish optimum disease control. Kyle and Hazleman examined 35 patients with GCA, 20 of

*Senior House Officer in Medicine
Churchill Hospital, Oxford UK

**Consultant Rheumatologist and Senior Lecturer in Rheumatology, Nuffield Orthopaedic Centre and University of Oxford, Oxford UK

whom were treated with a high dose steroid regime (40mg for 4 weeks, reduced to 20mg by 2 months). The remaining 15 were randomly assigned to a lower dose regime (40mg for 5 days, reduced to 10mg by 2 months). The low dose regimen was associated with clinical relapse in 40% of cases (6/15), whereas the high dose regimen led to relapses in only 20% of cases (4/20)⁷. Although there have been suggestions that lower doses of corticosteroids may be sufficient for most cases of GCA⁸, it is common practice to initiate a high dose (40-60mg/day) of prednisolone⁹ for 2 to 4 weeks, followed by dose tapering. The optimum duration of therapy is debated but for most patients up to 2 years of treatment is advised¹⁰.

Pathological Mechanisms

The inflammation found in GCA penetrates all layers of the arterial wall, and the infiltrates consist predominantly of T-Cells and monocytes/macrophages, often arranged in granulomata. In about 50% of cases, multinucleate giant cells are formed, and these reside close to the disrupted internal elastic lamina¹¹. An antigen-driven immune response with the local production of specific pro-inflammatory cytokines has been postulated¹¹. CD4 T lymphocytes may be stimulated by antigen within the adventitia, where they accumulate, having gained access via the vasa vasorum. These T cells secrete IFN α , which regulates macrophage differentiation and cytokine production, and formation of giant cells. Macrophage secretion appears to have a geographical determination, such that those in the adventitia produce the pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6, and TNF- α , whereas those in the media produce metalloproteinase-2, and those in the intima secrete nitric oxide synthase-2¹¹. These latter products are responsible for the local destruction of the internal elastic lamina, by oxygen radical mediated tissue injury¹¹. This is balanced by intimal hyperplasia which represents a direct response to this tissue injury. Macrophages and giant cells at the media-intima border produce platelet-derived growth factor (PDGF)¹², and the formation of new vasa vasorum is characteristic in inflamed temporal arteries, as a response to vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion¹¹. These growth and angiogenic factors released by macrophages therefore regulate the process of intimal hyperplasia¹, which

may account for the ischaemic complications of GCA, via vessel occlusion.

The triggering antigen in GCA remains unclear, although an infective aetiology has been suggested on the basis of detection of *Chlamydia pneumonia* DNA in temporal artery specimens of 8 of 9 patients with GCA¹³. Parvovirus B19 has also been postulated as an infectious agent¹⁴. However these findings have not been replicated in a further study of 30 cases of suspected GCA, 12 confirmed on biopsy¹⁵.

Tissue cytokine expression varies between patients, and the patterns of expression broadly correlate to differing clinical phenotypes¹⁶. IFN- α in particular is raised disproportionately in patients with evidence of jaw claudication and visual loss¹⁶, and may be a potential future therapeutic target.

IL-6 deserves special mention, since plasma levels have been shown to reflect disease activity. In a study of 25 patients with biopsy-proven GCA, 92% of patients had elevated IL-6 levels at presentation, compared to only 76% with a raised ESR. Patients were treated with a predetermined tapering course of steroids, and ESR was normalised in 95.5% of cases post treatment, whereas, IL-6 levels normalised in only 45.5% of cases. During steroid tapering, 60% of patients developed recurrent disease. In 89% of these recurrences, IL-6 levels were increased, whereas the ESR was elevated in only 58% of cases. In addition, IL-6 remained elevated in 68% of patients considered clinically to be in remission¹⁷. It is possible that IL-6 may have additional beneficial effects in GCA, bearing in mind its ability to downregulate monokine production, notably IL-1 and TNF- α ¹⁶. Indeed, one study showed that lowered IL-6 mRNA levels were present in patients with ischaemic complications, such as visual loss and stroke, when compared to patients without such manifestations¹⁸, also suggesting a potentially protective role.

Finally, there is evidence that the strength of the initial inflammatory response may be useful in determining corticosteroid requirements in GCA. In a retrospective observational study of 75 patients with biopsy-proven GCA, Hernandez-Rodriguez et al grouped cases into those with strong inflammatory response, and those with a weak one, based on the presence of fever, weight loss, raised ESR and anaemia. Those patients with strong inflammatory responses had significantly higher circulating levels of both TNF- α and IL-6 than those with weak

Quadro 1. Summary of the Potential Pathogenetic Mechanisms Involved in Giant Cell Arteritis, Starting from the Migration of Immunocompetent Cells through the Adventitia Leading to Vessel Narrowing and Occlusion

Site	Adventitia	Media	Intima	Lumen
Cells	Macrophages, T cells (typically CD4+ predominance)	Macrophages; giant cells	Macrophages	
Mediators	IFN gamma TNF alpha IL6, IL1	Platelet derived growth factor; vascular endothelial growth factor	Nitric oxide synthase -2; Platelet derived growth factor; vascular endothelial growth factor	
Putative events	Invasion through vasa vasorum by T cells and macrophages (attracted by local antigen deposition?)	In situ production of cytokines and activation of immunocompetent cells; new vessel formation	Destruction and subsequent proliferation of intima as an attempt and new vessel formation	Narrowing, occlusion; ischaemic consequences

responses, and furthermore, this group of patients required a median of 62 weeks to reach maintenance doses of <10mg prednisolone per day, compared to 40 weeks in the group with weak responses. Disease flares were also more common in the strong response group¹⁹. In patients with strong inflammatory responses, raised circulating TNF- α levels are predictive of the need for longer duration steroid therapy²⁰. It seems therefore that as well as providing a marker of disease activity, IL-6 and TNF- α may be useful in predicting corticosteroid requirements in GCA, and could help to determine how refractory a case is likely to be to steroid treatment.

Table 1 summarises our current understanding of the immunopathogenesis of giant cell arteritis.

Corticosteroid-Resistant Giant Cell Arteritis

The relatively long term use of steroids, and the initial high doses required are associated with many potential adverse side-effects. Kyle and Hazleman showed that steroid related complications occurred in up to 36% of treated patients, and included fractures, peptic ulcer disease, development of diabetes, peripheral oedema, cataract formation, and infections. These side effects were significantly more common in patients treated with an initial high dose of prednisolone of more than 30mg per day, and in those in whom treatment was continued for many years at a dose of more than 5mg per day²¹.

Nesher et al showed that over a 15 year period, 58% of treated patients with GCA had serious steroid-related complications, most frequently in the over 75 age group, and in those treated with an initial dose of more than 40mg per day²². Proven et al observed adverse events in 86% of 120 patients treated with steroids for GCA, and in 58% of these cases, two or more adverse side-effects were noted²³. Although these data include patients treated prior to the widespread introduction of bone protection to avoid steroid-related osteoporosis, it is clear that given the high frequency of steroid-related adverse events, other less toxic treatment strategies are needed.

Corticosteroids do not completely suppress clinical or serological evidence of disease activity in GCA. Up to 60% of treated patients experience disease relapse on tapering of steroid dose¹⁷, and in addition, between 30 to 50% of patients have spontaneous relapses, independent of the steroid regimen used². Kyle and Hazleman found that 8 out of 18 patients with GCA, and 11 out of 17 patients with both GCA and PMR experienced at least one relapse at 2 months after steroid treatment. Further relapses were most common in the first year of treatment, and 54% occurred in association with reduction of the steroid dose²⁴. The authors noted that the greatest risk of relapse was amongst patients with both GCA and PMR. Andersson et al followed 90 patients with GCA for a period of 9-16 years after diagnosis. The clinical relapse rate was 47%, and 96% of these occurred within the first year

of treatment. 55% occurred on a daily prednisolone dose of 5mg or less. After 9 years, 15% of patients still required prednisolone treatment, suggesting a more chronic disease pattern in some patients mandating very long term steroid use²⁵. Hayreh and Zimmerman found that the median time to reach the lowest maintenance dose of prednisolone where the ESR and CRP stayed stable or went lower was 48.7 months²⁶. Persistent active vasculitis has been reported at post mortem in temporal and carotid artery specimens from a patient who had died from a non-arteritic myocardial infarction. The patient had been treated with corticosteroids for biopsy-proven GCA diagnosed 6 weeks earlier, and had clinical and laboratory evidence (normalised ESR) of disease suppression²⁷. This suggests that clinical symptoms and ESR are not enough to predict the duration of active arteritis, and the response to steroid therapy. It is widely accepted that the ESR can be normal in active GCA both at the time of diagnosis² and during relapses²⁸. As well as using IL-6 levels to monitor disease activity as discussed above, levels of anti-cardiolipin antibody have been shown to predict disease flares and relapses in patients with biopsy-proven GCA²⁹. With respect to identifying patients likely to experience more severe disease, who may need longer durations of steroid treatment, it has been shown that a reduced percentage of circulating CD8+ T cells, measured after six months of treatment is predictive of longer duration of corticosteroid treatment, greater cumulative doses of steroid treatment, and more frequent relapses compared to patients with levels in the normal range³⁰. The level of soluble IL-2 receptors remains elevated despite clinical disease remission³⁰. Reduced levels of von-Willebrand factor antigen are reported in some patients with GCA in long-lasting remission, suggesting that this marker may aid decisions with respect to withdrawal of steroid treatment³¹.

Complications of GCA include loss of vision, most frequently due to anterior ischaemic optic neuropathy, and vasculitic cerebrovascular accident, commonly affecting the vertebro-basilar circulation. In a retrospective study by Gonzalez-Gay et al of 239 patients with biopsy-proven GCA, visual involvement, including diplopia and transient visual loss was seen in 69 patients. Of these patients, 34 developed permanent visual loss, 8 of whom showed partial improvement with corticosteroid therapy. Transient visual loss was the best

predictor of permanent visual loss, but jaw claudication, normal liver enzyme levels and lack of constitutional symptoms were also indicators of risk³². Interestingly, the authors noted that the only predictor of treatment success was early initiation of therapy, although pulsed iv corticosteroids offered no additional benefit. In the same study, 8 patients developed stroke, 7 of whom were receiving steroid therapy³². Permanent visual loss and jaw claudication were predictors of stroke, supporting the notion that these ischaemic complications are consequences of luminal narrowing secondary to intimal hyperplasia. A further potential risk factor for permanent visual loss appears to be the presence of thrombocytosis, suggesting a role for platelet inhibitors^{33,34}. However, the absence of high ESR values and systemic manifestations may still be also associated with this complication³⁴. Hayreh et al examined 84 patients with biopsy-proven GCA and visual loss, 41 of whom were treated with intravenous, then oral steroids, 43 of whom received oral steroids only. Overall, improvement was demonstrated in only 4% of eyes with visual loss, and only when steroid therapy had been started within 3-4 days of the visual loss. There was no significant difference between the two treatment regimes, with visual improvement demonstrated in three of the 41 patients (7%) receiving initial intravenous steroid therapy compared to two of the 43 (5%) in the oral steroid group³⁵. The same authors have shown that only a minority of patients (4%) with visual loss treated with high dose steroids develop further visual deterioration, and this occurred within 5 days of treatment initiation²⁶. Although these data are non randomised and retrospective, there is a suggestion that early high dose steroids may influence further visual loss. In conclusion therefore, permanent loss of vision is a significant cause of morbidity in patients with GCA, which may be prevented but not usually ameliorated by early steroid therapy.

Management of Resistant Cases

In apparently resistant cases of GCA, it is important to review the accuracy of the diagnosis of GCA. Whilst lymphoproliferative disorders can mimic GCA clinically, other vasculitides such as polyarteritis nodosa and Wegeners granulomatosis may involve the temporal artery leading to vascu-

lar inflammation on biopsy¹⁰, and infections and occult malignancy may cause malaise and raised inflammatory markers. The use of alternative agents to treat GCA is of increasing clinical interest, given the side-effects of long-term corticosteroid use, the frequency of disease relapse, and the consequences of uncontrolled disease.

Pulse intravenous steroids

The use of an initial intravenous pulse of steroids in simple forms of GCA has been examined as a steroid-sparing strategy. In a study of 164 patients, patients were randomized to receive a 240mg iv pulse of methylprednisolone, followed by prednisolone at a dose of either 0.7mg/kg/day or 0.5mg/kg/day or simply prednisolone alone. No difference was found in terms of the time required for normalisation of CRP, the frequency of corticosteroid resistance (13.5% of cases), and corticosteroid related side-effects (39% of cases)³⁶. Despite the fact that Hayreh and Zimmerman found no additional benefit of intravenous over oral steroid therapy for preventing visual loss in GCA, the authors still recommend treating with one intravenous pulse (equivalent to one gram of prednisolone), followed by high dose steroids if a history of amaurosis fugax is present, if there is complete loss of vision in one eye, or if there are early signs of involvement in the second eye²⁶.

Cyclophosphamide

The use of cyclophosphamide for treating GCA is limited to case reports. De Vita et al describe 4 patients in whom pulsed intravenous cyclophosphamide was used to treat GCA. In three cases, two of whom had been treated with prior corticosteroids low dose weekly cyclophosphamide was used in addition to steroids (0.5g weekly for 3 weeks), in order to minimise cumulative steroid dose, in view of the existence of concomitant pathologies, such as osteoporosis and severe hypertension. In the fourth case, the disease had relapsed twice whilst on steroid treatment, and steroid induced side effects had developed, and so a higher dose of cyclophosphamide was administered (0.5g per day for 5 days, then 1g after 15 days). All four patients demonstrated good clinical and laboratory responses, and rapid steroid tapering

was possible. No significant adverse side-effects were noted in these patients³⁷. Clearly, further studies are needed to clarify the role of cyclophosphamide in treating GCA, especially given that the improvement in two of the patients described above may be attributable to the steroids that were given together with the cyclophosphamide.

Azathioprine

Azathioprine has been used as a steroid-sparing agent in the treatment of GCA³⁸. 31 patients with GCA, PMR or both, whose disease had been controlled on 5mg or more of prednisolone for a period of at least three months, were randomised to either azathioprine 50mg three times a day or placebo, and were followed up at 4 weekly intervals over a period of 52 weeks. 22 patients completed the study, but despite these small numbers which limit the trial, the steroid requirement in the azathioprine treated group was less than in the control group (1.9+/- 0.84mg vs 4.2+/- 0.58mg), but only at 52 weeks. 7 patients from the azathioprine group were withdrawn due to nausea, vomiting and diarrhoea, but none had biochemical or haematological disturbances³⁸. Despite the fact that this study suggests that azathioprine may have a role in patients who need high doses, or long durations of steroid therapy, the patient numbers are low, the reduction in steroid dose is small, and azathioprine was associated with the development of intolerable adverse effects.

Methotrexate

The most robust evidence for the role of methotrexate in controlling disease in GCA comes from two randomised, double-blind, placebo-controlled studies. Jover et al³⁹ studied 42 patients with biopsy-proven GCA, who had been initially treated with high dose prednisone 60mg/day, tapered to 40mg after one month, 20mg after 2 months, and thereafter by 2.5mg every 2 weeks, based on clinical disease activity. At the same time, 10mg of methotrexate or placebo was started on diagnosis, and maintained throughout the treatment period, and discontinued after 24 months of follow-up if clinical signs of disease activity were absent. The rate of disease relapse was lower in the methotrexate group (45% cf 84.2%), and interestingly, the re-

lapses in this group tended to be less severe compared to controls. Relapses also occurred later than in control cases, and at a lower dose of prednisone. Furthermore, the mean duration of steroid therapy was 29 weeks in the methotrexate group, as opposed to 94 weeks in controls, due to the improved disease control in this group. No difference was noted in the overall rate of occurrence of adverse events between the two groups, but three patients did experience adverse events whilst on methotrexate, which was subsequently stopped. These included pancytopenia, mucositis, and oral ulcers³⁹. The authors conclude that methotrexate represents an effective treatment for controlling disease activity, whilst providing a significant steroid-sparing effect.

