



ACTA  
REUMATOLÓGICA  
PORTUGUESA

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

Vol 33 • Nº 4  
Outubro/Dezembro 2008

Medfarma  
edições

# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

---

## CONSELHO EDITORIAL

---

### Editor Chefe (Chief Editor)

Maria José Parreira Santos

### Editores Associados (Associated Editors)

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

---

## CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

---

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

---

## EDITOR TÉCNICO

---

J. Cavaleiro

### Administração, Direcção Comercial e Serviços de Publicidade

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

### Redacção

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

### Registo

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

### Assinaturas Anuais (4 Números)

#### Yearly Subscriptions (4 Issues)

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

**Depósito Legal:** 86.955/95

**Tiragem:** 7.500 exemplares

### Impressão e Acabamento

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

### Produção Gráfica

Rita Correia

### Periodicidade

Publicação Trimestral

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

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

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

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

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

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

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

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



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

---

ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPR  
BIÉNIO 2009-2010

---

---

DIRECÇÃO

---

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

---

MESA DA ASSEMBLEIA GERAL

---

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

---

CONSELHO FISCAL

---

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

---

PRESIDENTE ELEITO

---

Dr. Luís Maurício Santos

SUMÁRIO / CONTENTS

EDITORIAIS / EDITORIALS

- Sjögren's Syndrome and its unrevealed secrets** 389  
**Síndrome de Sjögren com os seus segredos por desvendar**  
José Vaz Patto

ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEWS

- Nailfold capillaroscopy in children and adolescents with rheumatic diseases** 395  
**Capilaroscopia periungueal em crianças e adolescentes com doenças reumáticas**  
Daniela G Petry, Maria T Terreri, Cláudio A Len, Maria O Hilário

- The clinical importance of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus** 402  
**A importância clínica da linfadenopatia no lúpus eritematoso sistémico**  
Meltem Alkan Melikoglu, Mehmet Melikoglu

- Rheumatic manifestations in leprosy** 407  
**Manifestações reumáticas da hanseníase**  
Helena L Alves Pereira, Sandra L Euzébio Ribeiro, Emilia I Sato

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL PAPERS

- Screening of family members of children with Familial Mediterranean Fever: true-autosomal and pseudo-autosomal inheritance** 415  
**Rastreio dos membros da família de crianças com Febre Mediterrânica Familiar: transmissão autossómica verdadeira e pseudo-autossómica**  
Musa Kazım Çağlar, Fatma Şemsa Altugan, Hüseyin Özyurt, Halil İbrahim Atasoy

- Salivary gland scintigraphy in the evaluation of patients with sicca complaints** 422  
**Cintigrafia das glândulas salivares major na avaliação de doentes com queixas secas**  
Filipe Vinagre, Ana Isabel Santos, Maria José Santos, Ana Prata, Ana Oliveira, J Canas da Silva

- Is the response to anti-TNF $\alpha$  treatment influenced by the presence of IgM rheumatoid factor, in Rheumatoid Arthritis patients?** 430  
**Associação entre presença de factores reumatóides IgM no soro e resposta à terapêutica com agentes inibidores do TNF $\alpha$  em doentes com Artrite Reumatóide**  
Ana Filipa Mourão, FM Pimentel dos Santos, Sandra Falcão, Rita Barros, Teresa Laura Pinto, Alexandra Mendes, Walter Castelão, Patrícia Nero, João Eurico Fonseca, António Alves de Matos, Jaime C. Branco

SUMÁRIO / CONTENTS

---

**Non-steroidal anti-inflammatory drugs prescription in General Practice setting: does informatics have any influence?** 435

**Prescrição de anti-inflamatórios não esteróides no ambiente de Medicina Geral e Familiar: a informática influencia?**

*Luiz Miguel Santiago, Margarida Marques, Dina Martins, Inês Rosendo, Gonçalo Pimenta, Tiago Santos, Liliana Constantino, Glória Neto, Maria dos Prazeres Francisco*

---

**Back school for patients with non-specific chronic low-back pain: benefits from the association of an exercise program with patient's education** 443

**Escola de coluna para pacientes com lombalgia crônica inespecífica: benefícios da associação de exercícios e educação ao paciente**

*Sandra C de Andrade, Aurelan G Ribeiro de Araújo, Maria José Vilar*

---

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

---

**Hemorrhagic vesicle-bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura and review of literature** 452

**Lesões véscico-bolhosas hemorrágicas na púrpura de Henoch-Schönlein e revisão da literatura**

*Carlos R Júnior, Renata Yamaguti, Aline M Ribeiro, Bárbara A Melo, Lúcia A Campos, Clovis A da Silva*

---

**Lymphoedema in systemic juvenile arthritis: a rare extraarticular feature** 457

**Linfedema na artrite idiopática juvenil: uma manifestação extra-articular rara**

*C. Ambrósio, P. Abreu, M. Alexandre, A. Malcata*

---

**SAPHO syndrome: misdiagnosed and operated** 460

**Síndrome de SAPHO: mal diagnosticado e operado**

*Evrin Karadag-Saygi, O. Hakan Gunduz, Gulistan Gumrukcu, Gulseren Akyuz*

---

**Arthritis and X-linked agammaglobulinemia** 464

**Artrite e agamaglobulinémia ligada ao X**

*Pedro Machado, Alexandra Santos, Emília Faria, Jorge Silva, Armando Malcata, Celso Chieira*

---

IMAGENS EM REUMATOLOGIA / IMAGES IN RHEUMATOLOGY

---

**Multiple enchondromatosis: Ollier's disease** 473

**Encondromatose Múltipla: Doença de Ollier**

*J Costa, M. Bogas, A Ribeiro, S Alcino, D Araújo*

SUMÁRIO / CONTENTS

CARTAS AO EDITOR / LETTERS TO THE EDITOR

- Structural lesion and disability – not only rheumatoid arthritis but also osteoarthritis** 475  
*Lesão estrutural e incapacidade – nem só da artrite, também da artrose*  
Margarida Cruz

- Fibromyalgia in between: Where do the musculoskeletal physicians and psychiatrists stand?** 477  
*A fibromialgia pelo meio: onde se posicionam os médicos do aparelho locomotor e os psiquiatras?*  
Ayhan Algül, Cengiz Başoğlu, Mehmet Z Kıralp, Levent Özçakar

- ERRATA 392

- COLABORADORES NO BIÉNIO 2007-2008 479

- AGENDA 480

- NORMAS DE PUBLICAÇÃO / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 481

## SINDROMA DE SJÖGREN COM OS SEUS SEGREDOS POR DESVENDAR

José Vaz Patto\*

A Síndrome de Sjögren (SS) continua a ser uma doença fascinante em diferentes aspectos e a desafiar todos os investigadores que se interessam por esta doença. Desde a descrição inicial de Henrik Sjögren em 1933, passaram 75 anos sem que muitos dos seus aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos e clínicos estejam esclarecidos.

### História natural e diagnóstico precoce

Apesar de ser uma doença relativamente frequente na população, a sua história natural não está completamente esclarecida. Não apresenta propriamente uma fase inicial de doença, e a evolução para uma fase estabelecida leva provavelmente, na maioria dos doentes, mais de uma década. O nosso grupo, que tem procurado efectuar diagnóstico em fases precoces da doença,<sup>1,2</sup> acompanha desde há anos vários doentes que não registam qualquer agravamento funcional, mesmo quando a biópsia inicial das glândulas salivares (GS) mostrou um forte infiltrado inflamatório. A evolução das queixas secas não é em crescendo contínuo pois, à semelhança da nossa experiência, estudos prospectivos mostraram poder haver estabilização ou mesmo melhoria espontânea dos parâmetros funcionais ao fim de alguns anos, apesar de manifestações secas intensas prévias.<sup>3</sup> Deve, no entanto, salientar-se que muitos doentes têm índices de qualidade de vida péssimos, que se assemelham a outras doenças reumáticas (ex. LES e AR). É frustrante para os Reumatologistas não terem possibilidade de efectuar uma terapêutica agressiva, no sentido da remissão da doença. Não deixa de ser interessante que os corticóides, eficazes na maioria das doenças auto-imunes, aqui não demonstrem quaisquer vantagens, exceptuando nalgumas complicações sistémicas,<sup>4</sup> apesar de estar demonstrado que, tal como o tabaco, podem diminuir significativamente o infiltrado linfocitário glandular<sup>5,6</sup> (factos estes

que devem sempre ser tidos em consideração quando se realiza uma biópsia das GS).

Numa minoria dos doentes podem ocorrer manifestações extra-glandulares graves com envolvimento do sistema nervoso central ou periférico, rim, pulmão, fígado ou vasculite cutânea. Em menos de 5% dos casos ocorre linfoma, habitualmente de células B. Os factores considerados preditivos para esta complicação são a presença de púrpura palpável, C4 baixo e crioglobulinemia mista monoclonal.<sup>7</sup>

Se a SS fosse semelhante a outras doenças imunológicas, seria razoável pensar que um tratamento agressivo numa fase inicial ou sub-clínica seria fundamental para a cura/remissão da doença; no entanto, não está descrito que as terapêuticas recentes e mais agressivas da AR e LES tenham contribuído para uma redução do aparecimento do Síndrome de Sjögren secundário.

### O diagnóstico da SS

Independentemente de todas estas vicissitudes, o diagnóstico deverá ser efectuada o mais cedo possível, pois as terapêuticas disponíveis (substituto salivares e lacrimais, medidas de higiene e pilocarpina ou cevimelina)<sup>4</sup> podem minorar as complicações locais e melhorar a qualidade de vida e o prognóstico. Dado existirem múltiplas causas de síndrome seca, não é fácil efectuar um diagnóstico de SS numa fase inicial. Esquecendo a controvérsia dos múltiplos critérios que foram aparecendo, os critérios EU/USA<sup>8</sup> são os que recolhem maior aceitação no momento actual.

Embora a biópsia das glândulas salivares seja o método diagnóstico mais importante, na prática, a cintigrafia das GS passa por ser um dos mais utilizados, dado a sua acessibilidade e por não ser cruento. A cintigrafia das GS é um método que confirma uma suspeita forte com imunologia positiva, mas pouco discriminatório nas fases iniciais de doença. A RMN (Sialoressonância) e a ecografia das GS também têm sido aperfeiçoadas para o diag-

\*Instituto Português de Reumatologia

nóstico da SS e foram apresentados recentemente resultados muito promissores.<sup>9</sup> Devem, no entanto, ser validados com cuidado, usando grupos de controlo com outras causas de síndromas secas.<sup>10</sup>

Alguns tem procurado melhorar a especificidade da cintigrafia das GS<sup>11,12</sup> e neste número da Acta podemos apreciar um estudo no qual os autores procuram trazer um valor acrescentado, tanto na padronização dos achados cintigráficos das GS como no poder discriminatório da cintigrafia quantitativa das GS no diagnóstico diferencial com outras síndromas secas.<sup>13</sup> Este artigo deverá ser lido com atenção e é desejável no futuro confirmar estes resultados com uma série maior.

Será que num futuro próximo poderão estes novos métodos de diagnóstico alcançar uma especificidade e sensibilidade tais que dispensarão a biopsia das GS?

## O epitélio e o seu papel fulcral

Embora a quantificação da proliferação celular («focus score») nas biopsias das GS seja o critério utilizado para o diagnóstico da SS, será talvez o epitélio das glândulas o «primo movens» da doença. A importância do epitélio é tal que levou a que alguns propusessem a mudança de nome de Síndrome de Sjögren para «Epitelite Autoimune».<sup>14,15</sup> A SS é caracterizada por uma agressão autoimune contra os epitélios dos órgãos envolvidos que se traduz numa infiltração linfocitária dos tecidos. No início, o infiltrado é constituído principalmente por células T activadas, enquanto que nas lesões crónicas tardias predominam as células B. Os macrófagos e as células dendríticas aparecem só nas lesões acentuadas com formação de centro germinal. É interessante salientar que os infiltrados linfocitários se formam à volta das estruturas epiteliais em todos os tecidos afectados. As células epiteliais não são apenas o alvo do sistema imune mas parecem ser os principais condutores de todo o processo imunológico nesta doença. Estas células são activadas e funcionam como células apresentadoras de autoantígenos às células T, produzem citocinas e quimoquinas necessárias ao recrutamento dos linfócitos T e B, organizando-os em centros germinativos, perpetuando e aumentando a lesão.<sup>16</sup> Como veremos mais à frente autoantígenos habitualmente «escondidos» são apresentados às células T após mecanismos apoptóticos.