The second study is a multicenter study, which enrolled 98 patients. Patients were all given 1mg/kg/day of prednisone, with a maximum dose of 60mg/day, tapered after one month, such that after 3 months the dose was 60mg on alternate days. Cases were randomised in addition to receive either 0.15mg/kg/week of methotrexate (this was increased to a maximum of 0.25mg/kg, or 15mg/week), or placebo, and therapy was continued until 12 months after the achievement of remission. 57.5% of those in the methotrexate group failed therapy after one year (as defined by 2 distinct disease relapses, or a relapse not ameliorated by increasing the prednisone dose), compared to 77.3% of the control group⁴⁰. This result did not reach statistical significance. In addition, there were no significant differences with regard to cumulative corticosteroid dose, or treatment toxicity.

The conflicting results of the two major trials may in part be due to the difference in tapering of corticosteroids, with a much more aggressive steroid tapering regimen in the second study. There were differences in definitions of disease relapse between the 2 trials, using recurrence of clinical symptoms³⁹, or the presence of clinical symptoms combined with a raised ESR⁴⁰ respectively. The length of follow up was more than one year in the Hoffman et al study, but 2 years in the Jover et al study. Although the first study suggests benefit from using methotrexate, it is important to note that despite reducing the steroid requirements in the experimental group, this was not enough to reduce the incidence of drug-related adverse events, which is an important outcome measure to consider. In conclusion, methotrexate may offer an adjunct to corticosteroid therapy in resistant cases of GCA,

but evidence so far is conflicting, and further studies are needed before clear recommendations are made.

Anti-TNF- α Agents

TNF- α , as discussed above, is released from activated macrophages in patients with GCA, and has been reported to correlate with the intensity of the initial systemic inflammatory response in patients with GCA¹⁹. Data for the use of anti-TNF- α agents in GCA is limited to a handful of published cases, but of great interest, since these agents may offer more rational therapy for corticosteroid-resistant cases. Treatment with both infliximab, a chimeric monoclonal antibody to TNF- α , and etanercept, a TNF- α receptor fusion protein, has been reported with encouraging results. Cantini et al report four cases of severe GCA, who had all relapsed on reduction of the steroid dose to 7.5-12.5mg per day, and who had also all experienced steroid-related adverse effects. All patients received 2 iv infusions of infliximab (3mg/kg administered over a two hour period) at weeks 0 and 2, and a further infusion at week 6 only if clinical remission had been achieved after the second dose. For the first two weeks of therapy, patients received 5mg prednisolone per day, and this was stopped if remission was shown after two infusions. In three out of the four cases, complete remission was achieved, both in terms of clinical symptoms, and ESR/CRP reduction. This persisted after the third infusion, and was still evident at 5 months follow up⁴¹. Significantly, no adverse effects to infliximab were noted. A further case resistant to large doses of corticosteroids alone, or in combination with either azathioprine or methotrexate, was treated with 5 infusions of infliximab (3mg/kg dosing) given at 0, 2, 6, 14, and 22 weeks in addition to prednisolone and methotrexate. Marked improvement was noted in symptoms and acute-phase markers⁴². Etanercept was effective in one case of an elderly male with GCA, resistant to high doses of steroids, who had developed a TIA associated with a raised ESR. Symptoms resolved and prednisolone was reduced to 5mg per day. Interestingly, when the patient failed to take etanercept as instructed, the disease relapsed, but re-induction of remission was possible on re-starting the etanercept along with an increase in the steroid dose⁴³. Clearly, despite the encouraging results suggested

in these reports, large randomized controlled trials are required to test the effectiveness of this promising strategy.

Aspirin

Aspirin may have a role in the management of GCA in preventing ischaemic complications. Acute visual loss and cerebrovascular accidents cause much morbidity in GCA, and may occur as a presenting feature of disease, or during disease relapses. Nesher et al retrospectively examined 175 cases of GCA, 36 of whom were already taking 100mg/day of aspirin for known ischaemic heart disease. The occurrence of cranial ischaemic complications at presentation, including CVA and visual loss was noted in 8% of aspirin-treated patients, and 29% of non-aspirin treated ones. This was despite the higher frequency of cardiovascular risk factors amongst the aspirin treated individuals. Treatment with high dose steroids was begun, and aspirin was started in an additional 41 cases by individual physicians for presumed beneficial effect. Despite steroid treatment, cranial ischaemic complications were still more common in those not taking aspirin, with an occurrence rate of 3% (aspirin treated) versus 13% (non-aspirin treated)⁴⁴. The authors conclude that despite possible confounding factors, including the likely use of statins in the patients with heart disease, the benefit of aspirin in decreasing the rate of cranial ischaemic complications in GCA is likely to be real. In addition to its well documented anti-platelet properties, Weyand et al⁴⁵ have shown that aspirin at a dose of 20-100mg/kg, especially in combination with steroids, suppresses IFN- α production in inflamed temporal arteries in a chimaeric mouse model of temporal arteritis. Aspirin may have a role as a steroid sparing agent in the treatment of GCA⁴⁵. Finally, the observations that thrombocytosis is a potential risk factor for visual loss, that anticardiolipin antibodies may predict disease flares, and the finding of elevated plasma homocysteine levels in patients with active GCA⁴⁶, suggest similarities between the mechanistic pathways of GCA and atherosclerosis.

Future Prospects

IL-1 α is known to be produced by adventitial

macrophages in GCA, and circulating levels are raised in patients with strong systemic inflammatory responses²⁰. Inhibition of IL-1 α may provide a potential therapeutic target. Mice who are deficient in the interleukin-1 receptor antagonist protein demonstrate transmural inflammation of the elastic arteries at sites of turbulent blood flow, that can be compared to GCA in humans. This appears to be dependent on the presence of an intact IL-1 receptor, suggesting that IL-1 itself mediates the disease process⁴⁷. Therefore, direct inhibition of IL-1 or use of IL-1 receptor antagonist may be of future interest in controlling resistant cases of GCA.

Circulating levels of IL-6 are raised in patients with GCA, and may reflect disease activity. IL-6 inhibition may offer another strategy to combat resistant cases. It has been shown in patients with rheumatoid arthritis that anti-IL6 receptor antibody therapy reduces production of VEGF⁴⁸, and given the role of the latter in the formation of new vasa vasorum, this therapy could be of use in GCA. Other potential therapeutic targets may include IFN α , particularly given its central role in regulating macrophage differentiation and cytokine production, and also considering that circulating levels correlate with cranial ischaemic complications.

Conclusion

Alternatives to corticosteroid therapy are warranted in the treatment of GCA. Corticosteroids used over prolonged periods and at high doses have well recognised adverse effects, and in view of this, rapid dose tapering is desirable. In addition, a significant proportion of patients treated with steroids will experience disease relapse. Ensuring good disease control and preventing relapses and is likely to reduce the occurrence of ischaemic complications, such as visual loss and stroke, which are the cause of much unwanted morbidity. Long term corticosteroid requirements may be predicted by monitoring plasma levels of IL-6 and TNF α , and could help to identify those who would benefit from corticosteroid-sparing therapy.

Although there is some evidence for the use of immunosuppressive agents such as Azathioprine and Methotrexate as steroid-sparing agents, further large scale, randomised trials are needed to resolve the conflicts in the current literature, before any firm recommendations can be made with res-

pect to their use in resistant cases.

The use of anti-TNF α agents, such as infliximab and etanercept, although confined to case reports, is interesting and encouraging, but randomised controlled trials are required, in order to confirm their likely benefit, before routine clinical use can be considered.

Finally, given the possibility of a shared common pathway between GCA and atherosclerosis, the administration of aspirin to prevent ischaemic complications should be considered. The use of cardioprotective agents, such as statins has not been addressed, but may be a strategy for future trials, given their known additional immunomodulatory effects.

References

- Weyand CM and Goronzy JJ. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505-515
- Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347:261-271
- Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased Incidence of Aortic Aneurysm and Dissection in Giant Cell (Temporal) Arteritis. *Ann Intern Med*, 1995;122:502-507
- Salvarani C and Hunder G. Giant Cell Arteritis with Low Erythrocyte Sedimentation Rate: Frequency of Occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001;45:140-145
- Allison M and Gallagher P. Temporal Artery Biopsy and Corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 1984;43:416-417
- Hunder GG, Sheps SG, Allen GL, Joyce JW. Daily and Alternate-Day Corticosteroid Regimens in Treatment of Giant Cell Arteritis. *Ann Intern Med* 1975; 82:613-618
- Kyle V and Hazleman BL. Treatment of Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. I. Steroid Regimens in the First Two Months. *Ann Rheum Dis* 1989;48:658-661
- Delecoeuillerie G, Joly P, Cohen de Lara A, Paolaggi JB. Polymyalgia Rheumatica and Temporal Arteritis: A Retrospective Analysis of Prognostic Features and Different Corticosteroid Regimens (11 year survey of 210 patients). *Ann Rheum Dis* 1988;47:733-739
- Levine S and Hellmann D. Giant Cell Arteritis. *Curr Opin Rheum* 2002;14:3-10
- Wilke W, and Hoffman G. Treatment of Corticosteroid-Resistant Giant Cell Arteritis. *Rheum Dis Clin North Amer* 1995; 21:59-71
- Weyand CM and Goronzy JJ. Arterial Wall Injury in Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:844-853
- Kaiser M, Weyand CM, Bjornsson J, Goronzy JJ. Platelet-Derived Growth Factor, Intimal Hyperplasia, and Ischaemic Complications in Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:623-633
- Wagner AD, Gerard HC, Freseman T, et al. Detection of Chlamydia Pneumonia in Giant Cell Vasculitis and Correlation with the Topographic Arrangement of Tissue-Infiltrating Dendritic Cells. *Arthritis Rheum* 2000;43:1543-1551
- Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TE, Hunder GG. The Role of Parvovirus B19 in the Pathogenesis of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1255-1258
- Helweg-Larsen J, Tarp B, Obel N, Baslund B. No Evidence of Parvovirus B19, Chlamydia Pneumonia, or Human Herpes Virus Infection in Temporal Artery Biopsies in Patients with Giant Cell Arteritis. *Rheumatology* 2002;41: 445-449
- Goronzy JJ and Weyand CM. Cytokines in Giant-Cell Arteritis. *Clev Clin J Med* 2002;69: Supplement II, 91-94
- Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1041-1048
- Hernandez-Rodriguez J, Segarra M, Vilardell C, et al. Elevated Production of Interleukin-6 is Associated with a Lower Incidence of Disease-Related Ischaemic Events in Patients with Giant-Cell Arteritis. *Circulation* 2003;107: 2428-2434
- Hernandez-Rodriguez J et al. A Strong Systemic Inflammatory Response is Associated with Higher Corticosteroid Requirements and Longer Duration of Therapy in Patients with Giant-Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:29-35
- Hernandez-Rodriguez J, Garcia-Martinez A, Casademont J, Filella X, Esteban MJ, Lopez-Soto A, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A, Grau JM, Cid MC. Tissue Production of Pro-Inflammatory Cytokines (IL-1 α , TNF- α , and IL-6) correlates with the intensity of the Systemic Inflammatory Response, and with Corticosteroid Requirements in Giant Cell Arteritis. *Rheumatology* 2004;43:294-301
- Kyle V and Hazleman B. Treatment of Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. II. Relation between Steroid Dose and Steroid Associated Side Effects. *Ann Rheum Dis* 1989;48:662-666
- Nesher G, Rubinow A, Sonnenblick M. Efficacy and Adverse Effects of Different Corticosteroid Dose Regimens in Temporal Arteritis: A Retrospective Study. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:303-306
- Proven A, Gabriel S E, Orces C, Michael O Fallon W, Hunder G G. Glucocorticoid Therapy in Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:703-708
- Kyle V and Hazleman B. The Clinical and Laboratory Course of Polymyalgia Rheumatica/Giant Cell Arteritis After the First Two Months of Treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:847-850
- Andersson R, Malmvall B E, Bengtsson B A. Long-Term Corticosteroid Treatment in Giant Cell Arteritis. *Acta Med Scand* 1986;220:465-469
- Hayreh S and Zimmerman B. Management of Giant Cell Arteritis. *Ophthalmologica* 2003;217:239-259
- Evans JM, Batts KP, Hunder GG. Persistent Giant Cell Arteritis Despite Corticosteroid Treatment. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1060-1061
- Kyle V, Cawston TE, Hazleman BL. Erythrocyte Sedimentation Rate and C Reactive Protein in the Assessment of Polymyalgia Rheumatica/Giant Cell Arteritis on Presentation and During Follow Up. *Ann Rheum Dis* 1989;48:667-671
- Liozon E, Roblot P, Paire D, et al. Anticardiolipin Antibody Levels Predict Flares and Relapses in Patients with Giant

- Cell (Temporal) Arteritis. A Longitudinal study of 58 biopsy-proven Cases. *Rheumatology* 2000;39:1089-1094
30. Salvarani C, Boiardi L, Macchioni P, et al. Role of Periphe-
ral CD8 Lymphocytes and Soluble IL-2 Receptor in Pre-
dicting the Duration of Corticosteroid Treatment in Poly-
myalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *Ann Rheum*
Dis 1995;54:640-644
 31. Cid MC, Monteagudo J, Oristrell J, Vilaseca J, Pallares L,
Cervera R, Font C, Font J, Ingelmo M, Urbano-Marquez A.
Von Willebrand Factor in the Outcome of Temporal Arteri-
tis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:927-930
 32. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, et al.
Permanent Visual Loss and Cerebrovascular Accidents in
Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1497-1504
 33. Liozon E, Herrmann F, Ly K, et al. Risk Factors for Visual
Loss in Giant Cell (Temporal) Arteritis: A Prospective
Study of 174 Patients. *Am J Med* 2001;111:211-217
 34. Pipitone N, Boiardi L, Salvarani C. Are Steroids Alone Suf-
ficient for the Treatment of Giant Cell Arteritis? *Best Practi*
Res Clin Rheumatol 2005;19:277-292
 35. Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. Visual Improve-
ment with Corticosteroid Therapy in Giant Cell Arteritis.
Report of a Large Study and Review of Literature. *Acta*
Ophthalmol Scand 2002;80:355-367
 36. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, et al. A Randomised, Mul-
ticenter, Controlled Trial Using Intravenous Pulses of Me-
thylprednisolone in the Initial Treatment of Simple Forms
of Giant Cell Arteritis: A One Year Follow up Study of 164
Patients. *J Rheumatol* 2000;27:1484-1491
 37. de Vita S, Tavoni A, Jeracitano G, Gemignani G, Dolcher
MP, Bombardieri S. Treatment of Giant Cell Arteritis with
Cyclophosphamide Pulses. *J Int Med* 1992;232:373-375
 38. De Silva M and Hazleman B. Azathioprine in Giant Cell
Arteritis/Polymyalgia Rheumatica: A Double-Blind Study.
Ann Rheum Dis 1986;45:136-138
 39. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Ba-
nares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined Treatment of
Giant-Cell Arteritis with Methotrexate and Prednisolone:
A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.
Ann Intern Med 2001;134:106-114
 40. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. International
Network for the Study of Systemic Vasculitides. A Multicen-
ter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial
of Adjuvant Methotrexate Treatment for Giant Cell Arteri-
tis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309-1318
 41. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Padula A, Olivieri I. Treat-
ment of Longstanding Active Giant Cell Arteritis with In-
fliximab: Report of Four Cases. *Arthritis Rheum* 2001;44:
2933-2935
 42. Airo P, Antonioli CM, Vianelli M, Toniati P. – Anti-Tumour
Necrosis Factor Treatment with Infliximab in a Case of
Giant Cell Arteritis Resistant to Steroid and Immunosup-
pressive Drugs. *Rheumatology* 2002;41:347-349
 43. Tan AL, Holdsworth J, Pease C, Emery P, McGonagle D.
Successful Treatment of Resistant Giant Cell Arteritis with
Etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 373-374
 44. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Son-
nenblick M. Low-Dose Aspirin and Prevention of Cranial
Ischaemic Complications in Giant Cell Arteritis. *Arthritis*
Rheum 2004;50:1332-1337
 45. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, Younge B, Goronzy JJ.
Therapeutic Effects of Acetylsalicylic Acid in Giant Cell Ar-
teritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:457-466
 46. Martinez-Taboada VM, Bartolome MJ, Fernandez-Gonza-
lez MD, et al. Homocysteine Levels in Polymyalgia Rheu-
matica and Giant Cell Arteritis: Influence of Corticosteroid
Therapy. *Rheumatology* 2003;42:1055-1061
 47. Shepherd J and Nicklin M. Elastic-Vessel Arteritis in Inter-
leukin-1 Receptor Antagonist-Deficient Mice Involves Ef-
fector Th1 Cells and Requires Interleukin-1 Receptor. *Cir-
culation* 2005;111:3135-3140
 48. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al. Anti-Interleukin-6
Receptor Antibody Therapy Reduces Vascular Endothelial
Growth Factor Production in Rheumatoid Arthritis. *Arthri-
tis Rheum* 2003;48:1521-1529

Address for correspondence

Dr Raashid Luqmani DM FRCP, FRCP(E)
Consultant Rheumatologist/Senior Lecturer
Rheumatology Department
Nuffield Orthopaedic Centre
Windmill Road, Headington
Oxford OX3 7LD
Tel: 01865 227310 / Fax: 01865 227938
E-mail: raashid.luqmani@noc.anglo.nhs.uk
raashid.luqmani@ndos.ox.ac.uk

ESTUDO PILOTO SOBRE A EFICÁCIA,
TOLERABILIDADE E SEGURANÇA
DA MESOTERAPIA NAS DOENÇAS
REUMÁTICAS ABARTICULARES

Graça Sequeira
Carla Macieira
Filipa Ramos
Fernando Saraiva
José Carlos Romeu
M.Viana de Queiroz

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

RESUMO

Objetivos: Avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança da mesoterapia nas doenças reumáticas abarticulares.

Métodos: Entre Novembro de 2002 e Janeiro de 2004, 42 doentes, com dor localizada de origem abarticular, foram incluídos num estudo aberto, que consistiu em 4 sessões de mesoterapia, com frequência semanal. Os doentes foram avaliados semanalmente e 3 meses depois da última sessão, através de escala visual analógica (EVA) e de escala de Likert da dor.

Resultados: Apenas 1 doente suspendeu o tratamento por reacção alérgica local autolimitada. A maioria dos doentes, 34 (82,9%) era do sexo feminino, com idade média de $53,6 \pm 13,6$ (20-80) anos.

A duração média dos sintomas era de $29,1 \pm 37,0$ (1-120) meses. Vinte e dois doentes (53,7%) apresentavam tendinite, 17 doentes (41,5%) raquialgias e 2 doentes (4,8%) bursite. O valor médio da EVA decresceu progressivamente ao longo das sessões, verificando-se em mais de metade dos doentes uma resposta positiva ao tratamento avaliada pela escala de Likert, desde a segunda semana do estudo. As reacções adversas mais comuns foram as equimoses locais, que surgiram em 17 sessões (10,1%) e a dor e tumefacção locais em 4 sessões (2,4%).

Conclusões: Este estudo sugere que a mesoterapia parece ser eficaz para situações dolorosas de origem abarticular, apresentando poucos efeitos adversos e de gravidade ligeira.

Palavras-Chave: Mesoterapia; Doenças Reumáticas Abarticulares; Síndromes Dolorosas dos Tecidos Moles.

ABSTRACT

Aims: To evaluate the efficacy and safety of mesotherapy in the treatment of abarticular rheumatic diseases.

Methods: Between November 2002 and January 2004, 42 patients with localized pain, of abarticular origin, were included in an open study, which consisted of 4 weekly sessions of mesotherapy. Patients were evaluated weekly and 3 months after the last session using a visual analogic scale (VAS) and a pain Likert scale.

Results: Only one patient suspended treatment because of a self-limited, localized allergic reaction. Almost all patients, 34 (82,9%) were female, with a mean age of $53,6 \pm 13,6$ (20-80) years. Mean disease duration was $29,1 \pm 37,0$ (1-120) months. Twenty-two patients (53,7%) had tendinitis, 17 patients (40,5%) had back pain and 2 patients (4,8%) had bursitis. Mean pain VAS decreased progressively during the sessions, with more than half of the patients having a positive response evaluated by the Likert scale, from the second week of study. The most common adverse events were local echymosis, which occurred in 17 sessions (10,1%) and local pain and oedema in 4 sessions (2,4%).

Conclusions: Mesotherapy seems to be an efficient therapeutic option for patients with localized pain of abarticular origin, with few and mild adverse events.

Keywords: Mesotherapy; Abarticular Rheumatic Diseases; Soft Tissue Pain Syndromes.

ESTUDO PILOTO SOBRE A EFICÁCIA, TOLERABILIDADE E SEGURANÇA DA MESOTERAPIA NAS DOENÇAS REUMÁTICAS ABARTICULARES

Graça Sequeira*, Carla Macieira**, Filipa Ramos*, Fernando Saraiva***, José Carlos Romeu***, M.Viana de Queiroz****

Introdução

A mesoterapia é um método de tratamento que consiste na administração intradérmica de determinados fármacos, isoladamente ou em combinação, em áreas previamente definidas, consoante a patologia a tratar¹. Aplicada à Reumatologia, visa o controlo de doenças ou síndromes dolorosas regionais, como as doenças reumáticas periarticulares (tendinites, bursites), raquialgias, dores posturais, osteoartrose, algoneurodistrofia, patologia traumática simples (contusões, roturas musculares, entorses) entre outras^{1,2,3}. As micro-injecções intradérmicas são realizadas por sessões, sendo cada tratamento constituído, em média, por 4 sessões, espaçadas por curtos intervalos de tempo, em geral de uma semana. Se ao fim das 4 sessões o doente não se encontra totalmente livre de sintomas, pode-se repetir o tratamento, realizando mais 4 sessões de mesoterapia. Apesar de não ser um método de tratamento recente, tem merecido nos últimos tempos uma grande aceitação por parte dos doentes, bem como por parte dos médicos, que encontram na mesoterapia um método alternativo para situações difíceis de tratar ou refractárias a outros tratamentos, como anti-inflamatórios não esteróides (AINE) orais ou infiltrações com corticosteróides nos locais dolorosos. No entanto, os estudos sobre esta técnica de tratamento são escassos, havendo relativamente poucos trabalhos publicados.

Com este estudo, procurou-se avaliar a eficácia da mesoterapia nas doenças reumáticas abarticulares e ampliar os conhecimentos sobre a sua tolerabilidade e segurança.

Material e métodos

Entre Novembro de 2002 e Janeiro de 2004 incluíram-se consecutivamente quarenta e dois doentes com dor localizada, de origem periarticular, num estudo aberto, prospectivo, que consistiu na avaliação de quatro sessões de mesoterapia, com frequência semanal. Este grupo de doentes constitui uma amostra por conveniência e foi referenciado pela Consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria. Todos os doentes deram o consentimento informado e tinham já realizado previamente tratamentos convencionais (fisiátrico e/ou farmacológico, infiltração local com corticosteróides, anti-inflamatório não-esteróide *per os* ou tópico, paracetamol, ou tramadol) sem resultado efectivo na resolução da dor, na opinião do doente. A duração média dos sintomas foi de 29,7±37,2 (1-120) meses.

Os doentes mantiveram a terapêutica farmacológica antálgica que efectuavam antes do início do estudo, tendo sido excluídos unicamente os doentes que tinham realizado infiltrações com corticosteróides até um mês antes de iniciar as sessões de mesoterapia.

Padronizaram-se 3 combinações fixas de substâncias químicas, consoante a patologia a tratar, utilizando fármacos seleccionados empiricamente, com base nos seus efeitos quando usados por outra via de administração, compatibilidade física ou química, miscibilidade e susceptibilidade de ocasionar reacções alérgicas: tendinite (lidocaína 1 ml, piroxicam 1 ml e pentoxifilina 1 ml), bursite (lidocaína 1,5 ml e piroxicam 1 ml) ou raquialgias (lidocaína 1 ml, piroxicam 1 ml, sulfato de glucosamina

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia, no Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

**Assistente Eventual de Reumatologia no Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

***Assistente Graduado de Reumatologia no Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

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

1 ml e tiocolquicosido 1 ml)⁴. A região ou ponto a tratar correspondeu ao foco doloroso projectado na pele e respectivas irradiações indicadas pelo doente ou investigadas semiologicamente.

Utilizou-se uma pistola eléctrica DHN3, com agulhas de 13 mm de comprimento e 0,3 mm de diâmetro.

As micro-injecções foram realizadas sempre em condições de rigorosa assépsia, desinfectando-se previamente a pele da área a tratar.

Os doentes foram avaliados semanalmente e 3 meses depois da última sessão, através de escala visual analógica (EVA) e de escala de Likert da dor. Em relação a esta última considerou-se resposta positiva quando o doente respondeu estar melhor, muito melhor ou sem dor e resposta negativa quando referia estar igual ou pior. O parâmetro de avaliação primária foi o valor da EVA da dor aos 3 meses.

Não foi definido um valor mínimo de EVA da dor como critério de inclusão.

Registaram-se, igualmente, os efeitos adversos de aparecimento imediato após cada sessão e os surtos entre as sessões de tratamento, para cada doente.

Para análise estatística dos dados utilizou-se o Teste T de Student para amostras emparelhadas, para comparação dos valores da EVA da dor, e o Teste Qui Quadrado de Pearson e o Teste Exacto de Fisher para comparação dos valores da escala de Likert da dor. Considerou-se estatisticamente significativo valores de $p < 0,05$.

Resultados

Dos 42 doentes que iniciaram o estudo, apenas um teve que suspender definitivamente o tratamento por toxidermia à mistura de piroxicam, lidocaina e pentoxifilina, após a segunda sessão de mesoterapia. Em relação aos dois doentes com bursite, por se tratar de um grupo muito pequeno, não se apresentam os seus resultados em separado. No entanto, foram incluídos na análise global da eficácia da terapêutica e dos efeitos adversos.

Dos 41 doentes que completaram o estudo, 34 (82,9%) eram do sexo feminino, com idade média de $53,6 \pm 13,6$ (20-80) anos.

Vinte e dois doentes (53,7%) apresentavam tendinite e 17 (41,5%) raquialgias.

As tendinites mais frequentes foram a tendinite do supra-espinhoso, em 7 doentes (31,8%), e em 4

doentes cada (18,2%), a tendinite da longa porção do bicipite e a tendinite da pata de ganso. A tendinite com ruptura parcial da coifa dos rotadores constituiu a forma de apresentação clínica em 3 doentes (13,6%). Avaliaram-se ainda casos isolados (4,5% cada) de: tendinite do subescapular, tendinite calcificante do supraespinhoso, epitrocleíte e tendinite do médio glúteo.

As raquialgias mais comuns foram as cervicalgias, que existiam em 7 doentes (41,2%), seguidas pelas lombalgias, referidas por 6 doentes (35,3%) e depois as dorsalgias presentes em 4 doentes (23,5%).

No início do estudo, ou seja, antes da primeira sessão de mesoterapia, 17 doentes (41,5%) caracterizaram a sua dor como intensa, 15 (36,6%) como moderada, 5 (12,2%) como muito intensa e 4 (9,8%) como ligeira.

O valor médio da EVA da dor antes da primeira sessão de mesoterapia (*baseline*) foi de $46,8 \pm 24,8$ (2-92) mm, tendo havido uma diminuição estatisticamente significativa a partir da terceira semana, que se manteve até ao final do estudo (Quadro 1).

Em relação à escala de Likert da dor, obtiveram-se 61,0% de respostas positivas às duas semanas de tratamento, sendo que a taxa de resposta manteve-se sem sofrer variação estatisticamente significativa ao longo do período de observação (Quadro 2).

No subgrupo dos doentes com tendinite, antes da primeira sessão de mesoterapia, 11 doentes (50%) caracterizaram a sua dor como intensa, 8 (36,4%) como moderada, 2 (9,1%) como ligeira e 1 (4,5%) como muito intensa.

O valor médio da EVA da dor antes da primeira sessão de mesoterapia foi de $42,6 \pm 22,6$ (3-81) mm. Este valor decresceu progressivamente ao longo das sessões, sendo esta diminuição estatística-

Quadro 1. Valores da EVA da dor dos doentes seleccionados para avaliação da eficácia da mesoterapia (N=41)

	EVA da dor (mm)	p
Inicial	$46,8 \pm 24,8$ (2-92)	
2ª semana	$41,6 \pm 26,1$ (2-96)	0,150
3ª semana	$36,2 \pm 22,4$ (0-91)	0,003
4ª semana	$30,0 \pm 21,1$ (2-91)	<0,001
3 meses	$36,0 \pm 21,6$ (5-81)	0,012

EVA: Escala visual analógica = média $\pm$ desvio-padrão (mínimo-máximo)

Quadro 2. Valores da Escala de Likert da dor dos doentes seleccionados para avaliação da eficácia da mesoterapia (N=41)

	Sem dor	Muito melhor	Melhor	Na mesma	Pior
2ª semana	2 (4,9%)	0	23 (56,1%)	12 (29,2%)	4 (9,8%)
3ª semana	1 (2,4%)	2 (4,9%)	26 (63,4%)	7 (17,1%)	5 (12,2%)
4ª semana	1 (2,4%)	2 (4,9%)	26 (63,4%)	9 (22,0%)	3 (7,3%)
3 meses	0	7 (17,1%)	16 (39,0%)	17 (41,5%)	1 (2,4%)

mente significativa na quarta semana. Passados 3 meses da última sessão, este valor situava-se em $40,3 \pm 22,2$ (5-64) mm, não apresentando diferença estatisticamente significativa relativamente ao *baseline* (Quadro 3). Em relação à escala de Likert, obtiveram-se 68,2% de respostas positivas às duas

Quadro 3. Valores da EVA da dor dos doentes com tendinite (N=22)

	EVA da dor (mm)	p
Inicial	$42,6 \pm 22,6$ (3-81)	
2ª semana	$37,5 \pm 24,3$ (7-96)	0,383
3ª semana	$35,2 \pm 18,6$ (0-73)	0,107
4ª semana	$27,4 \pm 14,2$ (2-55)	0,004
3 meses	$40,3 \pm 22,2$ (5-64)	0,705

EVA: Escala visual analógica = média $\pm$ desvio-padrão (mínimo-máximo).

Quadro 4. Valores da Escala de Likert da dor dos doentes com tendinite (N=22)

	Sem dor	Muito melhor	Melhor	Na mesma	Pior
2ª semana	1 (4,5%)	0	14 (63,6%)	5 (22,7%)	2 (9,1%)
3ª semana	1 (4,5%)	0	14 (63,6%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)
4ª semana	1 (4,5%)	0	13 (59,1%)	6 (27,3%)	2 (9,1%)
3 meses	0	4 (18,2%)	8 (36,4%)	10 (45,5%)	0

Quadro 5. Valores da EVA da dor dos doentes com raquialgias (N=17)

	EVA da dor (mm)	p
Inicial	$51,0 \pm 27,6$ (2-92)	
2ª semana	$46,1 \pm 28,8$ (2-93)	0,297
3ª semana	$36,5 \pm 27,2$ (6-91)	0,02
4ª semana	$30,7 \pm 26,6$ (6-91)	<0,01
3 meses	$28,6 \pm 29,7$ (8-81)	<0,01

EVA: Escala visual analógica = média $\pm$ desvio-padrão (mínimo-máximo)

semanas de tratamento, mantendo-se a taxa de resposta sem variação estatisticamente significativa ao longo do período de observação (Quadro 4).

No subgrupo dos doentes com raquialgias, imediatamente antes da primeira ses-

são de mesoterapia, 7 doentes (41,2%) caracterizaram a sua dor como moderada, 5 (29,4%) como intensa, 3 (17,6%) como muito intensa e 2 (11,8%) como ligeira.

O valor médio da EVA da dor inicial foi de $51 \pm 27,6$ (2-92) mm, tendo diminuído ao longo do tratamento, havendo uma variação estatisticamente significativa a partir da terceira semana, que se manteve até ao final da observação (Quadro 5). Na escala de Likert registaram-se 52,9% de respostas positivas, à segunda semana de tratamento. Nestes doentes houve um aumento da taxa de resposta estatisticamente significativo na terceira e quarta semanas, com redução para o nível da segunda semana aos 3 meses (Quadro 6).

O número de doentes com reacções adversas foi de 23 (54,8%). Quanto à incidência por sexos, 20 das 34 mulheres (58,8%) e 3 dos 8 homens (37,5%) tiveram reacções adversas.

Os efeitos adversos registados foram, por ordem decrescente de frequência, equimoses, hematomas de pequenas dimensões, reacção inflamatória local, reacção vagal, parestesias nos membros inferiores, disestesia no território do ner-

vo cubital, síndrome vertiginoso e toxidermia à mistura de lidocaina, pentoxifilina e piroxicam (Quadro 7). Nenhuma das reacções adversas registadas deixou sequelas, regredindo antes da sessão seguinte ou no final do tratamento.