## Auto-antígenos e auto-anticorpos SS-A/Ro e SS-B/La

Os anticorpos anti-SS-A (Ro) e anti-SS-B (La) encontram-se em 70-90% dos doentes com SS primária e associam-se a uma maior gravidade das lesões das GS,<sup>17</sup> aumento da frequência de púrpura palpaável, leucopenia, linfopenia e hipergamaglobulinemia.<sup>18</sup> A importância etiopatogénica destes antígenos e anticorpos parece ser grande. Sabe-se que os antígenos Ro/La estão localizados no citoplasma ou núcleo das células epiteliais e questiona-se como é que o sistema imunológico tem «acesso» a estas proteínas para produzir anticorpos contra elas. Uma das hipóteses é por mecanismo de apoptose, outra através dos exossomas nas células epiteliais das GS.<sup>19</sup>

A nível experimental, com células A-253, provou-se que estes anticorpos activavam a caspase-3 e induzem apoptose.<sup>20</sup> Constatou-se que o auto-antígeno Ro52 associado ao SS é uma «E3 ligase» que regula a proliferação e a morte celular.<sup>21</sup> Foi ainda demonstrado que o interferão  $\alpha$  induz estimulação da proteína Ro52 que é translocada do citoplasma para o núcleo, ao qual se segue a apoptose das células expostas ao interferão.<sup>22</sup>

Os anti-Ro/La por alguns motivos, nomeadamente efeito inibidor da *clearence* das células apoptóticas, levam a uma acumulação intensa das células apoptóticas no septo cardíaco em casos de bloqueio cardíaco congénito.<sup>23</sup>

## Apoptose, autoimunidade e Síndrome de Sjögren

A importância da apoptose como um dos mecanismos envolvidos nalgumas doenças auto-imunes é largamente conhecida e tem sido estudada desde há mais de uma década na SS<sup>24</sup> assim como em modelos animais de SS.<sup>25</sup> Alguns estudos animais mostram o papel fulcral da deficiência de estrogénios na clivagem de auto-antígenos (120-kd  $\alpha$ -fodrin), aumento da apoptose das células epiteliais, causando, pelo menos em parte, uma exocrinopatia autoimune.<sup>26</sup>

A discussão resultante do trabalho apresentado recentemente no número anterior da Acta Reumatológica Portuguesa por Herrera-Esparza e col.<sup>27</sup> vem claramente demonstrar a existência de dois locais distintos no que se refere aos achados apoptóticos, estando os epitélios claramente sepa-

rados dos processos inflamatórios/proliferativos. De acordo com este estudo, os alvos apoptóticos são as células epiteliais ductais e células dos ácinos ao contrário do que ocorre nos linfócitos infiltrantes onde não é demonstrado qualquer grau de apoptose. Estes e outros estudos vêm trazer pistas para a compreensão dos aspectos fisiopatológicos e etiopatogénicos da doença, assim como contribuir para o desenvolvimento de estratégias e descoberta de medicamentos eficazes nesta doença.<sup>28</sup> A título de exemplo podemos referir que em modelos murinos os inibidores da caspase reduzem a lesão nos tecidos podendo por isso vir a constituir uma nova opção terapêutica no futuro.<sup>29</sup>

Para terminar não quero deixar de salientar a importância para a Acta Reumatológica e para a Reumatologia Portuguesa da publicação em números consecutivos de dois interessantes artigos acerca da Síndrome de Sjögren, doença muitas vezes esquecida pelos nossos Reumatologistas. Presto ainda uma homenagem ao Dr. João Figueirinhas meu tutor, que considero um pioneiro da investigação da Síndrome de Sjögren em Portugal.<sup>30-33</sup>

#### Correspondência para

José Vaz Patto  
Instituto Português de Reumatologia  
Rua da Beneficência, nº7  
1050-034 Lisboa  
E-mail: jvpatto@netcabo.pt

#### Referências

1. Vaz Patto J, Figueirinhas J. Diagnóstico precoce do Síndrome de Sjögren. *Jornal do IPR* 2000;1:14-16
2. Barcelos F, Vaz Patto J. Sobreposições entre Síndrome Seco e Síndrome de Sjögren. XII Congresso Português de Reumatologia. *Acta Reumatol Port* 2004;20: Supl:43
3. Kelly CA, Foster H, Pal B. Primary Sjögren's syndrome in northeast England: a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991;30:437-442
4. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:284-291
5. Zandbelt MM et al. Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsies following treatment with corticosteroids in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;82:511-513
6. Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L et al. Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000;59:54-60
7. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:989-1010
8. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 554-558
9. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1244-1249
10. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Ultrasonography of salivary glands: an evolving approach for the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:454-455
11. Loutfi I, Nair MK, Ebrahim AK. Salivary gland scintigraphy: the use of semiquantitative analysis for uptake and clearance. *J Nucl Med Technol* 2003;31:81-85
12. Henriksen AM, Nossent HC. Quantitative salivary gland scintigraphy can distinguish patients with primary Sjögren's syndrome during the evaluation of sicca symptoms. *Clin Rheumatol* 2007;26:1837-1841
13. Vinagre F, Santos AI, Santos MJ, Prata A, Oliveira A, Canas da Silva J. Cintigrafia das glândulas salivares major na avaliação de doentes com queixas secas. *Acta Reumatol Port* 2008;33...
14. Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: why autoimmune epithelitis? *Oral Dis* 2006;12:523-532
15. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:73-95
16. Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesions: lessons from Sjögren's syndrome (autoimmune epithelitis). *Lupus* 2006;15:255-261
17. Silva MM, Madeira H, Parente M et al. Salivary biopsy of lower lip: association of histopathology and autoantibodies. *Rheumatol in Europe* 1996;25:93
18. Atkinson JC, Travis WD, Slocum L et al. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35:1368-1372
19. Kapsogeorgou EK, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Salivary gland epithelial cell exosomes: a source of autoantigenic ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum* 2005;52:1517-1521
20. Sisto M, Lisi S, Lofrumento D et al. Autoantibodies from Sjögren's syndrome trigger apoptosis in salivary gland cell line. *Ann NY Acad Sci* 2007;1108:418-425
21. Espinosa A, Zhou W, Ek M et al. The Sjögren's syndrome-associated autoantigen Ro52 is an E3 ligase that regulates proliferation and cell death. *J Immunol* 2006;176:6277-6285
22. Strandberg L, Ambrosi A, Espinosa A et al. Interferon-alpha induces up-regulation and nuclear translocati-

- 
- on of the Ro52 autoantigen as detected by a panel of novel Ro52-specific monoclonal antibodies. *J Clin Immunol* 2008;28:220-231
23. Reed JH, Neufing PJ, Jackson MW et al. Different temporal expression of immunodominant Ro60/60 kDa-SSA and La/SSB apotopes. *Clin Exp Immunol* 2007 148:153-160
24. Polihronis M, Tapinos NI, Theocharis E et al. Modes of epithelial cell death and repair in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1998;114:485-490
25. Kong L, Robinson CP, Peck AB et al. Inappropriate apoptosis of salivary and lacrimal gland epithelium of immunodeficient NOD-scid mice. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:675-681
26. Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M et al. Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjögren's Syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background. *Am J Pathol* 2003;163:1481-1490
27. Herrera-Esparza R, Bolain-y-Goya J, Ruvalcaba C, Ruvalcaba MG, Pacheco-Trovar D, Avalos-Diaz E. Apoptosis and cell proliferation: the paradox of salivary glands in Sjögren's Disease. *Acta Reumatol Port* 2008;33:299-303
28. Manganelli P, Fieta P. Apoptosis and Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:49-65
29. Saegusa K, Ishimaru N, Yanagi K et al. Prevention and induction of autoimmune exocrinopathy is dependent on pathogenic autoantigen cleavage in murine Sjögren's Syndrome. *J Immunol* 2002;169:1050-1057
30. Brito A, Figueirinhas J, Ramos M et al. Síndrome de Sjögren. *Acta Med Por* 1994;7:565-576
31. Figueirinhas J, Magalhães EM. Estudos Cintigráficos do Complexo Salivar na Artrite Reumatóide. *Arq Reumatol* 1980;1:104
32. Figueirinhas J, Vaz Patto J, Cruz Martins J, Benevenuta Esquível M, Silva MM. Salivary Glands and Thyroid Ultrasonography in Sjögren's Syndrome. The 100-year anniversary of Henrik Sjögren, State of the art lectures on Sjögren's Syndrome and perspectives, Jönköping, Sweden, September, 1999. Congress book: 100
33. Brito A, Figueirinhas J. Síndrome de Sjögren e sialografia. *Jornal IPR* 2001;3:85-91
- 

ERRATA

CORRECÇÃO DO EDITORIAL «DEXAR»\* OU  
NÃO «DEXAR»\*? — EIS A QUESTÃO  
ACTA REUMATOL PORT 2008;33:261-264

Estas questões, no que se refere à relação entre a DMO e o risco de fractura, são ainda mais pertinentes dado o risco de fractura aumentar de uma forma não linear com a diminuição da DMO, não havendo um *cut-off* de DMO que separe distintamente quem com risco de fractura daqueles sem esse risco, e pelo facto de, porque também em maior número absoluto, a maioria das fracturas osteoporóticas ocorrerem em indivíduos classificados pela sua DMO como não osteoporóticos (*score T* > -2,5).

## CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Daniela G Petry,\* Maria T Terreri,\*\* Cláudio A Len,\* Maria O Hilário\*\*

### Resumo

A capilaroscopia periungueal (CPU) é um método diagnóstico simples, não invasivo e de baixo custo, que permite o estudo *in vivo* do estado funcional e morfológico da rede capilar através da visualização direta da fileira distal de capilares da região periungueal dos dedos das mãos. Tem sido usada para auxílio diagnóstico em doenças como esclerodermia, dermatomiosite, lupus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo, para diferenciar doença ativa e inativa, principalmente na dermatomiosite, e para distinguir o fenômeno de Raynaud primário do secundário. A maioria dos relatos de CPU tem sido qualitativa e semi-quantitativa. Trabalhos com métodos quantitativos (video-capilaroscopia) são raros na infância. Os autores fizeram uma revisão de literatura utilizando as bases de dados *Medline*, *Lilacs* e *Pubmed*, usando as palavras-chaves: capilaroscopia periungueal, colagenoses, Raynaud, crianças e adolescentes.

**Palavras-chave:** Capilaroscopia Periungueal; Raynaud; Crianças; Adolescentes; Doenças Reumáticas.

### Abstract

Nailfold capillaroscopy is a simple, noninvasive and inexpensive method which allows a functional and morphological study of the capillary network through direct visualization of the distal row of periungueal capillaries of the fingers. This method has been used as a diagnostic auxiliary in diseases such as scleroderma, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. It has also been used to differentiate between active and non active diseases, especially

dermatomyositis, and to distinguish between primary and secondary Raynaud's phenomenon. Most reports of nailfold capillaroscopy are qualitative and semi-quantitative. Manuscripts describing quantitative methods (video-capillaroscopy) are scarce, particularly in childhood. The authors did a literature review based on Medline, Lilacs and Pubmed data using the keywords: nailfold capillaroscopy, colagenosis, Raynaud, children and adolescents.

**Keywords:** Capillaroscopy; Raynaud's Phenomenon; Colagenosis; Children; Adolescents.

### Introdução

A capilaroscopia periungueal (CPU) é um método diagnóstico simples, não invasivo e de baixo custo, que permite o estudo *in vivo* do estado funcional e morfológico da rede capilar através da visualização direta da fileira distal de capilares da região periungueal dos dedos das mãos. Tem um papel importante como método diagnóstico nas doenças do tecido conjuntivo (colagenoses) que apresentam alterações estruturais vasculares. A sua fácil execução e aplicabilidade, o fato de não ser traumática e o baixo custo fazem deste método uma opção no auxílio diagnóstico e acompanhamento destas doenças. A CPU também é usada para distinguir o fenômeno de Raynaud (FR) primário do secundário, como preditor de prognóstico para as colagenoses [principalmente para a esclerose sistêmica (ES)] e para diferenciar doença ativa e inativa [como na dermatomiosite (DM)].<sup>1,2</sup>

### Metodologia

Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura dos últimos 30 anos utilizando as ba-

\*Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

\*\*Departamento de Pediatria, UNIFESP, São Paulo, SP.

ses de dados *Medline*, *Lilacs* e *Pubmed*. As palavras-chave utilizadas foram capilaroscopia periungueal (*nailfold capillaroscopy*), colagenoses (*colagenosis*), Raynaud, crianças (*children*) e adolescentes (*adolescents*). Utilizaram-se como estratégia de busca no período de 1978 a 2008 as seguintes palavras: CPU × colagenoses × crianças e adolescentes (41 artigos), CPU × Raynaud × crianças e adolescentes (12 artigos), CPU × Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) × crianças e adolescentes (6 artigos), CPU × AIJ × crianças e adolescentes (nenhum artigo), CPU × DM × crianças e adolescentes (21 artigos), CPU × ES × crianças e adolescentes (9 artigos) e CPU × Doença Mista do Tecido Conjuntivo × crianças e adolescentes (nenhum artigo). Foram excluídos os artigos que incluíam amostra apenas de população adulta, dermatomiosite amiopática, LES cutâneo, e artigos repetidos, sendo selecionados 45 artigos para esta revisão. Publicações realizadas em população adulta foram referidas quando havia escassez de trabalhos na infância e adolescência.

### Capilaroscopia periungueal em crianças e adolescentes saudáveis

A padronização de CPU em crianças e adolescentes saudáveis foi realizada por alguns autores.<sup>1,2</sup> No estudo de Terreri e col. com 329 crianças e adolescentes saudáveis de 2,1 a 16,7 anos de idade de ambos os sexos, foi observado que o número de capilares por milímetro variou de 5 a 9 e que a dismorfia capilar ocorreu em 36% dos casos, sendo que a maioria constou de capilares bizarros.<sup>2</sup> Ectasia capilar foi observada em apenas 9% dos casos e áreas de deleção foram detectadas em apenas 2% com grau de deleção de até 0,3. Além disso, crianças mais jovens apresentaram maior *score* de plexo venoso subpapilar e menor número de capilares por milímetro. Estas informações sobre a normalidade da CPU são importantes para a avaliação diagnóstica de doentes com doenças reumáticas auto-imunes.<sup>2</sup> A Figura 1 mostra uma CPU normal.

### Capilaroscopia periungueal em crianças e adolescentes com doenças reumáticas

A CPU tem seu papel no diagnóstico de doenças com envolvimento capilar. O comprometimento microvascular representa uma das primeiras alte-



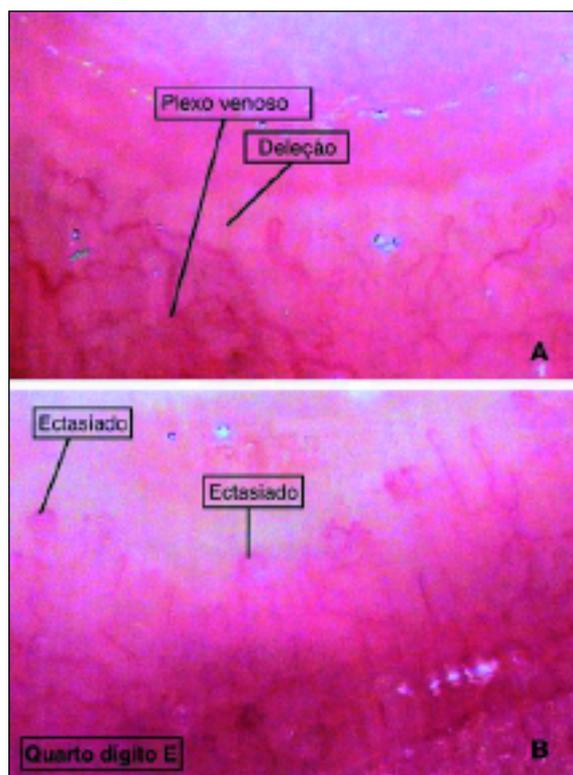
**Figura 1.** Capilaroscopia periungueal normal. Observam-se capilares dispostos paralelamente sem distorções capilares ou ausência de áreas de deleção.

rações em várias doenças auto-imunes. A CPU tem-se mostrado muito útil no diagnóstico de doenças do espectro da esclerodermia, que apresentam alterações microvasculares caracterizadas por desorganização da rede capilar distal, representada por desvascularização, resultando em diminuição da densidade capilar e alargamento capilar (ectasia). O padrão de esclerodermia (SD), caracterizado por ectasia de alças capilares e regiões avasculares (deleção vascular), resultando em diminuição do número de capilares, é encontrado em cerca de 80% dos doentes com ES, mas também pode ser visto em doentes com DM e doença mista do tecido conjuntivo<sup>3</sup> (Figura 2). Num estudo prospectivo que envolveu 41 crianças com colagenoses, as maiores alterações na CPU foram observadas nos doentes com DM juvenil, ES e doença indiferenciada do tecido conjuntivo e constaram de densidade capilar diminuída e aumento da largura da alça capilar.<sup>4</sup>

Além de sua utilidade no diagnóstico das doenças reumáticas, a CPU também é útil para diferenciar doença ativa e inativa (principalmente na DM), para distinguir o FR primário do secundário e como preditor de prognóstico para as colagenoses (ES).<sup>5,6</sup>

### Dermatomiosite juvenil

A DM é caracterizada por uma inflamação vascular de pequenos vasos da pele, do músculo e eventualmente de órgãos internos, como o intestino.<sup>7</sup> Nestes doentes a CPU geralmente revela diminuição da densidade capilar, ectasia capilar e presença de capilares em «arbustos» (Figura 3). O padrão SD está presente em cerca de 60% dos casos.<sup>8</sup> Embora geralmente indistinguível das alterações encontradas na esclerodermia, a microangio-



**Figura 2.** Capilaroscopia periungueal mostrando padrão esclerodérmico com deleção (A) e ectasia capilares (B). Aumento de 16x.

patia da DM apresenta maior freqüência de capilares em «arbusto», com ramificações exuberantes. Além disso, as alterações vistas na DM costumam ter um caráter mais dinâmico que na esclerodermia, podendo regredir rapidamente com o controle da doença. A polimiosite, pelo contrário, não costuma apresentar alterações na CPU.