Apenas num doente ocorreu sempre uma reacção adversa após cada sessão, consistindo em equimoses em 3 sessões e reacção inflamatória local noutra sessão.

Dois doentes tiveram 2 reacções adversas diferentes após uma sessão (hematoma e reacção in-

Quadro 6. Valores da Escala de Likert da dor dos doentes com raquialgias (N=17)

	Sem dor	Muito melhor	Melhor	Na mesma	Pior
2ª semana	1 (5,9%)	0	8 (47,0%)	6 (35,3%)	2 (11,8%)
3ª semana	0	2 (11,8%)	11 (64,7%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)
4ª semana	0	2 (11,8%)	12 (70,6%)	3 (17,6%)	0
3 meses	0	3 (17,6%)	7 (41,2%)	7 (41,2%)	0

Quadro 7. Efeitos adversos dos doentes submetidos a mesoterapia

Efeitos adversos	Sessões N=166	Doentes N=42
Equimoses	17 (10,1%)	11 (26,2%)
Hematomas pequenos	4 (2,4%)	4 (9,4%)
Reacção inflamatória local	4 (2,4%)	2 (4,8%)
Reacção vagal	2 (1,2%)	2 (4,8%)
Parestesias nos membros inferiores	1 (0,6%)	1 (2,4%)
Disestesia no território N. cubital	1 (0,6%)	1 (2,4%)
Síndrome vertiginoso	1 (0,6%)	1 (2,4%)
Toxidermia	1 (0,6%)	1 (2,4%)

flamatória local num caso e reacção vagal e reacção inflamatória no outro) e 4 doentes tiveram efeitos adversos em 2 sessões diferentes.

O número de efeitos adversos registados em função dos fármacos utilizados, e por conseguinte em função da patologia tratada, foi de um nas 8 sessões dos doentes tratados por bursite (12,5%), 11 nas 68 sessões dos doentes tratados por raquialgias (16,2%) e 19 nas 90 sessões dos doentes tratados por tendinite (21,1%).

Discussão

A mesoterapia é uma nova arma terapêutica ao dispor do Reumatologista. O seu mecanismo de acção ainda não está bem estabelecido e a sua eficácia não está claramente comprovada. Na experiência de alguns autores, a mesoterapia constitui, no entanto, um método terapêutico a considerar em situações dolorosas de origem abarticlar^{1,2}. Este estudo, embora com limitações, vem apoiar esta ideia.

Nos doentes seleccionados neste ensaio para avaliação da eficácia da mesoterapia houve uma resposta imediata ao tratamento muito satisfatória, que se manteve ao longo de todo o período de observação, com diminuição dos valores da

EVA da dor. Também em relação à avaliação pela escala de Likert, mais de metade dos doentes indicou uma resposta positiva à mesoterapia, desde a segunda semana do estudo.

Nos doentes com tendinite houve resposta favorável ao tratamento com diminuição dos valores da EVA da dor ao longo das várias sessões de mesoterapia, indicando a maioria dos doentes sentir-se melhor. Passados 3 meses, apesar do valor médio da EVA da dor ser similar ao inicial, cerca de metade dos doentes referia sentir-se melhor ou muito melhor relativamente à situação dolorosa inicial.

Em relação aos doentes com raquialgias, a mesoterapia originou igualmente alívio da dor, havendo uma diminuição mais marcada e duradoura dos valores da EVA da dor, por comparação com os doentes tratados por tendinite. O número de doentes que referiu estar melhor ou muito melhor com o tratamento foi muito elevado (14 contra 3 que indicavam ter igual intensidade de dor) no final das sessões de mesoterapia. Ao fim de 3 meses, era menor, embora ainda constituísse mais de metade dos doentes (10 contra 7).

De referir que, em nenhuma das entidades clínicas tratadas, ocorreu remissão completa da dor, afirmando os doentes sentirem-se melhor do que antes do tratamento, embora ainda com alguma dor residual. No entanto, é preciso notar que se tratam de situações dolorosas arrastadas, com uma média de duração dos sintomas bastante elevada (cerca de 2,5 anos), refractárias a outros tratamentos, como infiltrações locais com corticosteróides e AINE's orais.

A mesoterapia, embora seja um método invasivo, parece originar poucos efeitos adversos e de gravidade ligeira. No entanto, por comportar um número elevado de sessões, a percentagem de doentes que ao longo das mesmas tiveram algum efeito adverso é relativamente elevada (54,7%).

Só uma intercorrência, o episódio de toxider-

mia ocorrida num doente, obrigou à suspensão definitiva da terapêutica.

No nosso grupo de doentes não surgiu qualquer processo inflamatório grave ou fenómeno infeccioso, localizado ou à distância.

Na revisão efectuada, encontramos descritos vários casos de infecções cutâneas por micobactérias (*Mycobacterium fortuitum* 3 casos⁵, *Mycobacterium bovis* 3 casos^{6,7}, *Mycobacterium chelonae* 1 caso⁸), de curso arrastado e de difícil resolução e manuseamento terapêutico.

Está também descrito um caso de Psoríase⁹, e outro de erupção liquenoide¹⁰ após mesoterapia, sendo potencialmente possíveis outras complicações sistémicas derivadas do procedimento, bem como da natureza dos fármacos utilizados¹¹. Recentemente foi descrita a necrose da gordura subcutânea como complicação da mesoterapia^{12,13}.

Estes casos descritos na literatura de intercorrências graves atribuídas à mesoterapia, fazem salientar dois pontos: 1) são necessárias rigorosas medidas de assépsia na realização da técnica; 2) apesar de ser uma técnica aparentemente inofensiva, pode desencadear reacções adversas graves, com destaque para as infecções cutâneas por micobactérias, obrigando, por isso, a uma selecção criteriosa dos doentes.

Os estudos realizados até à data não permitiram ainda estabelecer com exactidão a eficácia da mesoterapia, não havendo referência na literatura a ensaios aleatorizados e controlados sobre esta técnica. Seria importante efectuar um estudo com estas características, controlado, por exemplo, contra AINE tópico, injeção de soro fisiológico ou injeção sem produto, que englobasse um número mais elevado de doentes, com o objectivo de avaliar a eficácia do tratamento utilizando critérios mais objectivos, com um período de observação mais longo, e considerando factores de difícil análise como a antiguidade da lesão, a intensidade da dor, as diferentes misturas farmacológicas usadas e o efeito placebo que está associado à própria punção com a agulha.

Bibliografia

1. Rosa A. Terapêuticas locais (Mesoterapia). In: Queiroz MV. Reumatologia – Clínica e Terapêutica das Doenças Reumáticas 1. Lisboa: Lidel, 2002;442-443.
2. Guazzetti R, Iotti E, Marinoni E. Mesotherapy with naproxin sodium in musculoskeletal diseases. Riv Eur Sci Med Farmacol 1998;10:539-542.
3. De Ridder A, Driessens M, De Bruyne J, et al. Mesotherapy in abarticular rheumatism. Acta Belg

Med Phys 1998;12:91-93.

4. Vera-Cruz C, Seixo I, Prates L, Mendonça R. A mesoterapia na lesão muscular e fibrose pós-rotura muscular. Revista da A.P.M. 2000;120-125.
5. Nagore E, Ramos P, Botella-Estrada R, Ramos-Niguez JA, Sanmartin O, Castejón P. Cutaneous infection with *Mycobacterium fortuitum* after localized microinjections (mesotherapy) treated successfully with a triple drug regimen. Acta Derm Venereol 2001;81:291-293.
6. Marco-Bonet J, Beylot-Barry M, Texier-Maugein J, et al. *Mycobacterium bovis* BCG cutaneous infections following mesotherapy: 2 cases. Ann Dermatol Venereol 2002;129:728-731.
7. Paul C, Burguiere AM, Vincent V, Susbielle P, Bonvalet D, Dubertret L. BCG-induced mycobacterium infection induced by alternative medicine. Ann Dermatol Venereol 1997;124:710-712.
8. Bonafe JL, Grigorieff-Larrue N, Bauriaud R. Atypical cutaneous mycobacterium diseases. Results of a national survey. Ann Dermatol Venereol 1992;119:463-470.
9. Rosina P, Chiericato C, Miccolis D, D'Onghia FS. Psoriasis and side-effects of mesotherapy. Int J Dermatol 2001;40:581-583.
10. Grojean ME, Vaillant L. Lichenoid eruption caused by mesotherapy. Ann Med Interne (Paris) 1995;146:365-366.
11. Urbani CE. Urticarial reaction to ethylenediamine in aminophylline following mesotherapy. Contact Dermatitis 1994;31:198-199.
12. Lee DP, Chang SE. Subcutaneous nodules showing fat necrosis owing to mesotherapy. Dermatol Surg 2005;31:250-251
13. Rose PT, Morgan M. histological changes associated with mesotherapy for fat dissolution. J Cosmet Laser Ther 2005;7:17-19

Endereço para correspondência:

Graça Sequeira
Praceta Gil Vicente nº2, 6 Dto
2790-080 Carnaxide
Telef: 214 172 295/ 962 759 084
E-mail: graca.sequeira@clix.pt

CONSENSOS PARA A UTILIZAÇÃO
DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA
ARTRITE REUMATÓIDE - ACTUALIZAÇÃO
DE DEZEMBRO DE 2005

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

RESUMO

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

Palavras-Chave: Terapêutica Biológica; Terapêutica Anti-TNF- α ; Artrite Reumatóide; Portugal.

ABSTRACT

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

Key-Words: Biological Therapies; Anti-TNF- α Treatment; Rheumatoid Arthritis; Portugal.

CONSENSOS PARA A UTILIZAÇÃO DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATÓIDE - ACTUALIZAÇÃO DE DEZEMBRO DE 2005

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

Em 2003, o Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) publicou na Acta Reumatológica Portuguesa (ARP) a primeira versão dos Consensos para a utilização de terapêutica biológica na artrite reumatóide (AR). Com a publicação de novos dados sobre estes fármacos e a maior experiência na sua utilização impunha-se a revisão desses consensos. Neste número da ARP publica-se a actualização de Dezembro de 2005 destes consensos.

O seguimento dos doentes com AR em Portugal é feito de acordo com um modelo de seguimento aceite a nível nacional por todos os especialistas em Reumatologia.

O modelo de seguimento baseia-se na utilização sistemática de uma ficha de seguimento do doente com AR que inclui um conjunto de variáveis que foi aprovado e validado pelo GEAR e por todos os Directores de Serviço do país e que segue em linhas gerais um modelo publicado (PMAR)¹.

Os critérios utilizados nestes consensos são baseados na utilização padronizada de instrumentos de avaliação validados: o *disease activity score 28* (DAS 28)^{2,3}, o *health assessment questionnaire* (HAQ)⁴ e a avaliação radiológica pelo *score* de Sharp modificado por van der Heijde⁵. Embora estas recomendações contenham muitos conceitos originais a sua estruturação geral segue a linha de outras recomendações internacionais⁶.

Consensos para utilização de terapêuticas biológicas nos doentes com AR

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

Os consensos têm como objectivos:

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

AR (infliximab e anakinra em associação ao metotrexato (MTX) e adalimumab e etanercept em associação ao MTX ou em monoterapia) evitando o seu uso fora das circunstâncias em que demonstraram eficácia e boa relação custo-efectividade.

Seleção de doentes para acesso a terapêuticas biológicas em Portugal

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

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

Em todos os doentes seleccionados para iniciar terapêutica biológica deve ser sempre preenchida a ficha de seguimento do doente com AR.

Esta ficha de seguimento é também o instrumento de avaliação que será usado na monitorização da eficácia terapêutica dos fármacos biológicos e servirá de suporte para a manutenção da base de dados da SPR dos doentes com AR sob terapêutica biológica.

Consensos GEAR/SPR (revistos em Dezembro 2005)

Crítérios para início de DMARD biológicos

1. Doente que pode fazer MTX, pode ser candidato a terapêutica biológica se ocorrer falência do MTX em dose mínima de 20 mg/semana (por via

oral ou parentérica), pelo menos 3 meses em dose estável. Nestas circunstâncias poderá fazer uma terapêutica biológica que exija ou não MTX em simultâneo.

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

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

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

1. Primeira decisão aos 3 meses após início da terapêutica biológica:

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

2. Decisões subsequentes, depois de 6 meses de terapêutica biológica:

- se DAS inicial $\leq 5,1$, mantém-se em terapêutica se:
- DAS $\leq 2,6$
ou
- $2,6 < \text{DAS} \leq 3,2$ em duas avaliações sucessivas e
HAQ não piora significativamente 6/6 meses
ou
variação RX não significativa em 12/12 meses
- se DAS inicial $> 5,1$, mantém-se em terapêutica se:
- DAS ≤ 4 persistentemente

Actuação se «não respondedor» a um agente biológico

Se o doente não responder a um primeiro agente biológico deve-se proceder à troca («switch») para outro agente biológico. No caso do doente não responder a um segundo agente biológico aprovado como primeira linha poderá ponderar-se a utilização do rituximab. Estas opções terão que ser baseadas na opinião do Reumatologista assistente.

Contraindicações «absolutas»

- Infecção activa e vacinas vivas
- História recente ($<10A$) de neoplasia (excepção basalioma)
- Gravidez conhecida ou previsível
- Insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV NYHA)
- Antecedentes de doença desmielinizante

Rastreio de tuberculose antes de iniciar terapêutica biológica*

1. Radiografia do tórax relatado por radiologista: se lesão suspeita avaliação do doente por infecciologista/pneumologista com experiência em tuberculose

2. Se antecedentes de tuberculose: avaliação do doente por infecciologista/pneumologista com experiência em tuberculose.

3. Intradermo-reacção (IDR) realizado em centro experiente e padronizado.

- IDR <5 mm $\Rightarrow$ Repetir o teste dentro de 2 semanas. Se novo teste inferior a 5mm não é necessária nenhuma atitude. Se o teste for superior a 5mm seguir os procedimentos a seguir indicados.
- IDR ≥ 5 mm $\Rightarrow$ Isoniazida (INZ) 300mg/dia e piridoxina durante 9 meses, iniciando-se a terapêutica biológica pelo menos 1 mês após o início da INZ
- IDR ≥ 20 mm ou flictena $\Rightarrow$ procurar outras localizações de tuberculose e referenciar a consulta infecciologista/pneumologista com experiência em tuberculose.

*Em processo de revisão pela SPR, será publicado brevemente um parecer sobre esta questão.

Gravidez

1. se gravidez antes de iniciar biológico $\Rightarrow$ não iniciar
2. se início de gravidez sob biológico $\Rightarrow$ interromper biológico

Critérios de suspensão temporária/adiar início

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

Referências

1. Fonseca JE, Canhão H, Reis P, Jesus H, Pereira da Silva JA, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide. Jornal CIAR 2001; 11: 113-118.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the as-

assessment of rheumatoid arthritis activity. Arthritis Rheum 1995; 38: 38-43.

3. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39:34-40.
4. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980; 23: 137-145.
5. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. J Rheumatol 2000; 27: 261-263.
6. D E Furst, F C Breedveld, J R Kalden, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the

treatment of rheumatic diseases, 2004. Annals of the Rheumatic Diseases 2004;63:ii2-ii12.

7. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. Health and Quality of Life Outcomes 2003, 1:20-26.
8. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Bors M. Minimal clinically important difference in radiological progression of joint damage over 1 year in rheumatoid arthritis: preliminary results of a validation study with clinical experts. J Rheumatol 2001;28:904-910.

Endereço para correspondência:

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

Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Conheça

Participe

Influencie

Os Caminhos da Reumatologia Portuguesa
em

www.spreumatologia.pt

PROTOCOLO DE ACTUAÇÃO
EM CASO DE REACÇÃO
À INFUSÃO DE INFLIXIMAB

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide
da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

RESUMO

O Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia apresenta um protocolo de actuação nas reacções à infusão de infliximab de acordo com a gravidade e a ocorrência temporal destas. São também propostas normas de procedimento para a prevenção de reacções subsequentes.

Palavras-Chave: Infliximab; Reacção à infusão; Profilaxia; Tratamento

ABSTRACT

The Rheumatoid Arthritis Study Group of the Portuguese Society of Rheumatology presents a treatment protocol for infliximab infusion-related reactions based on the severity and temporal occurrence of the reaction. Prophylaxis procedures for subsequent infusion reactions are also suggested.

Keywords: Infliximab; Infusion related reactions; Prophylaxis; Treatment.

PROTOCOLO DE ACTUAÇÃO EM CASO DE REACÇÃO À INFUSÃO DE INFliximab

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Introdução

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico antagonista do TNF- α aprovado para o tratamento da Artrite Reumatóide, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriática e Doença de Crohn refractárias à terapêutica convencional. Trata-se de um fármaco eficaz, seguro e geralmente bem tole-

rado, quando administrado nas doses e concentrações recomendadas. No entanto, à semelhança do que sucede com outros produtos biológicos, podem ocorrer reacções à infusão.

Nos doentes com Artrite Reumatóide, os efeitos adversos relacionados com a infusão de infliximab são em regra ligeiros e podem ser tratados ou prevenidos eficazmente. Na prática clínica ocorrem

Quadro 1. Protocolo de Actuação na Reacção à Infusão de Infliximab

Tipo de reacção	Tratamento
Ligeira	Reduzir a velocidade de perfusão para 10 ml/h Antihistamínico EV* Paracetamol 500 mg oral Monitorizar sinais vitais de 10/10 min Esperar 20 min Aumentar velocidade de perfusão de 15 em 15 min se tolerar: 20 ml/h; 40 ml/h; 80 ml/h; 100 ml/h até terminar
Moderada	Parar perfusão Antihistamínico EV*. Se necessário Hidrocortisona 100 mg EV Paracetamol 500 mg oral Broncodilatadores inalados (2 inalações com Salbutamol inalador ou nebulização com aerossol constituído por Salbutamol 0,5ml, Brometo de Ipratrópio 2ml e soro fisiológico 2ml ou Combivent®) Monitorizar sinais vitais de 5/5 min até normalização Esperar 20 min Retomar perfusão e aumentar velocidade de 15 em 15 min se tolerar: 20 ml/h ; 40 ml/h ; 80 ml/h até terminar
Grave	Parar perfusão Soro fisiológico 500-1.000 ml/h Assegurar via aérea; O ₂ Adrenalina 0,3 a 0,5 ml IM (ampolas a 1mg/ml); Pode repetir 3x de 5/5 min Hidrocortisona 100 mg EV Se necessário adicionar metilprednisolona 40-80 mg EV Monitorizar sinais vitais de 2/2 min até normalização
Reacção tardia	Instruir o doente para tomar anti-histamínico oral** e paracetamol durante 3 dias Prednisolona oral se sintomas intensos

*Antihistamínico EV: clemastina 2 mg, 1 fórmula em 100 ml de soro fisiológico a correr em 20 minutos. Em alternativa Hidroxizina 100 mg IM.

**Antihistamínico oral: cetirizina 10 mg; levocetirizina 5 mg; loratidina 10 mg, clemastina 1 mg; hidroxizina 25 mg (de 8/8 h).

reações adversas em 0,7–8,8% das infusões, mas menos de 3% dos doentes suspende o tratamento devido a essas reações^{1,2,3}.

As reações à infusão podem ser **imediatas**, isto é, se ocorrerem durante a infusão ou nas duas horas imediatas, ou **tardias**, surgindo tipicamente entre o 2º e o 14º dias após a administração deste fármaco.

Na maioria dos casos trata-se de reações **ligeiras** (cefaleias, *flushing*, diaforese, tonturas, prurido, náusea) ou **moderadas** (febre, urticária, palpitações, dor torácica, hipo ou hipertensão, com variação da pressão arterial sistólica entre 20-40 mmHg, vômitos, dispneia). Em menos de 1% dos casos, as reações são **graves** (hipo ou hipertensão, com variação da pressão arterial sistólica >40 mmHg, febre alta com calafrio, dispneia com pieira, estridor)^{1,3,4}.

As reações tardias são raras e caracterizam-se pelo aparecimento de cefaleias, mialgias, artralgias, urticária, *rash* inespecífico, edema da face,

dos lábios ou das extremidades.

É desejável que todos os locais onde se administra infliximab, particularmente os Hospitais de Dia de Reumatologia, disponham de meios e de normas de actuação no caso de ocorrerem reações adversas à infusão.

As recomendações aqui apresentadas baseiam-se em algoritmos empíricos de tratamento e profilaxia das reações à infusão, desenvolvidos por centros com grande experiência na utilização de infliximab^{3,5}.

Tratamento de reações imediatas e tardias (Quadro 1)

As reações imediatas ligeiras controlam-se com a redução da velocidade ou suspensão temporária da perfusão e terapêutica sintomática (antipirético, anti-histamínico, antiemético, elevação dos membros inferiores do doente). O tratamento de

Quadro 2. Profilaxia de Reacção Subsequente de Acordo com a Gravidade da Reacção Prévia

Tipo de reacção	Tratamento
Ligeira	Antihistamínico EV* 1/2 hora antes da infusão Paracetamol 500 mg oral 1/2 hora antes da infusão Administrar dose teste a 10 ml/h durante 15 min Se tolerar, aumentar velocidade de perfusão de 15 em 15 min: 20 ml/h; 40 ml/h; 80 ml/h; 100 ml/h; 125 ml/h até terminar
Moderada	Antihistamínico EV* 1/2 hora antes da infusão Paracetamol 500 mg oral 1/2 hora antes da infusão Hidrocortisona 100 mg EV ou metilprednisolona 40-80 mg EV 20 min antes Administrar dose teste a 10 ml/h durante 15 min Se tolerar, aumentar velocidade de perfusão de 15 em 15 min: 20 ml/h; 40 ml/h; 80 ml/h; 100 ml/h ; 125 ml/h até terminar
Grave	! Equacionar relação risco/benefício e ponderar outras alternativas terapêuticas. No caso deste tipo de reações aconselha-se a troca para outro fármaco antagonista do TNFα, sendo que as primeiras administrações deverão decorrer no Hospital de Dia. Antihistamínico EV* 1/2 hora antes da infusão Administrar prednisona 3× 50 mg oral nas 12 h prévias§ ou hidrocortisona 100 mg EV ou metilprednisolona 40-80 mg EV 20 min antes Administrar dose teste a 10 ml/h durante 15 min Se tolerar, aumentar velocidade de perfusão de 15 em 15 min: 20 ml/h; 40 ml/h, 80 ml/h, 100 ml/h até terminar
Reacção tardia	Instruir o doente para tomar anti-histamínico oral** e paracetamol durante 3 dias Prednisolona oral se sintomas intensos

*Antihistamínico EV: clemastina 2 mg, 1 fórmula em 100 ml de soro fisiológico a correr em 20 minutos. Em alternativa Hidroxizina 100 mg IM. Para evitar o efeito sedativo, o antihistamínico EV pode ser substituído por antihistamínico oral de 2ª geração tomado nos 5 dias anteriores.

**Antihistamínico oral: cetirizina 10 mg; levocetirizina 5 mg; loratidina 10 mg, clemastina 1 mg; hidroxizina 25 mg (de 8/8 h).

§Ou metilprednisolona 32 mg oral 12h e 2 h antes⁷

reações mais graves passa por assegurar via aérea, infusão de soros e administração de corticóides e/ou adrenalina.

As **reações tardias** são tratadas com anti-histamínicos e paracetamol oral, podendo excepcionalmente haver necessidade de recurso a corticóides.

Profilaxia de reações subsequentes (Quadro 2)

Não se justifica pré-medicação por rotina a todos os doentes^{1,6}, mas aqueles que sofreram uma reação adversa prévia têm indicação para fazer profilaxia nas infusões subsequentes.

O tipo de profilaxia depende da gravidade da reação anterior.

Dado o risco aumentado de reação à infusão nos casos em que houve uma suspensão prolongada do tratamento com infliximab, deve-se efectuar profilaxia quando a suspensão for superior a 12 semanas.

À semelhança do que sucede na profilaxia de reações adversas a material de contraste, alguns doentes podem beneficiar de pré-medicação com corticóides orais nas 12 horas prévias⁷.

Referências

1. Wasserman MJ, Weber D, Guthrie JA et al. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment and infusion number. *J Rheumatol* 2004;31:1912-1917.
2. Neven N, Vis M, Voskuyl A et al. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2005;64:645-646.
3. Botsios C, Ostuni P, Todesco S. Frequenza e trattamento delle reazioni all'infusione di infliximab in 186 pazienti con artrite reumatoide: esperienza di Padova. *Reumatismo* 2005;57:44-51.
4. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity and associated infusion reactions. *Mount Sinai J Med* 2005;72:250-256.
5. Cheifetz A, Smedley M, Martin S et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315-1324.
6. Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen, Trape G. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:647-9.
7. Lasser EC, Berry CC, Talner LB et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Eng J Med* 1987;317:845-849.

Agradecimentos:

Os autores agradecem à Dra. Elisa Pedro, imunoalergologista do Hospital de Santa Maria, as sugestões e a revisão crítica do artigo.

Endereço para correspondência

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

11th EULAR Sonography Course

Holanda, Oranjewoud
19-21 de Junho de 2006

DOENÇA DE STILL
TRATADA COM ANAKINRA

Fátima Godinho,
Maria José Santos,
Ana Cordeiro,
José Canas da Silva

Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

RESUMO

A doença de Still (Artrite Idiopática Juvenil de início sistêmico) é uma doença reumática sistêmica da infância que pode persistir na vida adulta ou pode ocorrer de novo na população adulta. É uma doença habitualmente tratada com Anti-Inflamatórios Não Esteróides e nos casos resistentes, são utilizados corticoesteróides e Fármacos Modificadores das Doenças Reumáticas (DMARDs). Com o surgimento das terapêuticas biológicas, os bloqueadores do $\text{TNF}\alpha$ têm sido utilizados com boa resposta, sobretudo nas manifestações articulares, porém continua a haver doentes sem resposta satisfatória a nenhuma destas terapêuticas.

Os autores descrevem três casos clínicos, 2 doentes com Doença de Still do Adulto e 1 com Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica, refratários a múltiplos tratamentos e em que houve uma boa resposta clínica e laboratorial com o antagonista de receptor da IL-1, anakinra.

Palavras-chave: Doença de Still, AIJ sistêmica, anti- $\text{TNF}\alpha$, Anakinra

ABSTRACT

Still's Disease (Juvenile Idiopathic Arthritis with systemic onset) is a systemic rheumatic disease of the infancy that can persist in adult life or may have an adult onset. This is a disease usually treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and in resistant cases, with steroids and Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs (DMARDs). With the advent of biologic therapies, $\text{TNF}\alpha$ inhibitors have been used with good response rates, especially for joint involvement. However, patients who do not respond to any of these treatments continue to exist.

The authors describe 3 case reports, 2 Adult-onset Still's disease and 1 Juvenile Idiopathic Arthritis with systemic onset, refractory to multiple treatments but who responded very well, clinically and analytically to the IL-1 receptor antagonist, anakinra.

Keywords: Still's Disease, systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, anti- $\text{TNF}\alpha$, Anakinra

DOENÇA DE STILL TRATADA COM ANAKINRA
3 CASOS CLÍNICOS

Fátima Godinho*, Maria José Santos**,
Ana Cordeiro***, José Canas da Silva****

Introdução

A doença de Still (Artrite Idiopática Juvenil, AIJ, de início sistémico) é uma doença reumática sistémica da infância que pode persistir na vida adulta ou pode ocorrer de novo na população adulta (Doença de Still do Adulto). É caracterizada por febre intermitente, *rash* evanescente, odinofagia, fadiga e artrite. Linfadenopatias, hepatoesplenomegalia, perda de peso e serosite podem também ocorrer¹.

Várias citocinas pró-inflamatórias como o TNF α , IL-6, IL-18 e IL-1 têm sido implicadas na patogénese desta doença reumática inflamatória²⁻⁶.

O tratamento da Doença de Still inclui Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) e corticóides sistémicos, mas, em casos resistentes, podem utilizar-se fármacos como o Metotrexato (MTX), Ciclofosfamida (CFM), Ciclosporina A (CyA) e Sulfasalazina (SSZ)⁷⁻¹⁰. Nalguns doentes refractários às terapêuticas convencionais pode haver uma resposta ao tratamento com fármacos anti-TNF α (Infliximab e Etanercept)¹¹⁻¹⁵. Mais recentemente surgiram na literatura os primeiros casos de doentes com Doença de Still do Adulto (DSA) e AIJ sistémica, com boa resposta à terapêutica com o antagonista do receptor da IL-1 (IL-1Ra), Anakinra, reforçando a importância desta citocina na etiopatogenia da doença¹⁶⁻¹⁸.

Descrevemos três casos clínicos, dois de DSA e um de AIJ sistémica, em que o recurso à terapêutica com o antagonista do receptor da IL-1, Anakinra, foi eficaz, após a falência de vários DMARDs e/ou antagonistas do TNF α .

Caso clínico 1

Doente do sexo feminino, 32 anos, caucásica, com o diagnóstico de DSA desde os 18 anos, de acordo com os critérios de Yamaguchi *et al*¹⁹. Apesar da terapêutica com AINEs, corticóides sistémicos e vários DMARDs (MTX, SSZ e CyA) a doença permaneceu activa durante cerca de 10 anos, com períodos de agravamento requerendo doses altas de corticóides (até 1 mg/Kg/dia).

Aos 28 anos a doente foi referenciada ao Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta (HGO) com febre persistente, artrite, anemia, leucocitose, níveis elevados de proteína C reactiva (PCR), velocidade de sedimentação (VS) e ferritina, apesar do tratamento com prednisolona (PDN) 30 mg/dia, Naproxeno 1 gr/dia e MTX 20 mg/semana. À observação apresentava seis articulações dolorosas e tumefactas, limitação da mobilidade do pescoço, punhos e ancas. Foi tratada com Imunoglobulina endovenosa (IVIG) 2 gr/kg de peso, PDN e a dose de MTX foi aumentada para 25 mg/semana subcutâneo (sc) verificando-se apenas uma resposta parcial. Dois meses depois a doente referia dificuldade na marcha com dor à mobilização das ancas. A radiografia da bacia revelou necrose asséptica da extremidade superior do fémur bilateralmente e foi submetida a artroplastia total das ancas.

Em Outubro de 2000 iniciou terapêutica com Infliximab na dose de 3 mg/kg de peso, com aumento posterior para 5 mg/kg. Após seis meses a doente mantinha febre, artrite e parâmetros inflamatórios elevados pelo que parou esta terapêutica (Quadro 1). Fez-se o *switch* para Etanercept na dose de 25 mg sc duas vezes por semana que manteve durante 54 semanas, mas sem resposta clínica significativa. Em Outubro de 2002 foi instituída terapêutica com Anakinra 100 mg/dia sc, mantendo MTX 25 mg/semana sc, PDN 20 mg/dia e Naproxeno. Verificou-se uma rápida resposta, com desaparecimento das queixas sistémicas e articulares logo nas primeiras semanas e normalização dos

*Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

**Assistente Hospitalar Graduada de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

***Interna do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

****Chefe de Serviço de Reumatologia, Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

Quadro 1. Evolução laboratorial, clínica e doses de PDN antes e depois do início da terapêutica biológica no caso clínico 1

		INFLIXIMAB ↓		ETANERCEPT ↓		ANAKINRA ↓	
	Jun 00	Out00	Jun01	Ago01	Set02	Out02	Ago05
Hemoglobina (mg/dl)	8,9	8,8	9,4	8,7	9,2	9,2	12,8
Leucócitos($\times 10^9/L$)	18.300	26.300	26.020	17.100	23.600	23.600	7.200
VS (mm/h)	112	120	117	120	107	112	23
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	591	777	703	689	748	748	275
Febre	+	+	+	+	+	+	–
Artrite	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Artralgias	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
PDN doses (mg/d)	40	30	30	15	20	20	0

PDN – Prednisolona; VS – Velocidade de sedimentação eritrocitária.

parâmetros inflamatórios laboratoriais. A doente permaneceu assintomática o que permitiu a progressiva redução e posterior paragem da corticoterapia e dos AINEs. Trinta e quatro meses após o início do tratamento a doente mantém-se em remissão, medicada com MTX 10 mg por semana e sem necessidade de AINEs ou corticóides. O Anakinra foi bem tolerado, não tendo havido quaisquer efeitos adversos.