Em um estudo com 9 doentes com DM juvenil, Silver e Maricq observaram que o grau de alterações morfológicas na CPU se correlacionou com o curso clínico da doença.<sup>9</sup> Spencer-Green e col. relataram alterações na CPU em 11 de 19 crianças com DM juvenil e correlacionaram as alterações capilares com as formas mais graves da doença.<sup>10</sup> Complicações ulcerativas, calcinose e evolução mais grave se correlacionaram com as alterações capilares.<sup>9,11</sup> A perda de capilares em fileira terminal e a formação de capilares em «arbusto» foram associadas com as manifestações cutâneas e com a maior duração dos sintomas até o início do tratamento, em um estudo com 60 doentes com DM juvenil.<sup>12</sup> Nascif e col. observaram uma correlação entre a atividade da doença e as alterações capila-



**Figura 3.** Capilares em «arbustos», sugestivos de dermatomiosite.

rosópicas, indicando que este método é adequado para monitorar a evolução da doença.<sup>13</sup> Adicionalmente, alterações na CPU têm sido correlacionadas com achados histopatológicos de biópsia muscular.<sup>14</sup> A CPU poderá ser, portanto, uma alternativa não invasiva para a biópsia, tanto para o diagnóstico como para a evolução do grau de vasculopatia da DM juvenil. No entanto, um estudo publicado em 2008 mostrou que a persistência de alterações na CPU se relaciona com a presença de manifestações cutâneas em doentes não tratados, mas não tem relação com a atividade muscular. Estes achados sugerem que as vasculopatias cutânea e muscular têm diferentes mecanismos fisiopatológicos.<sup>15</sup>

## Esclerodermia

A ES é caracterizada por alterações auto-imunes, anormalidades microvasculares e fibrose da pele e dos órgãos internos. São descritos dois subtipos: a limitada (síndrome CREST – com anticorpo anti-centrômero) e a difusa (frequentemente associada ao anticorpo anti-topoisomerase/Scl-70). O diagnóstico precoce e a distinção de manifestações que traduzam atividade de doença nem sempre são fáceis de obter e a CPU representa um método que possibilita detectar precocemente as alterações microvasculares.<sup>16-19</sup>

Em 5 de 8 crianças com ES foi observado o padrão SD com densidade capilar diminuída, alças capilares com comprimento irregular, capilares em «arbustos» e megacapilares, hemorragias patológicas e áreas avasculares.<sup>17</sup> Estas alterações se mostraram progressivas em todos os doentes.<sup>17</sup>

A combinação de alterações da CPU quantitativa e positividade de anticorpo anti-nuclear apresenta uma grande sensibilidade e especificidade

para prever o desenvolvimento de ES.<sup>18,19</sup>

A CPU possibilita a monitorização da progressão da doença microvascular e a avaliação da gravidade da doença. Alterações capilares relacionam-se com aumento da resistência da artéria pulmonar e com hipertensão arterial pulmonar, assim como com FR, úlceras digitais, hipomotilidade esofágica e baixa temperatura dos dedos.<sup>20-23</sup>

A escleroderma localizada (cutânea) não costuma acarretar alterações na CPU.<sup>20,24</sup> Em 27 adultos com escleroderma localizada os únicos 2 doentes que apresentaram alterações na CPU tipo padrão SD, evoluíram para ES.<sup>20,24</sup>

### Doença mista do tecido conjuntivo

É uma doença heterogênea caracterizada por FR, edema de dedos, artrite, auto-anticorpo específico (anti-RNP) e sinais e sintomas de outras colagenoses como miosite, envolvimento pulmonar e esclerodactilia. A CPU mostra o padrão SD em cerca de 60% dos casos.<sup>25,26</sup> Não foram encontrados estudos em crianças.

### Lupus Eritematoso Sistêmico

As lesões vasculares são o marcador patológico do LES desta doença e podem ser caracterizadas por hemorragias, infartos digitais e lesões cutâneas. Alterações como alças alongadas, tortuosas e enoveladas, são descritas em cerca de 30% dos casos e são independentes da presença de FR.<sup>26,27</sup> Densidade capilar diminuída e maior diâmetro de alça capilar ocorrem mais frequentemente nos indivíduos com FR.<sup>28</sup> O padrão SD é raro e em um terço dos casos não se observam alterações.<sup>28</sup>

Alguns estudos têm demonstrado que cerca de 36% dos doentes adultos e adolescentes com LES podem ter uma grande variedade de anormalidades capilares na CPU, porém sem apresentarem um padrão específico.<sup>29</sup> Entretanto, ainda não está claro se estas alterações são precoces. A lesão em janela, visível na superfície extensora das falanges, que se caracteriza por desvascularização circunscrita de capilares das papilas dérmicas e extensa visibilidade do plexo venoso subpapilar subjacente, é uma alteração característica. Em um estudo com crianças e adultos o índice de atividade de doença (SLEDAI) e a presença de anticorpos anti-RNP foram associados a alterações na CPU.<sup>17,30</sup>

### Artrite idiopática juvenil

Não há descrição de padrão SD e a rede capilar periungueal apresenta configuração normal na artrite idiopática juvenil.<sup>17</sup> Apenas alterações não específicas como tortuosidade e alongamento capilar, aumento da visibilidade do plexo venoso subpapilar e micropetéquias podem ser encontradas. Estas alterações são observadas mais frequentemente em doentes com o subtipo poliarticular com fator reumatóide e anticorpo anti-nuclear positivos.<sup>17,30</sup>

### Fenômeno de Raynaud

O FR é um distúrbio vascular caracterizado por ataques episódicos e reversíveis de vasoespasmos com palidez de extremidades seguido por cianose e hiperemia, desencadeados pela exposição ao frio ou por estresse emocional. O FR pode ser classificado como primário ou idiopático, ou secundário. O FR primário ou idiopático constitui até cerca de 90% dos casos e caracteriza-se por ataques simétricos, ausência de necrose tecidual, ulceração ou gangrena, ausência de causa secundária (avaliada pela anamnese e exame físico), de anticorpos anti-nucleares, provas de fase aguda normais e presença de CPU sem alterações.<sup>31</sup>

Excluindo o FR de causa ocupacional, a principal causa de Raynaud secundário são as colagenoses (ES, doença mista do tecido conjuntivo, entre outras). Este sinal/sintoma pode ser a manifestação inicial em um número grande de doentes. A frequência de doentes adultos com FR que desenvolveram colagenose pode variar entre 4 e 60%.<sup>27,32-36</sup> Em nosso meio Higashi e col. estudaram 19 adultos com FR e encontraram alterações capilares e evolução para escleroderma em 3.<sup>37</sup> Duffy e col. estudaram 27 crianças com FR (67% com FR secundário) e concluíram que a CPU pode distinguir entre o fenômeno de Raynaud primário e o secundário a colagenoses.<sup>38</sup> Navon e col. avaliaram 11 crianças com FR, sendo que as 2 que apresentaram padrão SD na CPU desenvolveram posteriormente manifestações de ES.<sup>39</sup> Capilares gigantes, áreas avasculares e arquitetura irregular foram observados em adultos com FR que desenvolveram doenças do tecido conectivo durante um seguimento de 6,5 anos.<sup>40</sup> Cerca de 15 a 20% dos doentes com FR que têm auto-anticorpos e/ou alterações na CPU e porém não preenchem critérios para uma colagenose, desenvolverão a doença

dentro de 2 anos.<sup>41</sup> Estes fatores preditivos não foram estudados em crianças.

Em um estudo prospectivo com tempo de seguimento médio de 2 anos foram avaliados 250 crianças e adolescentes até 20 anos de idade com FR. A maioria apresentou CPU normal ou achados inespecíficos (apenas 4% com padrão SD). Cerca de 13% preencheram critérios para colagenose (esclerodermia em 5,2% dos doentes, LES em 3,6%, artrite idiopática juvenil em 2,4 % e artrite reumatóide em 1,6%). Cerca de 60% das crianças e dos adolescentes que desenvolveram doenças do grupo da esclerodermia apresentavam padrão SD 6 meses antes do início da doença mostrando o valor prognóstico das alterações na CPU para o desenvolvimento de colagenoses.<sup>30</sup>

### Métodos quantitativos (videocapilaroscopia-VCP)

Trabalhos com métodos quantitativos, baseados em contagens manuais e análise por computador têm sido publicados.<sup>21,42,43</sup> A VCP é considerada uma extensão da CPU tradicional e permite o armazenamento de dados mais acurados, bem como análise e quantificação das alterações capilares. A grande vantagem consiste no fato de ser um método de boa sensibilidade e por ter um possível valor preditivo para a extensão, gravidade e evolução da doença. Por outro lado, a VCP tem algumas limitações como a baixa especificidade, a variação inter-observador do padrão microvascular considerado normal e o tempo maior para execução.<sup>17,18,21,29,42-44</sup> Trabalhos de VCP em crianças e adolescentes ainda são escassos e com casuísticas pequenas.<sup>29,45</sup>

A VCP é a evolução mais recente da CPU para o estudo dinâmico e para a aquisição instantânea das imagens observadas (pela fotografia eletrônica), e apesar do seu custo mais elevado é provável que traga novos subsídios para o diagnóstico e evolução das doenças reumáticas.<sup>42</sup>

### Conclusão

A CPU é um método útil para diagnóstico e evolução das doenças reumáticas e fenômeno de Raynaud na faixa etária pediátrica. A VCP é um exame que está sendo utilizado esporadicamente ainda com poucos trabalhos na infância e adolescência.

### Correspondência para

Maria Teresa Terreri  
Rua Loefgreen, 2381/141, Vila Clementino  
CEP 04040-004 . São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: teterreri@terra.com.br

### Referências

1. Martino F, Agolini D, Aprigliano D, Guido F, Placanica G, Giardini O. Nailfold capillaroscopy in normal children between 0 and 16 years of age. *Minerva Pediatr* 1997;49:197-201
2. Terreri MT, Andrade LE, Puccinelli ML, Hilario MO, Goldenberg J. Nail fold capillaroscopy: normal findings in children and adolescents. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:36-42
3. von Bierbrauer AF, Mennel HD, Schmidt JA, von Wichert P. Intravital microscopy and capillaroscopically guided nail fold biopsy in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1996;55:305-310
4. Dolezalova P YSP, Bacon PA, Southwood T R. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:444-449
5. Joyal F, Choquette D, Roussin A, Levington C, Senecal JL. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients. *Angiology* 1992;43:203-210
6. Lovy MMD, Steigerwald JC. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986;28:496-501
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-347
8. Carpentier P, Jeannoel P, Bost M, Franco A. Peri-ungual capillaroscopy in pediatric practice. *Pediatrics* 1988;43:165-169
9. Silver RM, Maricq HR. Childhood dermatomyositis: serial microvascular studies. *Pediatrics* 1989;83:278-283
10. Spencer-Green G, Crowe WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1982;25:954-958
11. Ramanan AV, Feldman BM. Clinical outcomes in juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:658-662
12. Smith RL, Sundberg J, Shamiyah E, Dyer A, Pachman LM. Skin involvement in juvenile dermatomyositis is associated with loss of end row nailfold capillary loops. *J Rheumatol* 2004;31:1644-1649
13. Nascif AK, Terreri MT, Len CA, Andrade LE, Hilario MO. Inflammatory myopathies in childhood: correlation between nailfold capillaroscopy findings and clinical and laboratory data. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:40-45
14. Spencer-Green GCW, Bove K, Levinson J. Correlation of muscle angiopathy with nailfold capillary abnormalities in childhood dermatomyositis. 11th European Conference. In: *Proceedings of the 11th European Conference on Microcirculation*. *Biblio Anat* 1981;20:702-707
15. Christen-Zaech SSR, Sundberg J, Paller AS, Pachman LM. Persistent association of nailfold capillaroscopy

- changes and skin involvement over thirty-six months with duration of untreated disease in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008;58:571-576
16. Russo RA, Katsicas MM. Clinical characteristics of children with Juvenile Systemic Sclerosis: follow-up of 23 patients in a single tertiary center. *Pediatr Rheumatol Online J* 2007;5:6
  17. Ingegnoli F, Zeni S, Gerloni V, Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:905-911
  18. Luggen M, Belhorn L, Evans T, Fitzgerald O, Spencer-Green G. The evolution of Raynaud's phenomenon: a long-term prospective study. *J Rheumatol* 1995;22:2226-2232
  19. Weiner ES, Hildebrandt S, Senecal JL et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1991;34:68-77
  20. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004;31:286-294
  21. Ohtsuka T. Quantitative analysis of nailfold capillary abnormalities in patients with connective tissue diseases. *Int J Dermatol* 1999;38:757-764
  22. Ohtsuka T, Tamura T, Yamakage A, Yamazaki S. The predictive value of quantitative nailfold capillary microscopy in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Br J Dermatol* 1998;139:622-629
  23. Ohtsuka T, Ishikawa H. Statistical definition of nail fold capillary pattern in patients with systemic sclerosis. *Dermatology* 1994;188:286-289
  24. Maricq HR. Capillary abnormalities, Raynaud's phenomenon, and systemic sclerosis in patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1992;128:630-632
  25. Weinrich MC, Maricq HR, Keil JE, McGregor AR, Diat F. Prevalence of Raynaud phenomenon in the adult population of South Carolina. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1343-1349
  26. Wigley FM. When is scleroderma really scleroderma? *J Rheumatol* 2001;28:1471-1473
  27. Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987;83:494-498
  28. Caspary L, Schmees C, Schoetensack I et al. Alterations of the nailfold capillary morphology associated with Raynaud phenomenon in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:559-566
  29. Ingegnoli F, Zeni S, Meani L, Soldi A, Lurati A, Fantini F. Evaluation of nailfold videocapillaroscopic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2005;11:295-298
  30. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Ostojic P et al. The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary Raynaud phenomenon: a follow-up study of 250 patients. *Pediatr Dermatol* 2006;23:437-442
  31. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485 - 488
  32. Harper FE, Maricq HR, Turner RE, Lidman RW, Leroy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. A five-year report. *Am J Med* 1982;72:883-888
  33. Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985;28:87-92
  34. Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of anti-nuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988;47:634-641
  35. Wollersheim H, Thien T, Hoet MH, Van Venrooy WJ. The diagnostic value of several immunological tests for anti-nuclear antibody in predicting the development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Invest* 1989;19:535-541
  36. Gentric A, Blaschek MA, Le Noach JF et al. Serological arguments for classifying Raynaud's phenomenon as idiopathic. *J Rheumatol* 1990;17:1177-1181
  37. Higashi VS, Kayser C, Andrade LEC. Serial Nailfold Capillaroscopy (NFC) as a Tool for Prospective Evaluation of Patients with initial Isolated Raynaud's Phenomenon (RP) or Undifferentiated Connective Tissue Disease (UCTD). *Rev Bras Reumatol* 2005;45:351-356
  38. Duffy CM, Laxer RM, Lee P, Ramsay C, Fritzler M, Silverman ED. Raynaud syndrome in childhood. *J Pediatr* 1989;114:73-78
  39. Navon P, Yarom A, Davis E. Raynaud's features in childhood. Clinical, immunological and capillaroscopic study. *J Mal Vasc* 1992;17:273-276
  40. Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol* 2006;25:153-158
  41. Zufferey P, Depairon M, Chamot AM, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 1992;11:536-541
  42. Pizzorni C, Sulli A, Craviotto C, Tuccio M, Serio B, Cutolo M. Diagnostic perspectives in the rheumatologic vasculitis: the role of video-capillaroscopy. *Reumatismo* 2002;54:99-104
  43. Scheja A, Elborgh R, Wildt M. Decreased capillary density in juvenile dermatomyositis and in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1999;26:1377-1381
  44. Anderson ME, Allen PD, Moore T, Hillier V, Taylor CJ, Herrick AL. Computerized nailfold video capillaroscopy: a new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2005;32:841-848
  45. Atzeni F, Bardoni A, Cutolo M et al. Localized and systemic forms of scleroderma in adults and children. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:36-45

## THE CLINICAL IMPORTANCE OF LYMPHADENOPATHY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Meltem A Melikoglu,<sup>\*\*\*</sup> Mehmet Melikoglu<sup>\*\*\*</sup>

### Abstract

Lymphadenopathy (LAP) is a frequent and usually nonspecific feature of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). In spite of the fact that LAP usually carries no risk to the patient, SLE patients with LAP were found to have higher disease activity levels. Besides the disease itself, other causes of LAP such as infections, immunological or malignant diseases must be considered in the differential diagnosis. LAP is a prominent clinical characteristic of Kikuchi-Fujimoto's disease which is associated with fever, arthralgia, and leukopenia, features also found in SLE. As the prognosis and treatment of KFD and SLE are different, it is important to differentiate these two entities. On the other hand, the increased risk of lymphoproliferative diseases in SLE was reported in several studies. Since there is a considerable overlap between the features of SLE and lymphoma, there can be a difficulty in diagnosing lymphoma in lupus patients. An increased awareness is recommended in dealing with SLE patients with LAP and careful clinical, laboratory and pathological evaluation are often needed in order to establish an accurate diagnosis.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus; Lymphadenopathy; Kikuchi-Fujimoto's Disease; Lymphoma.

### Resumo

A linfadenopatia (LAP) é um achado comum e geralmente inespecífico do Lúpus Eritematoso Sistémico (LES).

Apesar de frequentemente não representar nenhum risco para o doente, foi constatado que os doentes com LES e LAP têm níveis de atividade da doença mais elevados. Para além da própria doença, outras causas de LAP, como infecção, doenças imunológicas ou malignas, têm que ser tidas em consideração no diagnóstico diferencial. Gânglios aumentados são típicos da doença de Kikuchi-Fujimoto que se caracteriza por febre, artralguas e leucopenia, achados também comuns no LES. Como o prognóstico e o tratamento de ambas as doenças é distinto, importa fazer um diagnóstico correcto destas entidades. Por outro lado, um risco aumentado de doenças linfoproliferativas nos doentes com LES foi documentado em vários estudos. Como existe uma grande sobreposição entre os sintomas do LES e o linfoma, o diagnóstico desta condição pode estar dificultado. Recomenda-se uma vigilância redobrada dos doentes com LES e LAP, sendo a avaliação clínica, laboratorial e imagiológica cuidadas, imprescindíveis para estabelecer um diagnóstico preciso.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistémico; Linfadenopatia; Kikuchi-Fujimoto; Linfoma.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an immune complex disease with several clinical manifestations. Lymphadenopathy (LAP) is generally considered as a frequent and a nonspecific feature in SLE. This review is aimed to draw attention to the clinical importance of LAP in patients with SLE.

### LAP as a Manifestation of SLE

LAP has been reported in 23-34% of patients with SLE and the cumulative incidence of LAP in most series, ranges from one-third to one-half of the patients.<sup>1</sup> Nodes are usually smaller and more generalized in SLE than in rheumatoid arthritis.<sup>2</sup> In general,

\*Department of Rheumatology, Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey

\*\*Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

\*\*\*Department of Dermatology, School of Medicine, Ataturk University, Erzurum, Turkey

the nodes are soft, nontender and vary in size. There may be fluctuation of the LAP with SLE disease exacerbations. In spite of the fact that LAP is a nonspecific sign, usually not troublesome, and without risk for the patient, the relation between disease activity and LAP has been reported by some authors.<sup>3,4</sup> SLE patients with LAP show significantly more constitutional symptoms such as fatigue, fever and weight loss, more cutaneous and mucosal signs (malar rash, vasculitis, skin ulcers, mouth ulcers, discoid lesions, alopecia and subcutaneous lupus erythematosus), higher rate of hepatomegaly and splenomegaly, increased anti-dsDNA antibodies titers and decreased complement levels.<sup>1</sup> Also disease activity measured using the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index has been found to be higher among patients with LAP, as well as the intake of steroids and antimalarials.<sup>1</sup> Some authors recommend that LAP should be included among the clinical findings indicating disease activity in SLE patients.<sup>1</sup> Generalized or peripheral LAP as the first clinical manifestation of the disease has also been reported.<sup>5-8</sup>

The morphologic changes of lymph nodes have been shown as extremely variable, reflecting the variability of clinical manifestations and the disease course in individual patients with SLE. Except for lymph node necrosis, the histological findings are usually nonspecific and consist of moderate follicular hyperplasia associated with increased vascularity and scattered immunoblasts and plasma cells.<sup>9</sup> The most characteristic lymph node lesion in SLE is characterized by several degrees of coagulative necrosis with hematoxylin bodies or reactive follicular hyperplasia. The former histology is unique to SLE, but rarely seen in specimens.<sup>10</sup> Lymph node lesions of SLE patients may also be similar to those of hyaline-vascular or intermediate types of Castleman's disease or T zone dysplasia with hyperplastic follicles.<sup>10,11</sup> Lymphoplasmocytic infiltration with immunoblasts, namely, atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation, has also been reported in SLE.<sup>10</sup> The nonspecificity and morphological variability of lymph node histology in SLE patients results in the need of increased attention to the clinical and laboratory findings as well as to the morphological features to avoid overdiagnosis and overtreatment.

## Differential Diagnosis

LAP may be a primary or secondary manifestation

of several diseases. In addition to the nonspecific causes, infections, immunological or malignant diseases and infrequent causes must be considered in the differential diagnosis of LAP. Viral infections (such as infectious mononucleosis, hepatitis, herpes and varicella-zoster virus), bacterial infections (such as streptococci, staphylococci, brucellosis, primary or secondary syphilis, tuberculosis and atypical mycobacterial infections), fungal infections (such as histoplasmosis, coccidioidomycosis and paracoccidioidomycosis), parasitic infections (such as toxoplasmosis, leishmaniasis, trypanosomiasis) and rickettsial infections may account for the observed LAP. The patient's symptoms and the clinical characteristics of LAP may be helpful in the differential diagnosis.

Kikuchi-Fujimoto's disease (KFD) may have an important place in the differential diagnosis due to the similarity between SLE and this condition. KFD or histiocytic necrotizing lymphadenitis which is often associated with fever, arthralgia, and leukopenia, features also found in SLE, is a rare and self-limiting lymphadenitis, particularly affecting young women.<sup>12</sup> KFD was first described in Japanese literature independently by Kikuchi and Fujimoto *et al* in 1972.<sup>13</sup> In spite of the higher incidence observed among oriental people, over the last decade an increasing number of cases has also been reported in Western countries.<sup>14</sup> However, these reports have been predominantly published in the pathology literature and the disease may be sometimes difficult to recognize for clinicians not familiar with this condition. The etiology of KFD remains unclear although various infections have been postulated to be the cause.<sup>13,15,16</sup> It has been hypothesized that KFD may be the result of a local hyperimmune stimulation after infection, where genetic predisposition or autoimmune origin may also play important roles.<sup>14,15</sup> The clinical characteristics are LAP, leukopenia, raised erythrocyte sedimentation rate (ESR), fever, skin eruptions, and erythematous or ulcerated oropharynx which heals spontaneously over several months.<sup>16</sup> Besides these similar findings, SLE and KFD also share clinical characteristics such as the age of onset and the female predominance.<sup>14,15</sup> The most common presentation of KFD is localized LAP, although it may also be generalized.<sup>13</sup> The affected lymph nodes are commonly localized in the posterior cervical triangle, jugular carotid chain and rarely present diffuse distribution. Although there is no definite laboratory test available for the diagnosis of

KFD, the absence of autoantibodies may be helpful to exclude other disorders. White blood cell counts in the normal range are common, but the presence of leukopenia and atypical lymphocytes can be also seen frequently. The definite diagnosis of KFD can be made only through histopathologic evaluation of the affected lymph node which reveals necrotizing lymphadenitis restricted to the cortical and paracortical areas, with partial or complete loss of follicular architecture, associated with marked karyorrhexis. Sometimes the histological characteristics of KFD are indistinguishable from those found in patients with SLE.<sup>15</sup> It has been recommended that the possibility of SLE should always be considered if a lymph node looks like KFD, so that the diagnosis of the underlying SLE will not be neglected.<sup>17</sup> In addition, KFD has been rarely reported in association with SLE, and its diagnosis can precede, follow or coincide with the diagnosis of SLE.<sup>15</sup> Whether the reported cases of KFD associated with SLE were genuine KFD or lupus lymphadenitis simulating KFD is not clear.<sup>17</sup> Moreover, such observations indicate that patient with KFD should be assessed for SLE and followed up for a possible lupus development.<sup>13,14</sup> So, an increased clinical suspicion and strict collaboration between the clinician and the pathologist may be the key for an accurate diagnosis. Despite some rare fatal cases, KFD has a benign course and usually, a special treatment for KFD is not recommended except for complicated cases or in coincidence with SLE.<sup>13</sup> As the prognosis and treatment of KFD and SLE are different, it is important to differentiate these two entities to avoid laborious investigation of infectious and lymphoproliferative diseases.<sup>12,14,15,18</sup>

On the other hand malignant conditions such as Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphomas, acute or chronic lymphocytic leukemia, hairy cell leukemia, malignant histiocytosis and metastasis from numerous primary sites may also cause lymph node enlargement. The increased risk of malignancies in autoimmune conditions such as SLE has been reported in several studies since 1970s and the most dramatic increased risk has been shown for haematological malignancies.<sup>19,20</sup> Although there has been an accumulation of well-documented data about the increased risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in SLE patients, the results of recent studies have indicated that the risk is increased not only for NHL, but also for other malignancies arising from B-lymphocytes, including

Hodgkin's lymphoma (HL).<sup>10,21,24</sup> In a study evaluating 9,547 SLE patients from 23 centers for a total of 76,948 patient-years, standardized incidence rate for all hematologic malignancies was 2.75 and 3.64 for NHL.<sup>25</sup>

The data about the etiology and the pathogenesis of lymphoma development in SLE is still limited. Similarities between immunological disturbances that characterize both rheumatic conditions and lymphomas can suggest a linkage connecting these conditions.<sup>26</sup> In addition, side effects of immunosuppression or viral infection caused by Epstein Barr, herpes simplex, herpes zoster and polyoma viruses, which are potentially oncogenic, may be another possibility.<sup>20-22</sup> Despite the increasing number of studies investigating the relationship between rheumatic diseases and lymphoproliferative disorders, whether these malignancies are due to immunologic derangements, genetic factors, viruses, or medication remains unknown.<sup>23</sup> Although the presence of certain clinical SLE phenotypes including haematological manifestations (autoimmune haemolytic anaemia and leucopenia), *sicca* symptoms, salivary gland swellings and pulmonary infiltrates has been reported to be associated with increased risk of lymphoma, no relation between malignancies and treatment with the traditional antirheumatic cytotoxic drugs, such as azathioprine and cyclophosphamide, could be depicted.<sup>20,21</sup> In another study, it was found that the average age at diagnosis of SLE was relatively low, end-stage organ damage was severe and the disease duration was fairly long in those patients with NHL, which may reflect moderately high SLE activity over the years preceding the diagnosis of NHL.<sup>23</sup> Malignant lymphomas were found at nodal sites in most patients with systemic rheumatic diseases and LAP was shown as one of the more frequent clinical signs of lymphoma in SLE patients.<sup>21,27</sup> Fever, weight loss, LAP, splenomegaly and hepatomegaly are common both in lymphoma and SLE. The considerable overlap between features of both diseases, can make lymphoma diagnosis difficult in the presence of SLE.<sup>28</sup> Persistent LAP in a patient with SLE not responding to treatment may be indicative of lymphoma.<sup>28</sup> It is also recommended to search for NHL in cases with prominent LAP and massive splenomegaly.<sup>9</sup> Patient's age, physical findings, and serologic studies can be helpful<sup>10</sup>, but lymph node biopsy may be needed in such patients.<sup>29</sup>

The indications for lymph node biopsy are im-

precise, although this may be an important diagnostic tool. Biopsy may be suggested if the patient's history and physical findings are suspicious. It is recommended that in the case of LAP onset in a patient with a previously established diagnosis of SLE, fine needle biopsy may be sufficient as diagnostic, but in uncertain clinical situations differential diagnosis requires the evaluation of lymph node biopsy by an experienced pathologist.<sup>14</sup> Since lymphoma cannot be excluded by clinical diagnosis, the frequency of lymph node biopsy in SLE patients exhibiting LAP seems to be increasing.<sup>10</sup>

Because there is considerable overlap between the features of SLE and lymphoma, the importance of a careful clinical and laboratory evaluation is necessary for correct diagnosis and clinicians caring for SLE patients should keep the lymphoma risk in mind and regularly check for LAP.<sup>20,21</sup>

### Approach to the patient

It is known that most of the information necessary for the approach to a patient with LAP comes from the medical history and a physical examination. Patient's age, gender, use of drugs may be important points. LAP in a child or young adult is usually related to benign conditions such as infections, but after the age of 50, the incidence of malignant disorders increases.<sup>30</sup> Symptoms of infection such as cough, fever and night sweats, or symptoms suggesting malignancy such as fatigue and weight loss may contribute to the approach. The characteristics of the lymph node on physical examination, the extent, the size, the anatomical localization and tenderness can provide useful clues. In patients with SLE, atypical LAP locations and unusually large lymph nodes should raise clinical suspicion of another underlying disease.