Caso clínico 2

Doente do sexo feminino, 60 anos, caucásica. Aos 30 anos iniciou quadro clínico caracterizado por picos febris quotidianos superiores a 40°C, *rash*

cutâneo fugaz nos episódios de febre e artralgias generalizadas, com 3-4 dias de duração e que cedia aos AINEs. Foi colocada a hipótese diagnóstica de Artrite Reumatóide e iniciou terapêutica com SSZ e Hidroxicloroquina que abandonou por intolerância gástrica. Posteriormente foi medicada com PDN 30 mg/dia com melhoria clínica. Durante cerca de 30 anos a doente referia alguns períodos de exacerbação da sua patologia em que se auto-medicava com PDN em doses variáveis, havendo regressão da sintomatologia.

Em Março de 2002 verificou-se agravamento do quadro clínico, com picos febris quotidianos (39-40°), *rash* eritematoso, artrite das metacarpo-falângicas, interfalângicas proximais, punhos, joelhos e tibio-társicas, tendo sido referenciada à consulta de Reumatologia do HGO. Foi feito o diagnóstico de DSA e iniciou AINE e MTX oral.

Em Março de 2003 e apesar de estar sob MTX na dose de 20 mg/semana e PDN 15 mg/dia e AINE, mantinha febre, *rash* cutâneo poliartralgias e artrite dos punhos.

Em Junho teve um episódio de hematoquízias que motivaram internamento, tendo sido detectado por colonoscopia 4 úlceras no cego. Parou o AINE e iniciou Anakinra 100 mg/dia sc, com boa resposta clínica e laboratorial, permitindo a progressiva redução de prednisolona conforme se verifica no Quadro 2. O Anakinra foi bem tolerado, não se

Quadro 2. Evolução laboratorial, clínica e doses de PDN antes e depois do início da terapêutica biológica do doente do caso clínico 2

		ANAKINRA ↓		
	Ago03	Out03	Abril05	Ago05
Hemoglobina (mg/dl)	9,2	9,4	13	12,2
Leucocitos($\times 10^9/L$)	6.900	7.300	6.200	5.200
VS (mm/h)	55	45	18	25
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	299	299	253	243
Febre	+	–	–	–
Artrite	Sim	Sim	Não	Não
Artralgias	Sim	Sim	Sim	Sim
PDN doses (mg/d)	10	10	5	2,5

PDN – Prednisolona; VS – Velocidade de sedimentação eritrocitária

tendo verificado efeitos adversos.

Caso clínico 3

Doente do sexo masculino, 21 anos, caucásico, com o diagnóstico de AIJ sistémica desde os 10 anos na sequência de febre alta, *rash* cutâneo e poliartrite. Foi medicado com PDN e AINEs mas manteve episódios de febre, *rash* cutâneo e artralgias que regrediam com o aumento da corticoterapia.

Em 2002 foi internado por pneumonia e polissierosite, com necessidade de ventilação mecânica.

Em Outubro de 2003 foi novamente internado por pneumonia com insuficiência respiratória parcial. Foi submetido a ventilação mecânica com boa resposta inicial, mas com surgimento de febre e pancitopenia após alguns dias. A biópsia óssea e o mielograma revelaram hipoplasia das séries eritróide e granulocítica. Efetuou terapêutica com Metilprednisolona em bólus, IVIG, factor estimulador de colónias de granulócitos humanos (G-CSF) e CyA. Desenvolveu, posteriormente, quadro de sepsis que levou a necrose e necessidade de amputação dos dedos dos pés. Após melhoria clínica, teve alta medicado com PDN na dose de 15 mg/dia e CyA 2mg/Kg/dia, tendo sido referenciado ao Serviço de Reumatologia do HGO.

Apesar da terapêutica, o doente mantinha picos febris diários e parâmetros inflamatórios elevados, o que motivou novo internamento em Abril. Após excluída doença infecciosa, iniciou MTX 10 mg/semana oral.

Em Novembro de 2004, apesar de ter aumenta-

do a dose de MTX para 20 mg/semana sc, o doente mantinha febre, leucocitose, PCR e VS aumentadas pelo que iniciou Etanercept na dose de 25 mg sc duas vezes por semana (Quadro 3).

Em Janeiro de 2005 foi reinternado por febre, odinofagia, poliartralgias e artrite do cotovelo. Foi isolada E.Coli em urocultura, iniciada antibioterapia dirigida e interrompida a terapêutica com Etanercept.

Por persistência das manifestações sistémicas iniciou terapêutica com Anakinra 100 mg/dia sc, mantendo MTX 20 mg/semana sc e PDN 20 mg/dia.

Em Abril de 2005 o doente apresentava melhoria clínica significativa, sem febre, *rash* ou artrite e com diminuição dos parâmetros inflamatórios. A dose de PDN foi reduzida progressivamente e o MTX passado a oral.

Em Agosto de 2005 o doente mantém-se em remissão, medicado com MTX na dose de 15 mg/semana e PDN 2,5 mg por dia. Como intercorrência, de referir apenas orquitepididimite em Março de 2005, que respondeu a antibioterapia oral.

Discussão

Os fármacos anti-TNF α têm sido recentemente considerados uma alternativa terapêutica para a DSA e da AIJ refractárias às terapêuticas convencionais. Kokkinos *et al*, por exemplo, avaliaram 4 doentes com DAS tratados com Infliximab verificando-se em todos uma rápida remissão da sua doença sistémica logo após a primeira infusão do fármaco¹². Porém a sua eficácia nas manifestações sistémicas não tem sido demonstrada em outros estudos. Num estudo recente de Quartier *et al* foi analisada a eficácia do Etanercept em 22 doentes com AIJ sistémica comparada com 39 doentes com outras formas de AIJ. Foi constatado que os doentes com AIJ sistémica respondiam menos favoravelmente¹³. Yukiko *et al* demonstraram que o bloqueio do TNF α pode não ser o tratamento mais adequado para os doentes

Quadro 3. Evolução laboratorial, clínica e doses de PDN antes e depois do início da terapêutica biológica do doente do caso clínico 3

	ETANERCEPT			ANAKINRA	
	Abr04	Nov04	Jan05	Abr05	Ago05
Hemoglobina (mg/dl)	10,1	13,8	12,4	13,4	14,6
Leucocitos($\times 10^9/L$)	29.600	23.500	31.000	17.800	9.540
VS (mm/h)	95	35	93	26	3
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	729	358	522	324	274
Febre	+	–	+	–	–
Artrite	Sim	Não	Sim	Não	Não
Artralgias	Sim	Não	Sim	Não	Não
PDN doses (mg/d)	10	10	20	10/5	2,5

PDN – Prednisolona; VS – Velocidade de sedimentação eritrocitária

com AIJ sistémica refractária. A resposta ao Etanercept foi fraca em mais de metade dos 82 doentes com AIJ sistémica avaliados, verificando-se *flares* frequentes¹⁴. Billiau *et al* avaliaram a eficácia do Infliximab em três doentes com AIJ sistémica, em que apenas um mantinha queixas sistémicas. Apesar da poliartrite ter melhorado nos três casos, o doente com manifestações sistémicas manteve-as¹⁵. Noutro estudo, em 10 doentes com DSA tratados com Etanercept, apenas 4 atingiram uma resposta ACR 50 e apenas um dos três doentes com sintomas sistémicos, melhorou¹¹.

Da ainda escassa experiência relatada na literatura de DSA e AIJ sistémica refractárias, observou-se uma rápida e impressionante redução na actividade da doença e nos parâmetros laboratoriais, inclusive nos sintomas sistémicos com o antagonista da IL-1, em todos os doentes avaliados¹⁶⁻¹⁸.

No primeiro caso clínico apresentado, apesar da terapêutica com vários DMARDs e IVIG, a doente manteve sempre doença activa, desenvolvendo necrose asséptica bilateral das ancas como consequência provável das elevadas doses de corticóides. Com base na experiência existente com os anti-TNF α foi decidido iniciar terapêutica com o anticorpo monoclonal Infliximab, mas sem resposta clínica. O *switch* para Etanercept, que manteve durante 12 meses, também não foi eficaz. Foi decidido, apoiando-nos na experiência de utilização do fármaco na Artrite Reumatóide e no conhecimento etiopatogénico da doença, iniciar terapêutica com o IL-1Ra. A rápida resposta clínica e laboratorial em semanas foi notória, a doente ficou assintomática, mantendo-se em remissão aos 34 meses.

A muito boa resposta desta doente ao IL-1Ra, motivou o uso do fármaco no segundo caso clínico. Esta doente, apesar de ter mantido doença pouco activa e controlada com a corticoterapia intermitente durante cerca de 30 anos, ao ser referenciada ao nosso centro apresentava queixas sistémicas e articulares agora refractárias aos corticóides, AINEs e DMARDs. Ao desenvolver uma complicação do consumo de AINEs iniciou Anakinra com regressão das queixas sistémicas e melhoria das queixas articulares.

O uso dos fármacos anti-TNF α , nomeadamente do Etanercept na AIJ, está bem documentado, havendo, porém, como descrito anteriormente, respostas variáveis de acordo com a presença ou não de sintomas e sinais sistémicos. O terceiro doente, apesar da terapêutica com PDN, AINEs e

DMARDs, manteve sempre doença activa, com intercorrências infecciosas graves. O Etanercept não foi eficaz e registou-se também uma intercorrência infecciosa. O Anakinra foi iniciado com base na nossa experiência na DSA e também num caso clínico descrito por Verbsky *et al*¹⁷. O doente teve uma resposta clínica rápida e mantida.

Nos três casos aqui descritos o Anakinra foi bem tolerado, havendo apenas uma intercorrência infecciosa, de fácil resolução com antibioterapia dirigida.

A resolução dos sintomas, a normalização dos parâmetros laboratoriais inflamatórios de forma rápida e sustentada e a possibilidade da diminuição das doses, ou até da paragem das terapêuticas concomitantes, após o início do tratamento com o IL-1Ra, evidencia a importância da IL-1 na etiopatogénese na Doença de Still.

Porém, apesar do sucesso evidente em todos os casos reportados até agora com o uso deste fármaco na DAS e na forma sistémica da AIJ refractárias, são necessários estudos controlados com o IL-1Ra.

Referências

1. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30:121-133.
2. Fujii T, Nojima T, Yasuoka S et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology* 2001; 40:1398-1404.
3. Vencovsky J, Jarosová K, Ruzicková S et al. Higher frequency of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2387-2391.
4. Müller K, Herner E, Stagg A et al. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:562-569.
5. Elliott M, Woo P, Charles P et al. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor- α (cA2). *Br J Rheumatol* 1997; 36:589-593.
6. Wilkinson N, Jackson G, Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88:186-191.
7. Marchesoni A, Ceravolo GP, Battafarano N et al. Cyclosporin A in the treatment of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1997; 24:1582-1587.
8. Fujii T, Akizuki M, Kameda H et al. Methotrexate treatment in patients with adult Still's disease- retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:144-148.
9. Van Rossun, Fiselier T, Franssen M et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized double-blind, placebo-controlled, multicen-

- ter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998; 41:808-816.
10. Wallace C, Sherry D. Trial of intravenous pulse Cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1852-1855
 11. Husni M, Maier A, Mease P et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1171-1176
 12. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with Infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004; 23:45-49.
 13. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F et al. Efficacy of Etanercept for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1093-1101.
 14. Yukiko K, Pinho P, Walco G et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:935-942.
 15. Billiau AD, Cornillie F, Wouters C. Infliximab for Systemic Onset JIA: Experience in 3 children. *J Rheumatol* 2002; 29:1111-1114.
 16. Fitzgerald AA, LeClerc SA, Yan A et al. Rapid responses to Anakinra in Patients with refractory Adult-Onset Still's Disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1794-1803.
 17. Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant Interleukin 1 receptor antagonist Anakinra in therapy resistant Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2004; 10:2071-2075.
 18. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 9:1479-1486.
 19. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19:424-430.

Endereço para correspondência:

Fátima Godinho
 Av Prof Torrado da Silva
 Hospital Garcia de Orta – Almada
 Portugal
 Telef:+351 212 727 335
 E-mail: fatima_godinho@hotmail.com

28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research

EUA, Philadelphia
 15-19 Setembro de 2006

ACR American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting

EUA, Washington, D.C. 10-15 de Novembro de 2006

**Provável Limite de Envio de Resumos:
 5 de Maio de 2006**

CALCIFICAÇÃO DA COLUNA
CERVICAL CONDICIONANDO LUXAÇÃO
ATLANTO-AXOIDEIA EM DOENTE COM
SÍNDROME DE CREST

Graça Sequeira,
Carlos Miranda Rosa,
Álvaro Almeida,
José Carlos Teixeira da Costa,
M.Viana de Queiroz

Serviço de Reumatologia e Doenças
Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria
Serviço de Radiologia do Hospital de Santa Maria

RESUMO

As calcificações dos tecidos moles são frequentes nas Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo. No entanto, a nível da coluna cervical são extraordinariamente raras. Apresentamos um caso em que se realizou o diagnóstico de Síndrome de CREST numa doente que apresentava massas calcificadas a nível dos tecidos moles da região anterior da apófise odontoideia do eixo, de aspecto homogéneo e lobulado, aparentemente de hidroxiapatite, ocasionando luxação da articulação atlanto-axoideia. Este envolvimento particular da coluna cervical em doentes com Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo não tinha sido descrito até à data.

Palavras-chave: Deposição de Hidroxiapatite; Coluna Cervical; Síndrome de CREST.

ABSTRACT

Soft-tissue calcifications are common in Connective Tissue Diseases, but very rare within the cervical spine. We have studied a case diagnosed as having CREST Syndrome in a patient with calcified deposits localized in the anterior median atlantoaxial joint, surrounding the anterior side of odontoid process. These masses were lobulated and homogeneous, with a structure suggestive of hydroxyapatite crystals and were causing luxation of the atlantoaxial joint. This particular form of cervical spine involvement had not been previously described in Connective Tissue Diseases.

Keywords: Hydroxyapatite Deposition; Cervical Spine; CREST Syndrome.

CALCIFICAÇÃO DA COLUNA CERVICAL CONDICIONANDO LUXAÇÃO ATLANTO-AXOIDEIA EM DOENTE COM SÍNDROME DE CREST

Graça Sequeira*, Carlos Miranda Rosa**, Álvaro Almeida***
José Carlos Teixeira da Costa**, M.Viana de Queiroz****

Introdução

As calcificações dos tecidos moles surgem sobretudo no contexto das doenças por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio¹. No entanto, também podem ocorrer nas Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo tais como a Esclerose Sistémica, o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), a Dermatomiosite e a Polimiosite^{2,3}.

A Síndrome de CREST (Calcinose, Raynaud, alteração da motilidade Esofágica, Esclerodactilia e Telangiectasias) é uma forma de Esclerose Sistémica limitada, com espessamento cutâneo restrito às regiões distais ao cotovelo e joelho, mas podendo envolver também a face e o pescoço. Nem todos os doentes com esta síndrome desenvolvem todas as suas manifestações, mas devem estar presentes pelo menos três para se fazer o diagnóstico^{4,5}.

Estes doentes têm em geral fenómeno de Raynaud durante anos antes de surgirem outros sinais de Esclerose Sistémica. Têm menor probabilidade de envolvimento dos órgãos alvo clássicos desta doença, correspondendo, em geral, a uma forma mais indolente da doença^{4,5}.

Na Síndrome de CREST, tal como nas outras Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo, a calcinose ocorre mais frequentemente nas mãos e punhos, sendo muito rara a localização cervical^{2,3}.

A calcificação dos tecidos moles adjacentes à medula espinhal causa frequentemente dor locali-

zada, fraqueza muscular ou radiculopatia, podendo limitar a mobilidade das articulações envolvidas^{2,6,7}.

Na revisão da literatura efectuada, encontraram-se apenas 14 casos descritos de deposição de cristais de cálcio na coluna vertebral em relação com Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo, sendo 13 de Esclerose Sistémica e um de LES^{2,8-16}.

Os autores descrevem o caso de uma doente com Síndrome de CREST com calcificação paraespinal e intraespinal da coluna cervical e que condicionava luxação atlanto-axoideia (C1/C2), revendo a propósito os poucos casos descritos na literatura.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino de 45 anos de idade, caucasica, referenciada à Consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria por fenómeno de Raynaud das mãos e pés.

Antecedentes de um parto de termo eutócico, seguido de uma morte fetal no terceiro trimestre de gravidez, com infertilidade a partir de então, de etiologia não investigada.