Generalized LAP, defined as involvement of three or more noncontiguous lymph node areas, has been reported to be frequently associated with non-malignant disorders such as infections, SLE or other inflammatory diseases.<sup>30</sup> So the appearance of a generalized LAP may orient the physician more directly toward serological and hematologic testing. However, localized LAP first requires a careful clinical examination of all the zones that are anatomically afferent to the enlarged lymph nodes.<sup>31</sup> The anatomical region of the LAP is also important in the evaluation of patients. The most frequent site of regional LAP is the neck and its most

common causes are upper respiratory infections. The enlargement of supraclavicular and scalen nodes should be considered as abnormal.<sup>30</sup> Except for infancy, and in the inguinal area at any age, the presence of one or more lymph nodes larger than 1 cm in diameter needs further investigation if a definite cause cannot be identified.<sup>31</sup> In addition, the tenderness is usually secondary to inflammatory process and nodes involved by lymphoma tend to be nontender, large, mobile and rubbery.<sup>30</sup>

### Conclusion

SLE is a condition with very heterogeneous manifestations one of which is lymph node enlargement. Although LAP is commonly considered a frequent and nonspecific feature of SLE, it requires careful assessment since disease activity was found to be higher among these patients. This may also be the first clinical manifestation of SLE. The differential diagnosis of LAP is crucial because lymph node enlargement may be a sign of other benign or malignant disorders. Patient's medical history, physical examination, selected laboratory tests and lymph node biopsy may be helpful in the approach to the patient. The lymph node characteristics, the extent, the size, the anatomical localization and tenderness can provide useful clues. An increased clinical awareness can be the key for the accurate diagnosis in dealing with SLE patients with LAP.

### Correspondence to

Meltem Alkan Melikoglu  
Physical Medicine and Rehabilitation  
School of Medicine, Ataturk University, Erzurum  
Turkey  
E-mail: mamelikoglu@gmail.com

### References

1. Shapira Y, Weinberger A, Wysenbeek AJ. Lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease manifestations. *Clin Rheumatol* 1996;15:335-338
2. Calgüneri M, Ozturk MA, Ozbalkan Z et al. Frequency of lymphadenopathy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res* 2003;31:345-349
3. Schur, EH. Clinical features of SLE. In: *Textbook of Rheumatology*. Eds.: Kelly, W.N., Harris, E.D., Jr, Ruddy, S., Sledge, C.B. Philadelphia, WB Saunders, 1989, 1111
4. Rothfield, N.E Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment. In: *Arthritis and Allied Condi-*

- tions. Ed.: McCarty, D.J., Philadelphia, Lea & Febiger. 1989, 1038
5. Hrycek A, Olszanecka-Glinianowicz M, Wanat-Wi\_niewska M. Case report of patient with systemic lupus erythematosus proceed with lymphadenopathy. *Pol Arch Med Wewn* 2006;116:771-776
  6. Kitsanou M, Andreopoulou E, Bai MK et al. Extensive lymphadenopathy as the first clinical manifestation in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:140-143
  7. Biner B, Acuna\_B, Karasaliho\_lu S et al. Systemic lupus erythematosus presenting with generalized lymphadenopathy: a case report. *Turk J Pediatr* 2001;43:94-96
  8. Bukiej A, Undas A, Pituch-Noworolska A et al. Association of peripheral lymphadenopathy with anti-Ro and anti-La antibodies in a family with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2003;32:52-54
  9. Papadaki HA, Xylouri I, Katrinakis G et al. Non-Hodgkin's lymphoma in patients with systemic lupus erythematosus. *Leuk Lymphoma* 2003;44:275-279
  10. Kojima M, Motoori T, Asano S et al. Histological diversity of reactive and atypical proliferative lymph node lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Pathol Res Pract* 2007;203:423-431
  11. Kojima M, Nakamura S, Oyama T et al. Autoimmune disease-associated lymphadenopathy with histological appearance of T-zone dysplasia with hyperplastic follicles. A clinicopathological analysis of nine cases. *Pathol Res Pract* 2001;197:237-244
  12. Okuzawa C, Kuroiwa T, Kaneko Y et al. Kikuchi's disease accompanied by lupus-like butterfly rash. *J Rheumatol* 2003;30:857-859
  13. Lin HC, Su CY, Huang CC et al. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:650-653
  14. Komócsi A, Tóvari E, Pajor L et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis preceding systemic lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:476-480
  15. Santana A, Lessa B, Galvão L et al. Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24:60-63
  16. Rao GS, Vohra D, Kuruvilla M. Is Kikuchi-Fujimoto disease a manifestation of systemic lupus erythematosus? *Int J Dermatol* 2006;45:454-456
  17. Hu S, Kuo TT, Hong HS. Lupus lymphadenitis simulating Kikuchi's lymphadenitis in patients with systemic lupus erythematosus: a clinicopathological analysis of six cases and review of the literature. *Pathol Int* 2003;53:221-226
  18. Mootsikapun P, Sirijerachai J, Nanagara R. Kikuchi-Fujimoto's disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, mimicking systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1037-1041
  19. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Isenberg D et al. Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:830-832
  20. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1147-1152
  21. Löfström B, Backlin C, Sundström C et al. A closer look at non-Hodgkin's lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1627-1632
  22. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 2001;10:394-400
  23. King JK, Costenbader KH. Characteristics of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Clin Rheumatol* 2007;26:1491-1494
  24. Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. B-cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:561-569
  25. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1481-1490
  26. Backlin C, Sundström C, Ekbohm A et al. A closer look at non-Hodgkin's lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1627-1632
  27. Kojima M, Itoh H, Shimizu K et al. Malignant lymphoma in patients with systemic rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis): a clinicopathologic study of 24 Japanese cases. *Int J Surg Pathol* 2006;4:43-48
  28. Bhalla R, Ajmani HS, Kim WW et al. Systemic lupus erythematosus and Hodgkin's lymphoma. *J Rheumatol* 1993;20:1316-1320
  29. Kojima M, Motoori T, Itoh H et al. Distribution of Epstein-Barr virus in systemic rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis) with associated lymphadenopathy: a study of 49 cases. *Int J Surg Pathol* 2005;13:273-278
  30. Henry PH, Longo DL. Enlargement of lymph nodes and spleen. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998; 345-351
  31. Ghirardelli ML, Jemos V, Gobbi PG. Diagnostic approach to lymph node enlargement. *Haematologica* 1999;84:242-247

## MANIFESTAÇÕES REUMÁTICAS DA HANSENÍASE

Helena L Alves Pereira,\* Sandra L Euzébio Ribeiro,\*\* Emilia I Sato\*\*\*

**Resumo**

Classicamente a hanseníase apresenta envolvimento cutâneo e neurológico. Entretanto, as manifestações reumáticas são relativamente comuns durante o curso da doença e em algumas ocasiões podem ser a manifestação inicial. Este artigo revisa as manifestações articulares e sistêmicas da hanseníase, em particular as que se podem confundir com doenças reumáticas.

**Palavras-chave:** Hanseníase; Artrite; Reação Tipo 1; Reação Tipo 2.

**Abstract**

The classical manifestations of leprosy are cutaneous and neurological involvement; however, rheumatic manifestations are relatively common during the course of the disease and can be the initial manifestation. Herein are reviewed the clinical features of leprosy, particularly those that may mimic rheumatic diseases.

**Keywords:** Leprosy; Arthritis; Type 1 Reaction; Type 2 Reaction.

**Introdução**

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, organismo intracelular obrigatório que tem predileção pela pele e nervos periféricos. Caracteriza-se por

amplo espectro de manifestações clínicas, dependendo da resposta imune do hospedeiro. Na presença de uma resposta imunológica competente, o portador evolui para a forma clínica localizada e não-contagiosa da doença (forma tuberculóide). Porém, se a resposta imunológica não for efetiva, o mesmo apresentará a forma difusa e contagiosa (forma virchowiana). Entre estes dois extremos, encontram-se as formas intermediárias (*borderline*) que refletem graduais variações da resistência ao bacilo.<sup>1</sup> (Figuras 1a, 1b e 1c)

A hanseníase ainda representa um problema de saúde pública em muitos países; a incidência global em 2006 foi de 206.826 novos casos. A introdução da poliquimioterapia (PQT) em 1982 propiciou à maioria dos países endêmicos alcançar a meta de eliminação, definida como a redução na prevalência de pacientes com hanseníase em regime de tratamento específico para menos de 1/10.000 habitante; entretanto, focos de alta endemicidade permanecem em algumas áreas da Índia, Brasil, Angola, República da África Central, Congo e Tanzânia.<sup>2-4</sup> Nos primórdios da epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), houve receio de que, a doença pudesse interferir no controle da hanseníase, a exemplo da tuberculose e outras micobacterioses. Contudo, a maioria dos estudos epidemiológicos não demonstrou aumento da soroprevalência de SIDA entre os pacientes de hanseníase, como também não evidenciou alteração na evolução da hanseníase nos indivíduos co-infectados.<sup>5</sup>

Embora tenha uma evolução crônica, a hanseníase pode apresentar episódios inflamatórios agudos denominados estados reacionais. Os episódios reacionais são classificados em dois tipos.<sup>6</sup> Na reação tipo 1 ou reação reversa (RR) há exacerbação da imunidade mediada por células direcionada aos antígenos do *Mycobacterium leprae*, sendo considerada uma reação de hipersensibilidade do tipo tardio (DTH) e está associada a mudanças clínicas e histopatológicas em direção ao pólo tuberculóide da doença. É comumente observada em pacientes *borderline*, após o início da terapêutica especí-

\*Reumatologista Assistente do Hospital Universitário Getúlio Vargas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), mestre em Reumatologia-Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

\*\*Professora do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), pós-graduada da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP

\*\*\*Professora Livre docente da Disciplina de Reumatologia do Departamento de Medicina da UNIFESP



**Figura 1a.** Hanseníase tuberculóide: lesão em placa eritematosa com bordos bem delimitados por micro-pápulas.



**Figura 1b.** Hanseníase *borderline*: Múltiplas lesões em placas eritemato-infiltrativas com bordos mal definidos.



**Figura 1c.** Hanseníase virchowiana: infiltração do pavilhão auricular, hansenoma da face e rarefação da cauda da sobrancelha.

fica.<sup>7</sup> A reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH), classicamente ocorre em pacientes virchowianos e *borderline* virchowianos e é caracterizada por reação inflamatória sistêmica mediada por imunocomplexos circulantes (ICC), como o que ocorre no fenômeno de Arthus. Esta hipótese é sustentada pela presença de depósito granular de C3 e imunoglobulina a nível tecidual,<sup>8,9</sup> pelos ICC detectados durante o surto reacional,<sup>10</sup> além de produtos da degradação do complemento encontrados no soro.<sup>11</sup> Em estudo mais recente, Sarno *et al.* observaram aumento dos níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) em pacientes com hanseníase durante os surtos de ENH, sugerindo a participação desta citocina na patogênese da reação.<sup>12</sup>

As primeiras observações do comprometimen-

to osteoarticular na hanseníase foram citadas na literatura chinesa em 600 a.C. São manifestações clássicas as osteíte e periostites específicas causadas pelo bacilo e a osteoartropatia neuropática, secundária ao envolvimento neurológico<sup>13</sup> (Figura 2). Na década de 60 alguns autores destacaram similaridades clínicas e sorológicas da hanseníase virchowiana e *borderline* com as doenças do colágeno.<sup>14,15</sup> Estas manifestações não são incomuns, e, quando surgem como primeiro sintoma da hanseníase, podem se confundir com algumas doenças reumáticas, retardando seu diagnóstico. Na literatura, a frequência das *manifestações articulares na hanseníase varia de 1 a 77%*. Esta variabilidade deve-se possivelmente a diferenças na seleção dos pacientes.<sup>16,17</sup> Em pacientes hospitalizados a frequência é elevada (57 a 77%), provavelmente por se encontrarem em estado reacional, razão primária das admissões hospitalares.<sup>17,18</sup> Em dois estudos de grandes dimensões, incluindo todas as formas clínicas da hanseníase, a frequência de artrite foi 1,06 e 4,4%, respectivamente.<sup>16,19</sup>

O comprometimento articular ocorre principalmente no curso das reações hansênicas observadas no pólo virchowiano (ENH) e nas formas instáveis (*borderline*) da hanseníase (RR).<sup>20-23</sup> Envolvimento articular fora do contexto reacional, abrangendo todas as formas clínicas da hanseníase, também foi descrito.<sup>24-27</sup>

O mecanismo patogênico do envolvimento articular na hanseníase ainda não está completamente elucidado. Postula-se que a liberação de antígenos pelos bacilos mortos poderá levar à produção de ICC com consumo de complemento, resul-



**Figura 2.** Radiografia dos pés: Alterações clássicas da hanseníase. Reabsorção das falanges distais, algumas com aspecto licked candy stick (a), osteólise do 5º metatarsiano esquerdo, afilamento do 4º metatarsiano direito e amputação do 5º. Erosão do osso cubóide (b).

tando em vasculite e inflamação. Outros possíveis mecanismos patogênicos seriam a invasão da membrana sinovial pelo bacilo<sup>28</sup> ou reação a antígenos bacterianos, à semelhança das artrites reativas.<sup>27</sup>

### Manifestações articulares associadas ao eritema nodoso hansênico (ENH)

O eritema nodoso hansênico caracteriza-se pelo surgimento súbito de pápulas, nódulos e placas dolorosas de coloração eritemato-violáceas que podem tornar-se hemorrágicas e vésico bolhosas, podendo formar úlceras. Acomete face, tronco e áreas extensoras de membros, em surtos que duram dias a semanas, com recorrência por semanas, meses ou anos.<sup>29,30</sup> A pele não é o único órgão envolvido durante os episódios reacionais. Estas alterações também podem ocorrer noutros órgãos e regiões onde haja infiltração do bacilo.<sup>30</sup> O envolvimento sistêmico se manifesta com sintomas gerais como febre, astenia, anorexia, prostração e manifestações extra-cutâneas que incluem, irite, iridociclite, artralgia, artrite, rinite, miosite, orquiepididimite, glomerulonefrite, neurite, adenomegalia e hepatoesplenomegalia.<sup>31</sup> O quadro reacional pode apresentar apenas alterações sistêmicas, sem o quadro cutâneo clássico de eritema nodoso<sup>32</sup> (Figura 3).

Um dos primeiros autores a descrever artrite associada ao ENH na hanseníase foi Karat *et al.*<sup>20</sup> que em 1967 relatou 10 pacientes virchowianos com poliartrite exsudativa aguda, dolorosa, com apre-



**Figura 3.** ENH: lesões eritematosas em placas e nódulos, algumas com evolução para pústulas.

sentação similar à da artrite reumatóide surgindo no curso do eritema nodoso. A poliartrite regrediu completamente sem deixar seqüelas clínicas ou radiológicas quando o eritema nodoso desapareceu. A biópsia da sinóvia e estudo do líquido sinovial evidenciaram reação inflamatória aguda. Todos os pacientes tinham hanseníase virchowiana de longa duração, com episódios recorrentes de ENH. Posteriormente, foram publicados vários relatos e série de casos enfatizando a artropatia relacionada ao ENH na hanseníase.<sup>16,21,23</sup> Esta pode ter várias apresentações, sendo a mais característica a poliartrite de pequenas e grandes articulações, similar à apresentação aguda de artrite reumatóide (Figura 4).<sup>20,33-35</sup> Oligo ou monoartrites são menos frequentes.<sup>36</sup> Na maioria dos casos a artrite surge concomitantemente às lesões cutâneas, porém pode preceder ou suceder o quadro cutâneo. A instalação da artrite pode ser precedida de poliartralgias ou mialgias difusas.

Com a terapêutica adequada para a reação, com talidomida e corticosteróide, há remissão do quadro cutâneo e articular em uma a duas semanas, porém, frequentemente ocorrem recidivas após período de tempo variável. Em muitos pacientes, os episódios de ENH são subentrantes e as manifestações articulares podem acompanhar o quadro cutâneo, mas, raramente, o quadro articular pode permanecer por longos períodos, independente



**Figura 4.** Edema simétrico de MCFs e IFPs, mais evidente à direita, em uma paciente com hanseníase e eritema nodoso hansênico.

das manifestações cutâneas. Geralmente ocorre cura completa sem seqüelas. Entretanto Ramu e Carayon<sup>23,37</sup> relataram deformidades como dedos em pescoço de cisne, em botoeira e desvio cubital.

O líquido sinovial apresenta celularidade variável, podendo ser do tipo inflamatório com predomínio de polimorfonucleares, com ausência<sup>20,38</sup> ou presença de bacilos de Hansen,<sup>36,39</sup> ou do tipo não inflamatório, com predominância linfo-histiocitária, com ou sem bacilos.<sup>33,40</sup> O exame histopatológico da sinóvia mostrou espessamento e congestão sinovial, exsudato intracavitário com infiltrado de polimorfonucleares, hiperplasia dos sinoviócitos e infiltrados focais de células mononucleares.<sup>20</sup> Em alguns casos foram encontrados bacilos fragmentados no endotélio vascular.<sup>28</sup> O quadro histológico articular é semelhante ao do eritema nodoso.<sup>20</sup>

### Manifestações articulares associadas à reação reversa (RR)

Nos episódios de reação reversa, em geral, não há comprometimento sistêmico e as manifestações são predominantemente localizadas; o processo inflamatório envolve principalmente a pele e nervos invadidos pelo bacilo. Do ponto de vista clínico há uma mudança rápida no aspecto das lesões pré-existentes, que se tornam eritematosas, brilhantes e edemaciadas, com formação de placas, que ocasionalmente ulceram (Figura 5). Novas lesões podem surgir em regiões previamente não envolvidas. O comprometimento neural é comum,



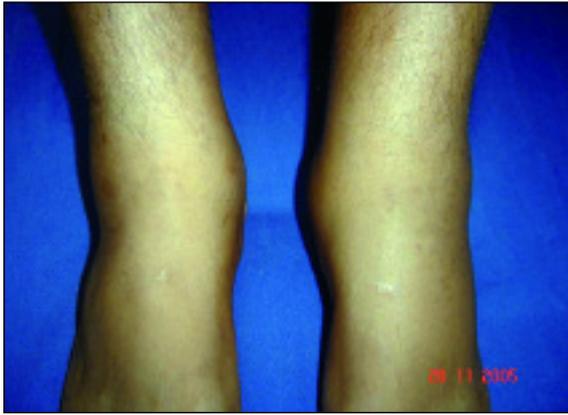
**Figura 5.** Reação reversa: múltiplas lesões eritemato-edematosas com bordos bem delimitados.

podendo ser acentuado e grave, resultando ocasionalmente em marcante perda funcional.<sup>41</sup> Nos quadros mais graves, há tendência à ulceração das lesões cutâneas, febre, anorexia e edema difuso de mãos e pés.

O processo inflamatório pode comprometer as articulações ocasionando edema articular, particularmente se as lesões cutâneas forem próximas às articulações.<sup>36</sup> Nessa forma clínica há exacerbação da imunidade celular e a artrite é mediada por células T.<sup>27</sup>

Artropatia associada à reação reversa na forma *borderline* (BB), *borderline* virchowiana e *borderline* tuberculóide (BT) foi relatada por vários autores<sup>22,42-44</sup> (Figura 6).

Nos 10 pacientes relatados por Pernambuco,<sup>42</sup> a artrite teve início agudo ou subagudo, com comprometimento poliarticular acometendo punhos, metacarpofalangeanas (MCFs) e interfalangeanas proximais (IFPs). Os sintomas articulares, de intensidade variável, surgiram concomitantemente com as lesões cutâneas reacionais e remitiram com o tratamento poliquimioterápico, não deixando seqüelas clínicas. Gibson *et al*, em 1994,<sup>22</sup> descreveram 12 pacientes com artrite em associação com RR. Observaram que o acometimento foi poliarticular e simétrico semelhante ao dos pacientes com reação tipo ENH, acometendo principalmente articulações MCFs, IFPs e punhos. A artrite surgiu an-



**Figura 6.** Oligoartrite de tornozelos em paciente do sexo masculino com hanseníase e reação reversa.

tes ou concomitante com as outras manifestações clínicas da hanseníase, e, em muitos casos, foi recorrente. As radiografias de mãos evidenciaram pequenas erosões das articulações IFPs e MCPs em três pacientes. Singh *et al.*<sup>44</sup> acompanharam evolutivamente 60 pacientes com hanseníase em início de tratamento específico; destes, 11 desenvolveram RR com poliartrite de grandes e pequenas articulações que desapareceu sem seqüelas após um ano de tratamento específico.

A artrite é rara na hanseníase tuberculóide reacional. Pernambuco<sup>42</sup> descreveu comprometimento articular em dois pacientes que apresentavam lesões cutâneas reacionais exuberantes e artrite monoarticular discreta.

### Manifestações articulares não associadas aos estados reacionais

A artrite relatada em pacientes sem reação tem início insidioso e evolução crônica, podendo ocorrer em todas as formas clínicas da hanseníase, embora seja mais freqüente na forma virchowiana. Alcocer *et al.*, em 1979,<sup>24</sup> descreveram 18 pacientes, 14 dos quais com artrite e somente em 4 a artrite foi coincidente com eritema nodoso. Nos 10 pacientes não reacionais, a artrite apresentou-se de forma crônica, acometendo grandes e pequenas articulações, com edema recorrente e prejuízo da função articular. Foram observadas alterações erosivas e císticas na radiografia em 27% dos casos. A biópsia sinovial mostrou edema e infiltração linfocítica, não sendo encontrados bacilos.

Atkins *et al.*, em duas séries,<sup>25,26</sup> descreveram 51

pacientes com diferentes formas clínicas da doença que apresentavam poliartrite simétrica de grandes e pequenas articulações, crônica, de início insidioso, com períodos de exacerbação e remissão, havendo gradual resolução dos sintomas em alguns pacientes após o início da terapia específica da doença. Comprometimentos oligoarticulares, monoarticulares ou unilaterais também foram observados. As manifestações articulares surgiram alguns meses a anos após a manifestação cutânea. Radiograficamente foram evidenciadas alterações erosivas, com pequenas erosões justapostas nos ossos do carpo, metacarpos ou falanges. Osteoporose justa-articular ou difusa dos ossos da mão e pinçamento da interlinha articular também foram frequentemente observadas.

A micobactéria tem sido identificado na sinóvia de pacientes com hanseníase, geralmente com quadro mono ou oligoarticular.<sup>28,36,45,46</sup> Missi *et al.*<sup>45</sup> identificaram bacilos álcool ácido resistentes (BAAR) na membrana sinovial em 3 pacientes virchowianos não reacionais com artrite de joelho. Holla *et al.*<sup>28</sup> realizaram biópsia sinovial em 36 pacientes com hanseníase virchowiana e artrite em joelhos não associada a estados reacionais. O revestimento sinovial mostrou hiperplasia e hipertrofia vilosa, congestão, formação de *pannus* e granulomas contendo macrófagos. Em 9 pacientes foram isolados bacilos intactos. Cossermelli-Messina *et al.*<sup>27</sup> descreveram poliartrite de caráter crônico em 39 pacientes com hanseníase de longa duração, considerados curados e com baciloscopia negativa. Na maioria dos casos as manifestações articulares foram caracterizadas como crônicas, com 11 anos de duração média; os sintomas articulares eram leves a moderados e remissão dos sintomas foi obtida em alguns pacientes com a introdução de antiinflamatórios não hormonais, difosfato de cloroquina ou sulfasalazina.

O comprometimento articular nos pacientes sem reação pode ser conseqüente à presença do bacilo intra-articular na doença ativa (artrite infecciosa), enquanto a artrite crônica em pacientes considerados curados poderia ser devida à resposta imune desencadeada por antígenos do *M. leprae* (artrite reativa).

### Manifestações extra-articulares

Os pacientes com hanseníase multibacilar, principalmente nas fases reacionais, podem apresentar

manifestações cutâneas, neurológicas, miopáticas e viscerais que se assemelham às doenças do colágeno. As manifestações incluem eritema malar, nódulos subcutâneos, ulcerações, púrpuras, necrose isquêmica, fenômeno de Raynaud, polineuropatia, mononeurite múltipla, fraqueza muscular, linfadenopatia generalizada, hepato-esplenomegalia e glomerulonefrite.<sup>14</sup>

O mecanismo patogênico não está totalmente esclarecido, porém a demonstração de imunocomplexos depositados no glomérulo renal, junção dermo-epidérmica e vasos, associada à diminuição dos níveis de complemento sérico, sugerem lesão mediada por imunocomplexos.<sup>8,47,48</sup> O retardo no diagnóstico da hanseníase e a subsequente estimulação antigênica crônica favoreceriam o surgimento de quadros graves multissistêmicos, como os relatados na literatura.<sup>49</sup> Iveson *et al.*<sup>50</sup> descreveram um caso com poliartrite, dor intensa em membros inferiores e glomerulonefrite que evoluiu com uremia. A biópsia renal demonstrou glomerulonefrite proliferativa com depósitos lineares de IgG, IgM e granulares de C<sub>3</sub>. O diagnóstico inicial foi de poliartrite nodosa (PAN), no entanto, a biópsia muscular e cutânea evidenciou alterações típicas da hanseníase virchowiana. Na literatura há relatos de casos de hanseníase mimetizando clínica e laboratorialmente o lúpus eritematoso sistêmico (LES),<sup>50-52</sup> com manifestações que incluem eritema malar, fotossensibilidade, livedo reticular, úlcera oral, púrpuras e glomerulonefrite. Entre as alterações laboratoriais são descritas a presença do fator anti-núcleo (FAN), fator reumatóide (FR), anticardiolipina (aCL) e, mais raramente, o anti-DNA de dupla hélice.<sup>52</sup> Em alguns casos os pacientes preenchem critérios para LES; no entanto, a baciloscopia ou a histopatologia revelaram BAAR, sendo observada resolução completa do quadro após a poliquimioterapia específica.<sup>52</sup>

A associação de LES com hanseníase foi relatada em três pacientes. As manifestações clínicas da hanseníase precederam vários anos o diagnóstico de LES em dois deles. No terceiro caso, a paciente com diagnóstico de lúpus evoluiu com vasculite cutânea necrosante e lesões hipoestésicas, inicialmente atribuídas à vasculite relacionada ao lúpus. Entretanto, a biópsia de pele foi compatível com hanseníase virchowiana reacional associado com fenômeno de Lucius.<sup>53</sup>

Albert *et al.*<sup>49</sup> descreveram dois casos de hanseníase com manifestações multissistêmicas graves. Um com vasculite necrotizante disseminada, glo-

merulonefrite, hipocomplementemia e crioglobulinemia, com hipótese diagnóstica inicial de crioglobulinemia mista. O segundo, com lesão cutânea, fraqueza muscular e elevação da creatinofosfoquinase sugerindo diagnóstico diferencial com dermatomiosite. Em ambos, o achado de bacilos na biópsia de pele, medula óssea, fígado e de nervo sural confirmou o diagnóstico de hanseníase. Sintomas constitucionais associados à mononeurite múltipla, polineuropatia, artralguas/artrite e lesões cutâneo-mucosas ulceradas podem confundir com o quadro clínico das vasculites sistêmicas.<sup>50,52</sup> Danda *et al.*<sup>52</sup> relataram dois casos de hanseníase multibacilar cuja sintomatologia confundiu o diagnóstico com PAN e doença de Behçet.