Aparentemente saudável até aos 14 anos, quando inicia cervicalgias de ritmo inflamatório que condicionavam limitação dos movimentos do pescoço, em particular dos movimentos de rotação. Foi medicada com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) com alívio parcial e transitório das dores, verificando-se, no entanto, diminuição progressiva da mobilidade da coluna cervical, que se foi tornando rígida e pouco sintomática. Por volta dos 40 anos, surgiu fenómeno de Raynaud das mãos e pés, trifásico. Foi medicada com ácido acetilsalicílico, nifedipina, pentoxifilina e nadroparina intermitentemente. Após tratamentos com oxigénio hiperbárico e um derivado sintético da prostaciclina, o iloprost, obteve um controlo satisfatório

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia, no Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

**Assistente graduado de Reumatologia no Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria

***Assistente graduado de Radiologia no Serviço de Radiologia do Hospital de Santa Maria

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

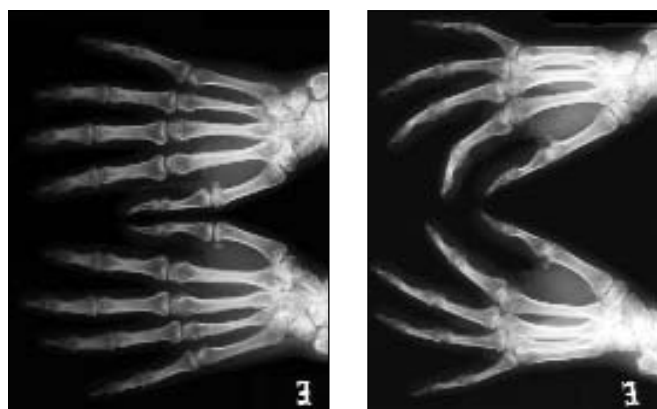


Figura 1. Radiografia das mãos: osteopénia difusa; acro-osteólise das falanges do segundo dedo da mão esquerda e do terceiro dedo da mão direita.

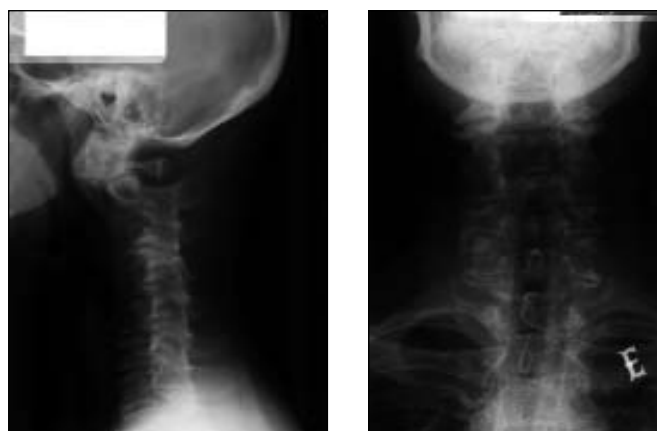


Figura 2. Radiografias da coluna cervical. Perfil: rectificação da lordose cervical fisiológica; osteopénia difusa; aumento do espaço entre o arco anterior de C1 e a apófise odontoideia, condicionando luxação de C1/C2. Frente: hipertrofia dos maciços articulares posteriores.

da doença, com menor frequência e intensidade do fenómeno de Raynaud, tendo abandonado a Consulta em que era seguida.

Aos 44 anos recorreu ao nosso Hospital, pela primeira vez, por agravamento do fenómeno de Raynaud, com dor nos dedos das mãos e pés, isquémia na polpa do 1º dedo do pé direito, aumento da rigidez da coluna cervical e epigastralgias. Negava queixas constitucionais, como febre, astenia, anorexia, queixas respiratórias e urinárias, episódios de olho vermelho, outras queixas digestivas ou alterações cutâneas, para além das mencionadas. Foi internada para investigação do quadro e tratamento da isquémia digital.

Ao exame objectivo destacava-se o fâcies inexpressivo, telangiectasias faciais, esclerodactilia, perda de substância da polpa do segundo dedo da mão esquerda, acrocianose marcada dos dedos das mãos e dos pés, em particular do 1º dedo do pé direito e rigidez marcada da coluna cervical com limitação de todos os movimentos, em particular dos de rotação. O teste de Schöber e a medição do perímetro de expansão torácica eram normais. Analiticamente apresentava Hb 12,6 g/dl, VGM 89,7 fl, HGM 30,1 pg, glóbulos brancos 5.870/mm³, neutrófilos 49,5%, linfócitos 36,8%, plaquetas 240.000/mm³, velocidade de sedimentação 9 mm/h, PCR 0,5mg/dl, ureia 31 mg/dl, creatinina 0,96 mg/dl, AST 17 U/L, ALT 11 U/L, γ GT 10 U/L, fosfatase alcalina 87 U/L, cálcio total 2,07 mmol/L, fósforo inorgânico 1,26 mmol/L, CK 38 U/L, electroforese das proteínas normal, anticorpo anti-centrómero positivo, ANA 1/200, R.A. teste (IgG) positivo e Reacção de Waaler-Rose 50 UI/ml (N<14). O restante estudo imunológico foi negativo, incluindo o anticorpo anti Scl 70 e o anticorpo anti-RNP. A urina tipo II era normal. Na capilaroscopia dos leitos ungueais observaram-se megacapilares e áreas avasculares.

As radiografias das mãos mostraram acro-osteólise das falanges do segundo dedo da mão esquerda e do terceiro dedo da mão direita (Figura 1) e as dos pés calcificações dos tendões de Aquiles.

As radiografias (Figura 2) e tomografia computadorizada (TC) (Figura 3) da coluna cervical mostraram calcificação osteo-ligamentar que condicionava aumento do espaço entre o arco anterior do atlas e a apófise odontoideia do eixo provocando luxação anterior da apófise odontoideia e desvio anterior do atlas. Estes aspectos determinavam rectificação cervical marcada e redução do diâmetro antero-posterior do canal raquidiano sem compromisso do conteúdo neuro-meníngeo. Destacavam-se também alterações degenerativas em ambas as articulações atlanto-axoideias e entre as facetas articulares de C1 com os côndilos occipitais.

A ressonância magnética nuclear (RMN) da coluna cervical (Figura 4) mostrou um espaço de dimensões aumentadas, de baixo sinal (vazio) entre o arco anterior do atlas e a apófise odontoideia do

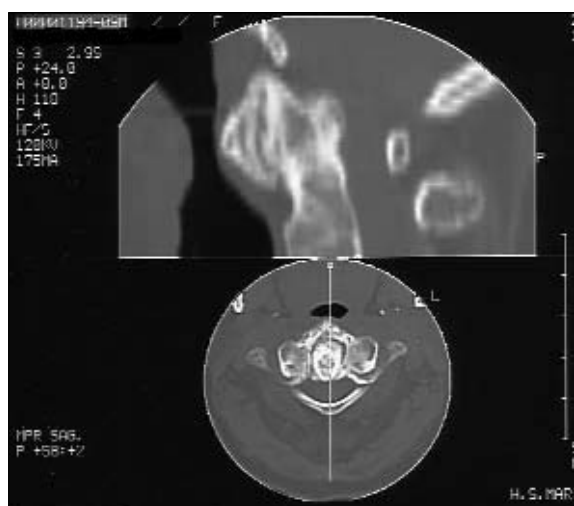


Figura 3. TC da coluna cervical: a) reconstrução sagital; a) e b) aumento do espaço entre o arco anterior do atlas e a apófise odontoideia do eixo devido a depósito de cristais de cálcio; depósitos de calcificações amorfas também nas articulações posteriores.

áxis indicando mineralização (por acumulação de depósitos de cristais de cálcio), condicionando luxação de C1/C2. Pelo seu aspecto e localização estes depósitos parecem corresponder a cristais de hidroxiapatite. Verificou-se também calcificação marcada a nível das articulações atlanto-occipitais e discreta do ligamento transverso que, juntamente com as alterações anteriores, provocava estenose do canal raquidiano. A altura dos espaços intersomáticos cervicais estava mantida, com normal redução de sinal dos discos intervertebrais, com imagem medular regular. A doente recusou a realização de estudo histológico da calcificação.

O estudo baritado do esófago, estômago e duo-



Figura 4. RMN da coluna cervical, com contraste, ponderação T2: não se observa alteração de sinal da medula, não havendo compromisso do espaço raquidiano.

deno mostrou discreta dilatação do esófago, com incipiente espessamento das pregas da sua porção terminal e ligeiro atraso no seu esvaziamento distal. As provas de função respiratória revelaram alteração ventilatória restritiva discreta, com diminuição da capacidade de difusão do CO. A radiografia do tórax e o ecocardiograma, com avaliação indirecta da pressão na artéria pulmonar, eram normais.

Estabeleceu-se o diagnóstico de Síndrome de CREST, tendo sido realizada terapêutica com iloprost, com melhoria do fenómeno de Raynaud e da isquémia do 1º dedo do pé direito.

Discussão

Os depósitos de cálcio são muito frequentes em algumas doenças reumáticas, sendo típicos das Doenças por Deposição de Cristais e, em menor grau, da Esclerose Sistémica, em particular na sua forma limitada, onde se localizam sobretudo nos tecidos moles⁴. A localização cervical é, no entanto, muito rara^{2,3,4,7}.

Neste caso, o envolvimento articular e as alterações periarticulares das primeiras vértebras cervicais por depósitos de cálcio poderão ter sido res-

ponsáveis pela primeira manifestação clínica da doença, a cervicálgia e, ao longo dos anos, ter condicionado uma coluna cervical rígida e pouco dolorosa.

Os depósitos na coluna cervical são em geral constituídos por pirofosfato de cálcio, sendo mais raros os de hidroxiapatite³. Tipicamente os depósitos de pirofosfato de cálcio localizam-se nos discos intervertebrais, ligamentos amarelos, interespinosos e longitudinal comum posterior³. Os cristais de hidroxiapatite podem aparecer nestas localizações, mas também nos tecidos moles em redor da apófise odontoideia do eixo, especialmente na parte anterior, podendo estar associados a inflamação peri-articular e, menos frequentemente, a inflamação intra-articular^{3,7}.

Apesar de não se ter realizado estudo histológico ou cristalográfico, por desejo expresso da doente que sistematicamente proibiu manobras invasivas, parece-nos razoável admitir que estes depósitos poderão corresponder a hidroxiapatite por vários motivos: o primeiro é a morfologia dos depósitos (forma homogénea e lobulada), o segundo, a sua localização (tecidos moles da região anterior de apófise odontoideia do eixo), onde só foram descritos, até à data, como sendo de hidroxiapatite, e o terceiro o facto de se tratar de uma doente com Síndrome de CREST^{3,17,18}.

A calcificação em torno da apófise odontoideia, que ocasiona dor cervical, foi descrita em doentes com depósitos de hidroxiapatite ou de pirofosfato de cálcio, designando-se por Síndrome de *Crowned Dens*³.

Da revisão bibliográfica efectuada, verificámos tratar-se do primeiro caso de depósitos de cálcio em redor da apófise odontoideia provocando um aumento do espaço entre esta e o arco anterior do atlas (luxação atlanto-odontoideia) descrito, quer em doentes com Síndrome de CREST, quer noutras Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo.

As outras calcificações detectadas a nível do ligamento transversal e articulações atlanto-occipitais foram descritas raramente em indivíduos com Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo^{2,8}.

Não está recomendada qualquer terapêutica específica para os depósitos de cálcio nesta localização^{2,3} e nesta doente, mesmo com a estenose do canal raquidiano cervical e a marcada hipomobilidade da coluna cervical, com sintomatologia algica escassa, controlável com analgésicos e anti-inflamatórios e sem déficits neurológicos, a nossa atitude tem sido expectante.

Bibliografia

1. Fernández-Dapica MP. Artropatia por depósito de pirofosfato cálcico. Otras artropatías microcristalinas. In: Laffón A. Manual SER de las enfermedades reumáticas (3ª edición). Madrid: Panamericana, 2000: 559-577.
2. Schweitzer ME, Cervilla V, Manaster BJ, Dalinka M, Peck WW, Resnick D. Cervical paraspinal calcification in collagen vascular diseases. Am J Roentgenol 1991; 157:523-525.
3. Bouvet JP, LeParc JM, Michalski B, Benlahrache C, Auquier L. Acute neck pain due to calcifications surrounding the odontoid process: the Crowned Dens Syndrome. Arthritis Rheum 1985; 28:1417-1420.
4. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M. Linear Scleroderma. Clinical spectrum, prognosis and laboratory abnormalities. Ann Intern Med 1986; 104:849-857.
5. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (Systemic Sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15:202-205.
6. Claudepierre P, Rahmouni A, Bergamasco et al. Misleading clinical aspects of hidroxyapatite deposits: A series of 15 cases. J Rheumatol 1997; 42:531-535.
7. Ojeman JG, Robert L, Kyriakos M, Baker KB. Calcium carbonate apatite deposition in the cervical spine with associated vertebral destruction. J Neurosurg 1997; 86:1022-1026.
8. Walden CA, Gilbert P, Rogers LF, Hendrix RW. Case report 620. Skeletal Radiol 1990; 19:377-378.
9. Ward M, Cure J, Schabel S, Smith EA, Schumacher HR, Silver RM. Symptomatic spinal calcosinosis in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1997; 40:1892-1895.
10. Van de Perre S, Vanhoenacker FM, Op de Beeck B, Gielen JL, De Schepper AM. Paraspinal cervical calcifications associated with scleroderma. JBR-BTR 2003; 86:80-82.
11. Arginteanu MS, Perin NI. Paraspinal calcosinosis associated with progressive systemic sclerosis. Case report. J Neurosurg 1997; 87:761-763.
12. Manelfe C, Catalaa I, Sevely A. Case nº3. Diagnosis: cervical vertebral calcosinosis associated with systemic scleroderma. J Radiol 1999; 80:1704-1706.
13. Quismorio FP, Dubois EL, Chandor SB. Soft-tissue calcification in systemic lupus erythematosus. Arch Dermatol 1975; 352-356.
14. Bracard S, Thomas E, Braun M, Renard M, Picard L. Cervical cord compression in scleroderma. One case. J Neuroradiol 1991; 18:12-17.
15. Paran D, Razon N, Yaron M, Caspi D. Paraparesis in a patient with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1998; 41:1321-1322.
16. Claudon M, Jacquier A, Rubini B, Schmitt J, Bernadac P. Crst Syndrome with diffuse peri- and intra-articular calcifications. Value of x-ray computed tomography. J Radiol 1985; 66:793-796.
17. Daniels DL, Williams AL, Houghton VM. Computed Tomography of the Articulations and Ligaments at the Occipito-Atlantoaxial Region. Radiology 1983; 146:709-716.
18. Resnick D, Pineda C. Vertebral Involvement in Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystal Deposition Disease. Radiology 1984; 153:55-60.

Endereço para correspondência:

Graça Sequeira
Praceta Gil Vicente nº2, 6 Dto
2790-080 Carnaxide
Telef: 214 172 295 / 962 759 084
E-mail: graca.sequeira@clix.pt

UM CASO DE OSTEÓLISE COM
REGENERAÇÃO ÓSSEA NUMA JOVEM
COM DIABETES MELLITUS E SÍNDROME
DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Ana Rita Cravo,
Helena Canhão,
Maria José Santos,
J. Canas da Silva

Serviço de Reumatologia
Hospital Garcia de Orta

UM CASO DE OSTEÓLISE COM REGENERAÇÃO ÓSSEA NUMA JOVEM COM DIABETES MELLITUS E SÍNDROME DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Ana Rita Cravo*, Helena Canhão**, Maria José Santos***, J. Canas da Silva****

SCC, sexo feminino, 30 anos de idade, raça caucasiana, com antecedentes de diabetes mellitus tipo I, desde os 9 anos de idade, complicada de hipertensão arterial, nefropatia (*clearance* creatinina de 71 ml/min) e retinopatia diabéticas.

Aos 23 anos registou-se morte *in utero* às 30 semanas de uma gravidez não complicada. Aos 27 anos ocorreu um AVC isquémico do território da artéria cerebral média direita, do qual recuperou sem sequelas. Apresentava títulos elevados de anticorpos anticardiolipina e B2 glicoproteína 1, anticoagulante lúpico positivo, cumprindo os critérios de síndrome dos anticorpos antifosfolípidos (SAAF), sendo por isso seguida em consulta de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta (HGO) desde 2003. Apresenta ainda poliartralgias com episódios de artrite das mãos, alopecia marcada, fracção C3 do complemento diminuída, anticorpos antinucleares positivos (1/640), com anti-DNA e anti-Sm positivos, preenchendo 3 critérios de classificação para Lúpus Eritematoso Sistémico, desde os 28 anos.