Em até 10% dos pacientes, a hanseníase pode se manifestar apenas com comprometimento dos nervos periféricos, sem lesões cutâneas, sendo denominada de forma neural pura. Nestes casos, o diagnóstico é particularmente difícil. Ribeiro *et al.*<sup>54</sup> relataram uma paciente com neurite grave de membros inferiores, poliartrite e necrose de extremidades. As hipóteses diagnósticas iniciais foram LES e PAN e, embora a biópsia de nervo sural não tivesse evidenciado BAAR, a presença de granulomas foi sugestiva de hanseníase. Após tratamento com poliquimioterapia, houve resolução total da sintomatologia. Recentemente, Haroon *et al.*<sup>55</sup> descreveram cinco pacientes com parestesias em mãos e pés associada à poliartrite simétrica e tenossinovite. A eletroneuromiografia revelou mononeurite múltipla em três deles e polineuropatia em membros inferiores em dois. A baciloscopia, FAN, FR e anticorpo anticitoplasma de neutrófilos foram negativos; porém, a biópsia do nervo sural revelou bacilos de Hansen em quatro e granulomas epitelióides em dois pacientes.

## Considerações finais

O diagnóstico da hanseníase pode ser difícil, especialmente em regiões não endêmicas ou de prevalência muito baixa. Além do mais, as similaridades clínicas e laboratoriais entre hanseníase e doenças reumáticas auto-ímmunes podem confundir o diagnóstico, retardando o reconhecimento da doença. Características que fazem suspeitar de hanseníase incluem antecedente de imigração ou viagens a áreas endêmicas, lesões cutâneas, neuropatias periférica e, possivelmente, manifestações articulares. O diagnóstico e tratamento precoces

da hanseníase reduzem o ciclo de transmissão da doença, além de prevenir o surgimento de incapacidades físicas irreversíveis.

#### Correspondência para

Helena Lúcia Alves Pereira  
Rua Apurinã, 4  
Praça 14 de Janeiro, Manaus  
CEP 69020-170, AM – Brasil  
E-mail: hlucia@ufam.edu.br

#### Referências

- Ridley, DS; Jopling, WH. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Int J Lepr* 1966;4:255-273
- World Health Organization. Chemotherapy of leprosy for control programmes. *World Health Organ Tech Rep Ser*;675:1-33,1982
- World Health Organization. Leprosy resolution. 449. Forty-four World Health Assembly, May, 1991
- World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record. Genebra, 2006;13:118-124
- Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DN. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infect Dis* 2006;6:350-360.
- Jopling WH. Classification of reactions in leprosy. [letter] *Lepr Rev* 1970; 41:62-63
- Godal T. Mechanism of reactions in borderline tuberculoid (BT) leprosy. *Acta Path Microbiol Scand* 1973; 236:45-53
- Wemambu SNC, Turk JL, Waters MFR, Rees RJW. Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation the Arthus phenomenon. *Lancet* 1969;25:933-935
- Ridley M, Ridley DS. The immunopathology of erythema nodosum leprosum: the role of extravascular complexes. *Lepr Rev* 1983;54:95-107
- Saha K, Chakrabarty AK. Serum complement profiles in human leprosy and this comparison with immune complex diseases. *Int J Lepr* 1977;5:327-337
- Bjorvath B, Barnetson FS, Kronvall GK. Immune complexes and complement hypercatabolism in patients with leprosy. *Clin Exp Immunol* 1976;26:388-396
- Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JAC. Serum levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol* 1991;84:103-108
- Mesner RP. Arthritis due mycobacterial and fungi. In: Mc Carthy, D. Lea Febiger eds. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia PA;1984:1380
- Mathews LJ, Trautman JR. Clinical and serological profiles in leprosy. *Lancet* 1965; 7469:915-918
- Bonomo L, Tursi A, Trimigliozzi G, Dammaco F. LE cells and antinuclear factors in leprosy. *Br Med J* 1965;2:689-690.
- Modi TH, Lele RD. Acute joint manifestations in leprosy. *J Assoc Phys India* 1968;17:247-54
- Chavez-Legaspi M, Gomez Vasquez A, Garcia-de La Torre I. Study of rheumatic manifestations and serologic abnormalities in patients with lepromatous leprosy. *J Rheumatol* 1985;12:738-741
- Vengadakrishnan K, Saraswat PK, Mathur PC. A study of rheumatologic manifestations of leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70:76-78
- Pereira HLA. Estudo das manifestações articulares relacionadas à hanseníase. Dissertação de Mestrado Universidade Federal de São Paulo, 2008
- Karat ABA, Karat S, Job CK, Furness MA: Acute Exudative Arthritis leprosy-rheumatoid-arthritis like in Association with Erythema Nodosum Leprosum. *Br Med J* 1967;3:770-772
- Furness MA. Deformity in the reactive phases in leprosy. *Lepr Rev* 1968;39:235-241
- Gibson T, Ahsan Q, Hussein K. Arthritis of leprosy. *Br Med J* 1994;33:963-966
- Ramu G, Balakrishnan S. Arthritis in lepromatous leprosy: clinical features and biochemical findings. *Lepr India* 1968;40:62-69
- Alcocer JV, Herrera R, Lavallo C, Gudino J, Fraga A. Inflammatory arthropathy in leprosy [abstract]. *Arthritis Rheum* 1979;22:587
- Atkin SL, Welbury RR, Stanfield E, Beavis D, Iwais I, Dick WC. Clinical and laboratory studies in patients with leprosy in Papua New Guinea. *Ann Rheum Dis* 1987;46:688-690
- Atkin SL, El-Ghobarey A, Kamel M, Owen JP, Dick WC. Clinical and laboratory studies of arthritis in leprosy. *Br Med J* 1989;298:1423-1425
- Cossermelli-Messina W, Neto CF, Cossermelli W. Articular Inflammatory Manifestations in Patients with Different Forms of Leprosy. *J Rheumatol* 1988; 25:111-119
- Holla VV, Kenetker MV, Kolhatkar MK, Kulkarni CN. Leprous Synovitis. A study of fifty cases. *Int J Lepr* 1983;51:29-32
- Naafs B. Current Views on reactions in leprosy. *Indian J Lepr* 2000;72:99-121
- Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from North India. *Int J Lepr* 2004;72:124-132
- Pfaltzgraff RE, Bryceson A. Clinical leprosy. In: Hastings RC, ed. *Leprosy Edinburgh: Churchill Livingstone*, 1985: 168-176
- Guerra G, Penna GO, Castro LCM, Martelli CMT, Stefani MMA. Eritema nodoso hansenico: atualização clínica e terapêutica. *An Bras Dermatol* 2002;77:389-410
- Lele RD, Sainani GS, Sharma KD. Leprosy Presenting as Rheumatoid Arthritis. *J Assoc Phys India* 1965;13:275-277
- Berman L. Exudative arthritis in leprosy [abstract] *Arthritis Rheum* 1979;20:593
- Bonvoison B, Martin JM, Bouvier M, Bocquet M, Boulliat J, Duivon JP. Les manifestations articulaire

- de la lepre. *Sem Hop Paris* 1983;59:29-32
36. Pernambuco JCA, Opromolla DVA, Tolentino MM, Fleury RN. Arthritis in lepromatous Hansen's disease. *Int J Lepr* 1979;47:353-54
  37. Carayon A, Biot J. Manifestations articulaires, musculaires et cutanées des états réactionnels au niveau de la main du lepre. *Méd Trop* 1973;33:25-41
  38. Bank I. Arthritis in leprosy. *Arch Int Med* 1984; 144:421
  39. Louie JS, Glovsky M. Complement determinations in the synovial fluid and serum of a patient with erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr* 1975;43:252-255
  40. Kuntz JL, Meyer R, Vautravers PH, Kieffer D, Asch L. Polyarthrites au cours de la lepre. *Sem Hop Paris* 1979;55:1889-1892
  41. Lienhardt C, Fine PEM. Type 1 reactions, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? *Lepr Rev* 1994;65:9-33
  42. Pernambuco JCA. Artropatia inflamatória hansênica. Estudo clínico-evolutivo, laboratorial e radiográfico. Dissertação de Mestrado Escola Paulista de Medicina, 1988
  43. Morley KD, Vickers HR, Hughes GRV. An unusual cause of arthritis. *Pos Med J* 1983;59:522-524
  44. Singh I, Kaur S. Arthritis in Leprosy: Clinical, Laboratory and Radiological assessment. *Int J lepr* 1994;2:428-32
  45. Missi SM, Almeida Neto E, Schaf S, Gonçalves CR, Rodrigues CJ, Margarido LC. Contribuição ao estudo das artrites específicas em pacientes hansenianos. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1985;40:22-26
  46. Hayata ALS, Gonçalves CR, Souza APTC, Abreu AC, Dulcine M, Gelbert C. Artrite causada pelo "Mycobacterium leprae": causa rara de envolvimento articular na hanseníase? *Rev Bras Reumatol* 1999; 39:245-247
  47. Bullock WE, Callerame ML, Panner BJ. Immunohistologic alteration of skin and ultrastructural changes of basement membrane in leprosy. *Am J Trop Med Hyg* 1974;23:81-86
  48. Shwe T. Immune complexes in glomeruli of patients with leprosy. *Lepr Rev* 1972; 42:282-289
  49. Albert D, Weisman MH, Kaplan R. The rheumatic manifestations of leprosy. *Medicine*;1982;59:442-448
  50. Iveson JMI, Mc Dougall AC, Leatherm AJ. Lepromatous leprosy presenting with polyarthritis, myositis and immune complexes glomerulonephritis. *Br Med J* 1975; 3:619-621
  51. Freire M, Carneiro HE, Teodoro RB, Cecin HA. Manifestações Reumáticas na hanseníase dificuldades no diagnóstico precoce. *Rev Bras Reumatol* 1998;38:210-214
  52. Danda D. Rheumatological manifestations of leprosy and leprosy reaction. *Indian J Lepr* 2001;73:58-60
  53. Ferro RC, Fernandes SRM, Costallat LTL, Adilmuhib S. Lúpus Eritematoso Sistêmico associado à moléstia de Hansen. Relato de três casos. *Rev Bras Reumatol* 1991;31:31-35
  54. Ribeiro SLE, Erilane, Pereira HLA, Sales LS. Vasculite na hanseníase mimetizando doenças reumáticas. *Rev Bras Reumatol* 2007;47:140-144
  55. Haroon N, Agarwal V, Aggarwal N, Kumari N, Misra R. Arthritis as presenting manifestation of pure neuritic leprosy a rheumatologists dilemma. *Rheumatology* 2007;46:653-656

## XVI Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia

Centro de Congressos de Lisboa  
11-12 de Dezembro de 2008

## SCREENING OF FAMILY MEMBERS OF CHILDREN WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: TRUE-AUTOSOMAL AND PSEUDO-AUTOSOMAL INHERITANCE

Musa Kazım Çağlar,\* Fatma Şemsia Altugan,\*\* Hüseyin Özyurt,\*\*\* Halil İbrahim Atasoy\*

### Abstract

**Objectives:** Screening of family members of children with Familial Mediterranean Fever (FMF) has been carried out to detect new potential patients and to analyze the type of inheritance other than autosomal recessive.

**Methods:** Marenstrin encoding fever gene mutational analysis has been performed in 83 subjects – including 19 newly diagnosed children with FMF and their family members.

**Results:** Fourteen additional patients with FMF were diagnosed by screening family members. Pseudo-dominant and true dominant inheritances were detected in two families respectively, while the rest of the patients exhibited autosomal recessive mode of inheritance.

**Conclusion:** Screening the family members of newly diagnosed FMF patients provides the opportunity to reveal undiagnosed new cases and to understand the mode of inheritance.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever; Inheritance; Screening; Mutation; Marenstrin Encoding Fever Gene.

### Resumo

**Objectivos:** Foi efectuado o rastreio dos membros da família de crianças com Febre Mediterrânica Familiar (FMF) para detectar novos doentes potenciais e para verificar outras formas de transmissão,

para além da autossómica recessiva.

**Métodos:** A análise do gene que codifica a Marenstrina (MEFV) foi realizada em 83 indivíduos – 19 crianças com FMF diagnosticada de novo e seus familiares.

**Resultados:** Foram identificados catorze novos casos de FMF entre os familiares assintomáticos. Duas famílias apresentavam transmissão pseudo-dominante e dominante, respectivamente. Nas restantes registou-se a forma habitual de transmissão autossómica recessiva da doença.

**Conclusão:** O rastreio de familiares assintomáticos de novos doentes com FMF é uma oportunidade para revelar casos ainda não diagnosticados e para compreender a forma de transmissão da doença.

**Palavras-chave:** Febre Mediterrânica Familiar; Hereditariedade; Rastreio; Mutação; *Marenstrin Encoding Fever Gene*.

### Introduction

Familial Mediterranean fever (FMF), an autosomal recessive disease affecting mainly Mediterranean populations (Jews, Armenians, Arabs, Turks), is the most frequent periodic syndrome.<sup>1</sup> It is characterized by recurrent crises of fever and serosal inflammation, leading to abdominal, thoracic or articular pain. Erysipela-like erythema affecting mainly feet and legs and effort-induced myalgia are less frequently found symptoms. The major complication of FMF is the development of renal amyloidosis. Recent studies documented amyloidosis in 7%–13% of the Turkish patients with FMF.<sup>2</sup> Due to widespread use of colchicine, only a minority of FMF patients now presents with amyloidosis. Therefore, early diagnosis and daily colchicine treatment have a key role in preventing FMF attacks and the development of amyloidosis.<sup>3</sup>

\*Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Abant İzzet Baysal University, Bolu, Turkey

\*\*Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey

\*\*\*Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey

The disease is caused by mutations affecting both alleles of marenostin encoding fever gene (MEFV),<sup>4,5</sup> which is apparently expressed only in neutrophils and encodes a protein called pyrin or marenostin.

There are more than 50 mutations in MEFV<sup>6</sup> reported in the vast majority of patients with FMF.<sup>1,7-9</sup> The findings are consistent with the autosomal recessive mode of inheritance which has been defined in large population studies.<sup>10-12</sup> There have been occasional reports suggesting that FMF can also be inherited dominantly.<sup>13-17</sup> The occurrence of FMF in more than one generation has been mostly due to a high gene frequency and consanguinity among parents of the affected patients and this situation has been called as pseudo-dominant inheritance.<sup>14-17</sup> By the contrary, true dominant inheritance of FMF is rather rare<sup>13,15,17</sup> and there are few family studies with true autosomal-dominant inheritance proved by MEFV genotyping.

It is our clinical policy to screen all parents and siblings of newly diagnosed children with FMF proved by mutational analysis given that the disease is quite frequent in Turkey.<sup>10,11,18</sup>

Our aim was to find out new patients of newly diagnosed children with FMF and to check if there are different types of inheritance, other than autosomal recessive.

## Patients and Methods

Nineteen children were newly diagnosed as having FMF between September 2004 and January 2007. MEFV mutational analysis was performed in eighty-three subjects including patients and their first degree relatives and other relatives of index cases 7 and 12.