Em Março de 2005 detectou solução de continuidade cutânea no segundo dedo do pé esquerdo com rubor, edema e aumento de temperatura de todo o dedo, mas sem sinais inflamatórios no local da solução cutânea e sem drenagem purulenta. Não havia história de traumatismo prévio e não apresentava queixas sistémicas associadas, nomeadamente febre. O leucograma era normal, a velocidade de sedimentação não sofreu alterações, em relação aos valores habituais da doente, e a proteína C reactiva (PCR) era negativa (0,5mg/dl). Realizou radiografia do pé esquerdo (Figuras 1 e 2) que revelou reabsorção óssea de quase toda a falange proximal e da falange distal do segundo dedo. Foi efectuada imobilização do dedo com descarga e pen-

sos diários da úlcera cutânea, sem administração de terapêutica sistémica.

Três meses depois, em Junho de 2005, é observada na consulta de Reumatologia do HGO. A úlcera

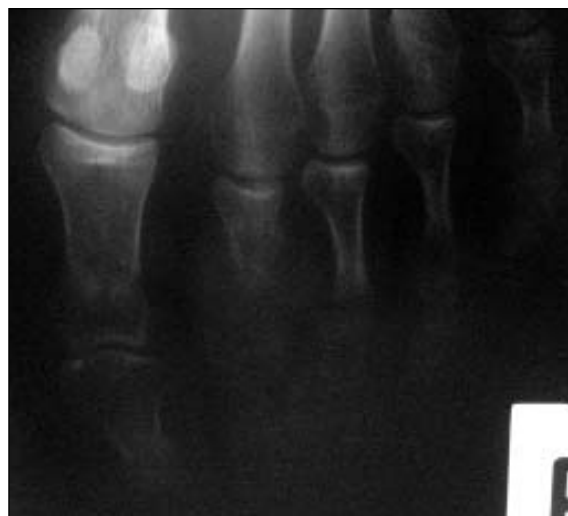


Figura 1.

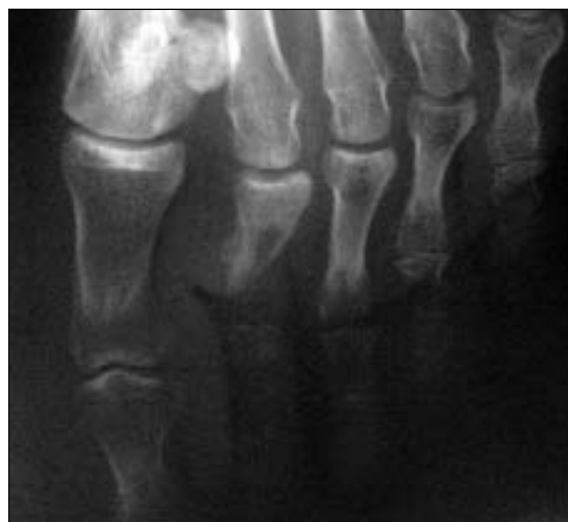


Figura 2.

*Interna do Internato Complementar de Reumatologia

**Assistente Hospitalar de Reumatologia

***Assistente Hospitalar Graduada de Reumatologia

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



Figura 3.

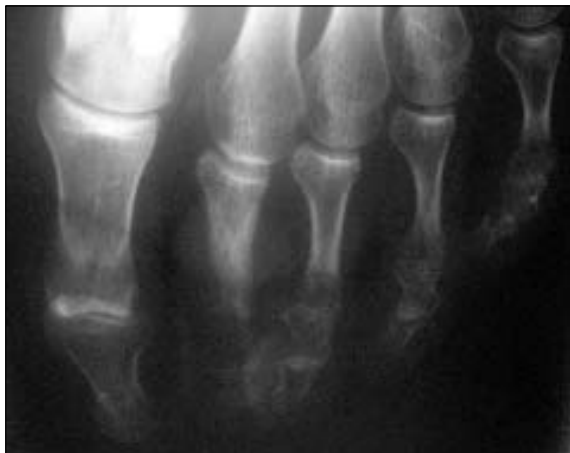


Figura 4.

cutânea estava cicatrizada e visualizava-se apenas edema de partes moles. O 2º dedo apresentava consistência «mole» e elástica, tipo borracha e não se observavam sinais inflamatórios (Figura 3). A radiografia do pé (Figura 4 e 5) revelava reconstrução óssea de parte da falange, sem individualização da articulação interfalângica. Concluímos tratar-se de um caso de osteólise de uma falange com regeneração óssea posterior numa jovem diabética e com SAAF.

Destacamos neste caso

1. A importância do diagnóstico diferencial com

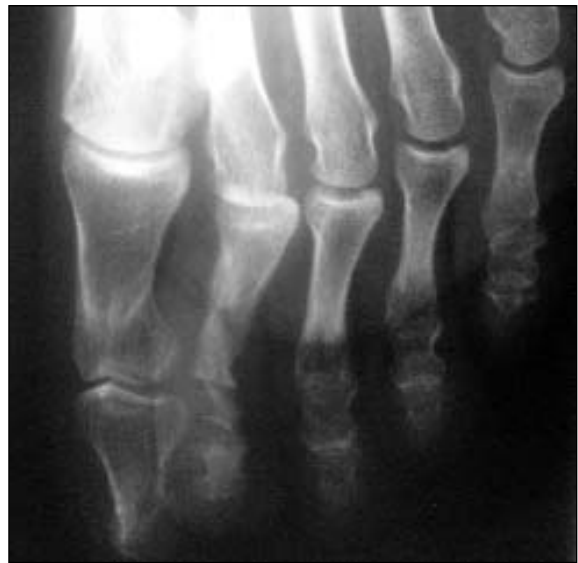


Figura 5.

osteomielite, frequente em doentes diabéticos e, neste caso, reforçada pela existência de uma solução de continuidade cutânea. No entanto, na ausência de sinais de infecção cutânea, febre e elevação da PCR, com evolução favorável apenas com a imobilização e descarga, sem instituição de antibioterapia, a hipótese de osteomielite torna-se pouco provável.

2. Episódio de osteólise que pode ser observado com alguma frequência em diabéticos (e eventualmente potenciado pelo SAAF?) com quadros de necrose asséptica, acroosteólise e artropatia de Charcot, que também se pode associar a fenómenos de osteólise marcada.

3. Finalmente destacamos ainda a evolução espontânea e favorável do caso em apenas 3 meses, com a instituição de imobilização e descarga.

Endereço para correspondência:

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

CONSULTAS ESTRUTURADAS DE ARTRITE INICIAL

Exmo Sr. Editor da Acta Reumatológica Portuguesa

Denomina-se artrite inicial (AI) qualquer forma de artropatia inflamatória de início recente o que, sob o ponto de vista fisiopatológico, significa menos de 12 semanas de evolução.

A AI não é, em si mesma, uma doença, mas sim a forma de começo de muitos tipos de artropatias. Assim, a AI pode entrar em remissão e desaparecer ao fim de um período de tempo mais ou menos prolongado ou, por outro lado, pode evoluir para uma qualquer doença reumática estabelecida.

A AI deve ser diagnosticada e tratada precocemente, idealmente antes das 12 semanas após o seu aparecimento, porque, no caso de evoluir para uma artrite persistente, o início das lesões articulares (i.e. erosões) é precoce e só a instituição de terapêutica correcta e atempada previne esta destruição.

Na AI, o quadro clínico e, sobretudo, os quadros laboratorial e radiológico são inespecíficos. De facto, não só os sintomas e sinais inaugurais são vagos e/ou incompletos, mas também os marcadores laboratoriais de inflamação (i.e. VS e PCR doseada) são normais em metade dos casos, o mesmo acontecendo com os factores reumatóides, que são negativos em 60%-70% dos doentes e a radiologia convencional, que não evidencia alterações na maioria das situações clínicas.

Estes factos, associados à relativa boa resposta aos anti-inflamatórios não esteróides, origina um atraso na referenciação destes doentes para uma consulta de reumatologia.

Algumas características devem, contudo, alertar o clínico. Estas são o ritmo inflamatório da dor articular, quer esta atinja uma ou mais articulações, a rigidez matinal prolongada (i.e. superior a 30 minutos) e a, mais rara, presença de tumefação, identificada pelo médico, na(s) articulação(ões) afectada(s). A distribuição simétrica das queixas e o envolvimento das metacarpo e metatarsofalângicas são a favor de uma evolução futura para artrite reumatóide. Habitualmente é ao médico de família e/ou clínico geral (MF/CG) que o doente primeiro recorre, devido ao aparecimento de uma AI.

É por tudo isto que, nos últimos anos, apareceram e se foram disseminando, na Europa e EUA, as consultas de reumatologia especialmente dedicadas às AI denominadas «Clínicas de AI». Estas devem facultar um acesso fácil e rápido dos doentes à consulta, onde são protocolados com finalidade diagnóstica, terapêutica e prognóstica. Esta recolha e tratamento de informação facilita o estudo futuro da epidemiologia, evolução, resposta ao tratamento e até da etiopatogenia da AI. Estas «clínicas» têm ainda como missão informar e dar formação aos MF/CG acerca da AI, criar programas e redes simplificados de referenciação dos doentes, alertar a população em geral, e esclarecer as Autoridades de Saúde, nos seus vários níveis, sobre esta situação.

Na sequência de uma proposta da anterior Direcção da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, formulada específica e publicamente no XII Congresso Português de Reumatologia, Estoril 31/03-3/04/2004¹, os Serviços de Reumatologia dos Hospitais Egas Moniz, SA e Santa Maria, em Lisboa, decidiram criar consultas estruturadas de AI em estreita colaboração com os Centros de Saúde (CS) das respectivas Unidades da Subregião de Lisboa da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (Quadro I).

Assim, este projecto, para cada Unidade, assenta em duas estruturas – os Centros de Saúde e os

Quadro 1. Centros de Saúde de cada Unidade da Subregião de Saúde de Lisboa

Hospital Egas Moniz, SA	Hospital Santa Maria
Unidade C	Unidade A
Santo Condestável	Alvalade
Alcântara*	Lumiar
Ajuda	Pontinha
Carnaxide	Odivelas
Oeiras*	Loures
Parede	
Cascais	

*CS que iniciam a fase experimental da referenciação à Consulta de AI da Unidade C que depois, progressivamente, se estenderá aos restantes.

Serviços de Reumatologia – e em dois instrumentos – o programa informático para registo dos doentes e o folheto informativo / formulário de referenciação.

Nos CS, os MF ao identificarem os doentes com AI putativa preenchem o formulário de referenciação e entregam-no ao doente para o enviar pelo correio. Em cada CS, onde o projecto foi apresentado em sessão clínica pelos responsáveis das respectivas Consultas de AI, existe um MF com funções de estímulo, incentivo e coordenação desta tarefa.

Nas Consultas Externas dos Serviços de Reumatologia é disponibilizado um espaço físico e temporal, para observação exclusiva dos doentes com AI referenciados pelos MF. Aí também podem ser consultados doentes com outro(s) tipo(s) de referência. A consulta será realizada por um ou mais reumatologistas e os internos complementares deverão aí permanecer um período de tempo a definir que é essencial para a sua completa formação. Os dados dos doentes, em todas as visitas periódicas que ocorrerem, serão registados directamente numa ficha informática.

Este programa informático, desenvolvido por nós, especificamente com este objectivo, inclui uma ficha individual com registo inicial e de seguimento que integra dados demográficos, clínicos, funcionais, laboratoriais, radiológicos, terapêuticos e evolutivos. Este registo amigável permite, entre outras utilizações, uma avaliação gráfica da evolução individual ou colectiva, de vários daqueles dados dos doentes.

O folheto informativo/nota de referenciação é um único instrumento que na realidade agrega aqueles dois elementos (Fig. 1). No folheto informativo incluem-se noções básicas do que é, como suspeitar e quais as consequências da AI. Aí também se podem consultar os critérios de referenciação da AI para uma Consulta de Reumatologia e conhecer o que é uma Consulta de AI. A nota de referenciação é preenchida pelo MF, com os dados essenciais acerca do doente e do médico referenciador, que depois a destaca do folheto informativo, dobra e encerra, colando-a, para posteriormente a entregar ao doente que, voluntariamente, a introduzirá em qualquer posto dos Correios, visto que tem o porte pago. Ao chegar ao Serviço de Reumatologia respectivo, esta nota é rastreada pelo reumatologista responsável pela consulta, o qual marca a data da consulta, que é posteriormente comunicada ao doente por via telefónica ou postal.

Este é um projecto em fase de arranque nestes dois hospitais mas que colocamos à disposição dos restantes Serviços de Reumatologia, pelo que incentivamos os interessados a contactarem-nos para a cedência dos necessários elementos.



Figura 1. Folheto Informativo/Nota de Referenciação (frente e verso)

Referência

- Costa MM, Branco JC. Projecto de rastreio e registo nacional da artrite inicial. *Acta Reum Port* 2004, 29 (supl): S32

Jaime C. Branco

Director do Serviço de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz, SA, Lisboa

Maria Manuela Costa

Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa

António Alves Matos

Assistente Graduado de Reumatologia e Responsável pela Consulta Externa de Reumatologia do Hospital de Egas Moniz, SA, Lisboa

Mário Viana Queiroz

Director do Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Agradecimentos

Agradecemos a colaboração e suporte financeiro institucional dos Laboratórios Wyeth Lederle, Abbott Imunologia e Shering-Plough.

■ **Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis**

Local e Data: Viena, Austria. 15-18 de Março de 2006

■ **XIII Congresso Português de Reumatologia**

Local e Data: Ponta Delgada. 27-29 de Abril de 2006

Limite de Envio de Resumos: 31 de Janeiro de 2006

■ **33rd European Symposium on Calcified Tissues**

Local e Data: República Checa, Praga. 10-14 de Maio de 2006

■ **IOF World Congress of Osteoporosis**

Local e Data: Canadá, Toronto. 2-6 de Junho de 2006

■ **11th EULAR Sonography Course.**

Local e Data: Holanda, Oranjewoud, 19-21 de Junho de 2006

■ **2006 EULAR Congress**

Local e Data: Holanda, Amesterdão, 21-24 de Junho de 2006

Limite de Envio de Resumos: 31 de Janeiro de 2006

■ **12th APLAR Congress 2006**

Local e Data: Malásia, Kuala Lumpur. 1-5 de Agosto de 2006

Limite de Envio de Resumos: 15 de Fevereiro de 2006

■ **28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research**

Local e Data: EUA, Philadelphia. 15-19 Setembro de 2006

■ **ACR American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting**

Local e Data: EUA, Washington, D.C. 10-15 de Novembro de 2006

Provável Limite de Envio de Resumos: 5 de Maio de 2006

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

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

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse financeiro.

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

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

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

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

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

Instruções aos Autores

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

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

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(para o biénio 2005-2006):

para a morada permanente:

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

ou para:

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

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

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

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

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Página 1

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

Página 2

- Título (sem autores)
- Resumo

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

- Palavras-chave

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

Página 3 e seguintes

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

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

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

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

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

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

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

– *Revista*

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

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

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

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

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

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

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

do artigo e a indicação da parte superior da figura.

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

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

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

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

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

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

Minuta da carta a enviar ao Editor

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

O(s) autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado:

é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os autores, ao submeterem o trabalho para publicação, transferem para a Acta Reumatológica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os autores devem assinar

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

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

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

The articles can be written in Portuguese or in English.

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

Authors have to disclose financial conflicts of interest.

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

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

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

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

Instructions to authors

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

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

Editor
Acta Reumatológica Portuguesa

(for 2005-2006):

to the permanent address:

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

or to:

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

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

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

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

Manuscripts should be organized as explained below:

Page 1

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

Page 2

a) Title (without authors)

b) Abstract

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

c) Keywords

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

Page 3 and following pages

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

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

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

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

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

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

Authors are responsible for the accuracy of the references.

Examples:

– *Journal article*

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

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

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

– *Chapter in Book*

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

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

– *Book*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Letter draft:

Send with manuscript to The Editor:

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

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

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

All authors must sign.

Name (capitals): _____

Date: _____

Signature: _____