Polymorphism parameters were measured (FMF strip assay kits) by polymerase chain reaction (PCR) according to the instructions on the manufacturer (ViennaLab Labordiagnosyika GmbH, Vienna, Austria). The assay for identification of MEFV gene mutations is based on PCR and reverse-hybridization.<sup>19</sup> The procedure includes three steps: (1) DNA isolation, (2) hybridization of amplification products to a test strip containing allele-specific oligonucleotide probes immobilized as an array of parallel lines. (3) Bound biotinylated sequences are detected using streptavidin-alkaline phosphatase and color substrates. All samples were tested for 12 mutations in the MEFV gene, which are responsi-

ble for approximately 75-80% of all mutations: A761H, A744S, V726A, K695R, M694V, M694I, M694del, M680I (G → C), M680I (G → A) in exon 10; F479L in exon 5; P369S in exon 3, and E148Q in exon 2.

All patients were evaluated according to the Tel Hashomer criteria<sup>20,21</sup> for clinical diagnosis of FMF.

## Results

Results of mutation analysis are shown in Table I. Of the 19 children having FMF, nine (47.3%) were compound heterozygotes and six (31.5%) were homozygotes while four (21.2%) have been diagnosed clinically, according to Tel Hashomer criteria. Ten additional patients were identified among parents and siblings of the newly diagnosed children with our clinical policy. Nine of them were compound heterozygotes while only one homozygosity was identified.

Cases 7 and 12 exhibited an autosomal-dominant inheritance (Figure 1 and 2). Pseudo-dominant inheritance has been detected in Cases 6 and 18 (Figure 3 and 4).

Mutations in autosomal-dominant inheritance of Cases 7 and 12 were the same in both families (E148Q/P369S), despite absence of consanguinity.

After a comprehensive analysis of MEFV in these two families, four new patients were added to the additional cluster, which raised the number of additional cases from ten to fourteen. In total, there were 33 patients (25 children and 8 adults) diagnosed with FMF among 83 screened subjects. Two children with FMF had no symptoms and all adult patients had symptoms at the time of diagnosis. None of the heterozygote adults exhibited symptoms.

## Discussion

The identification of the FMF gene and its different mutations has led to the application of a noninvasive and sensitive molecular genetic test for an accurate diagnosis of this disease. General approach is that in patients presenting with typical clinical features and with an appropriate ethnic origin, the diagnosis can be made without genetic confirmation.<sup>1,20-22</sup> In patients who are unaware of their illnesses and in the ones who exhibit a silent course, FMF cannot be diagnosed unless MEFV ge-

**Table I. Mutations in MEFV gene determined in patients and their family members.**

Cases	Mutations	Features
1	M680I (G/C) / M694V	SP
1-Sibling	M680I (G/C) / M694V	SP
1-Father	M680I (G/C) / -	SN
1-Mother	M694V / -	SN
2	M694V / M694V	SP
2-Sibling	M694V / -	SN
2-Sibling	- / -	SN
2-Father	M694V / -	SN
2-Mother	M694V / -	SN
3	M694V / M694V	SP
3-Sibling	- / -	SN
3-Father	M694V / -	SN
3-Mother	M694V / -	SN
4	E148Q / -	Clinical diagnosis, SP
4-Sibling	- / -	SN
4-Father	E148Q / -	SN
4-Mother	- / -	SN
5	M694V / -	Clinical diagnosis, SP
5-Sibling	M694V / -	SN
5-Father	- / -	SN
5-Mother	M694V / -	SN
6	M694V / V726A	Pseudo-dominant inheritance, SP
6-Sibling	E148Q / V726A	SN
6-Sibling	M694V / V726A	SP
6-Sibling	M694V / -	SN
6-Father	E148Q / M694V	SP
6-Mother	V726A / -	SN
7	E148Q / P369S	Dominant inheritance, SP
7-Sibling	E148Q / P369S	SP
7-Father	- / -	SN
7-Mother	E148Q / P369S	SP
7-Grandfather	E148Q / P369S	SP
8	P369S / -	Clinical diagnosis, SP
8-Sibling	P369S / -	SN
8-Father	- / -	SN
8-Mother	P369S / -	SN
9	E148Q / R761H	SP
9-Sibling	- / -	SN
9-Father	R761H / -	SN
9-Mother	E148Q / -	SN
10	R761H / V726A	SP
10-Father	R761H / -	SN
10-Mother	V726A / -	SN
11	M694V / M694V	SP
11-Sibling	M694V / -	SN
11-Sibling	M694V / -	SN

(continue)

notyping has been performed.

There are about 50 mutations of the *MEFV*<sup>6</sup>, and in the majority of centers, patients are screened only for the most common mutations. Therefore, the patient may still be diagnosed with FMF even if genetic analysis reveals no mutations or just a single mutation (heterozygous). In this case, if clinical manifestations are compatible with FMF, the patient is put on a trial of colchicine.<sup>20,21</sup> If there is a positive response to the colchicine trial, and symptoms return after cessation of colchicine, it is assumed that there are mutations in other parts of the gene. Since clinical manifestations of cases 4, 5, 8, and 15 were convincing, they have been accepted as FMF patients even though genetic analysis revealed heterozygosity.

Familial Mediterranean fever is an ethnically related disease, with an autosomal recessive inheritance, and an affected population estimated as reaching approximately 120 000 individuals worldwide.<sup>23</sup> It is inherited by a *MEFV* located on the short arm of chromosome 16.<sup>24</sup> The gene was cloned and the first 4 mutations were reported in 1997.<sup>4,5</sup> Since then, about 50 mutations have been identified so far.<sup>6</sup> Although the common mode of inheritance is autosomal recessive, there are few reports suggesting that FMF can also be inherited dominantly.<sup>13-17</sup> Tel-Hashomer criteria were used for diagnosis of FME.<sup>20,21</sup> Tel-Hashomer criteria, with major and minor criteria, have been described as a diagnostic criterion of FMF. It is also very valuable in the areas where FMF is common. Major criteria include 1) Recurrent fever together with serositis, 2) Amyloid A (AA) amyloidosis wi-

Table I. continuation

Cases	Mutations	Features
I1-Father	M694V / -	SN
I1-Mother	M694V / -	SN
I2	E148Q / P369S	Dominant inheritance, SP
I2-Sibling	E148Q / P369S	SP
I2-Sibling	- / -	SN
I2-Father	- / -	SN
I2-Mother	E148Q / P369S	SP
I2-Maternal uncle	E148Q / P369S	SP
I2-Maternal uncle's daughter	E148Q / P369S	SP
I2-Grand-mother	E148Q / P369S	SP
I3	M694V / M694V	SP
I3-Sibling	M694V / M694V	SN
I3-Father	M694V / -	SN
I3-Mother	M694V / -	SN
I4	M694V / M694V	SP
I4-Sibling	M694V / -	SN
I4-Sibling	M694V / -	SN
I4-Sibling	M694V / -	SN
I4-Father	M694V / -	SN
I4-Mother	M694V / -	SN
I5	V726A / -	Clinical diagnosis, SP
I5-Father	V726A / -	SN
I5-Mother	- / -	SN
I6	E148Q / M680I (G/C)	SP
I6-Father	E148Q / -	SN
I6-Mother	M680I (G/C) / -	SN
I7	M694V / R761H	SP
I7-Sibling	- / -	SN
I7-Father	M694V / -	SN
I7-Mother	R761H / -	SN
I8	P369S / M694V	Pseudo-dominant inheritance, SP
I8-Father	P369S / -	SN
I8-Mother	E148Q / M694V	SP
I9	M694V / M694V	SP
I9-Sibling	M694V / -	SN
I9-Father	M694V / -	SN
I9-Mother	M694V / -	SN

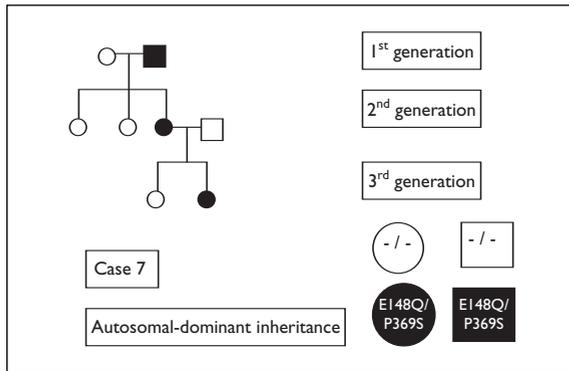
thout any other susceptible agent, and 3) Good response to continual treatment with colchicine. Minor criteria also include 1) Recurrent fever, 2) Erysipelas-like erythema, and 3) Positive familial background. Two major criteria or two minor criteria along with one major criterion indicate definite

diagnosis of disease. Additionally, one major criterion with one minor indicates probable diagnosis of disease.

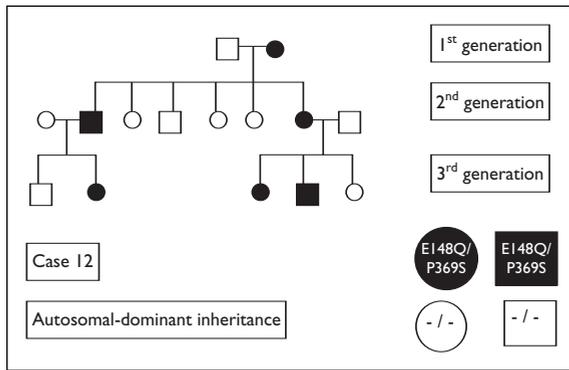
In thirteen children, it is obvious that mode of inheritance is autosomal recessive since all parents are heterozygote. Transmission in four children has been proved to be pseudo-dominant in our two families (index cases 6 and 18 and 2 relatives of case 6). In a recent study, it has been reported that the carrier rate in Turkey is 1 in 5.<sup>18</sup> Therefore, it is not surprising that either the mother or the father carries two mutations while the other parent is simple an heterozygote. In such a case, each of two mutations must have been inherited separately from each parent and this situation is called as pseudo-dominant inheritance.<sup>13-16</sup> This type of transmission is due to a high gene frequency and consanguinity among parents of the patients. A report from Israel found that, among 3 000 patients, the occurrence of FMF in more than one generation was consistent with a recessive mode of inheritance in 75 families.<sup>15</sup>

True dominant inheritance of FMF has been reported very rarely.<sup>13,15,17</sup> The first observation in 1995 preceded the molecular diagnosis era of FMF<sup>15</sup>. The authors found 2 families (one of Ashkenazi and the other of Georgian Iraqi origin), in which FMF occurred in 4 consecutive generations and explained the mode of inheritance only by autosomal-dominant inheritance. In 2000,

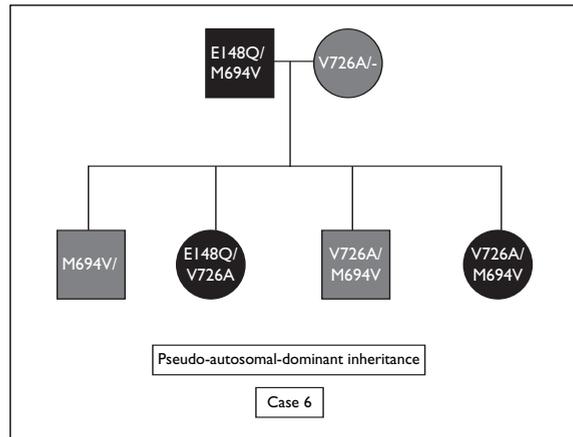
the first true dominant inheritance of FMF in three families, proved by MEFV gene analysis, has been reported.<sup>13</sup> The results of MEFV analysis in this study provided compelling evidence for autosomal-dominant inheritance. Dominant FMF was associated with E148Q/M694I encoded on a single al-



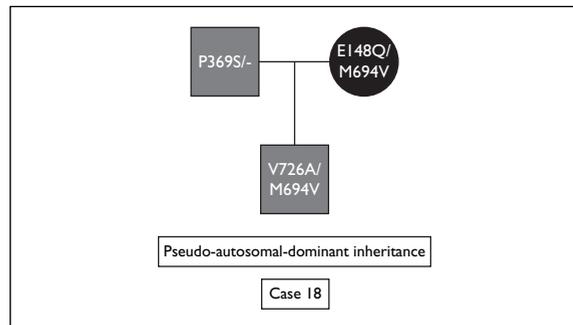
**Figure 1.** Autosomal-dominant inheritance in family of case 7



**Figure 2.** Autosomal-dominant inheritance in family of case 12



**Figure 3.** Pseudo-autosomal-dominant inheritance in family of case 6



**Figure 4.** Pseudo-autosomal-dominant inheritance in family of case 18

lele. Sequencing of the complete coding region failed to detect any abnormality in the second MEFV allele in any of the three families (Indian, Turkish and British origin). Another report came from Spain.<sup>17</sup> The authors described a three-generation Spanish kindred with five family members affected by a severe periodic inflammatory disorder associated with renal AA amyloidosis unresponsive to colchicine. However, the diagnosis of FMF in those patients is doubtful. The long fever episodes with a predominant joint involvement and the resistance to colchicine raised the question of whether the periodic syndrome seen in this kindred is a true FMF with unusual manifestations or rather another MEFV-associated periodic syndrome.

Here we described four Turkish children in two families presenting three-generation with true autosomal inheritance associated with E148Q/P369S encoded on a single allele. There was no consanguinity between these two families. The report by Booth *et al*<sup>13</sup> in 2000 also described a Turkish family

with E148Q/M694I mutation. Despite the fact that the frequency of E148Q (less than 3.55%) is rather low in Turkey,<sup>10,11,18</sup> the existence of compound heterozygosity with E148Q in three Turkish families without consanguinity is really interesting. Besides, P369S frequency<sup>10,11,18</sup> is even much lower than E148Q. The occurrence of E148Q/P369S is expected to be quite rare under normal conditions. To understand the occurrence of E148Q/P369S in families with true autosomal inheritance, the existence of complex alleles, modifier loci, genetic heterogeneity and possible epigenetic factors should be studied extensively.

### Conclusion

Screening the family members of newly diagnosed FMF patients provides the opportunity to reveal undiagnosed new cases and to understand the

mode of inheritance. Newborn screening program might be carried out in Turkey and in other appropriate ethnic origins because of the fact that early diagnosis and daily colchicine treatment have a key role in preventing FMF attacks and the development of amyloidosis.

#### Correspondence to

Prof. Dr. Musa Kazım Çağlar  
Sizinevler Sitesi 1. Cadde No: 1  
Alacaatlı Mahallesi, Yenimahalle, 06810  
Ankara, Turkey  
E-mail: caglar\_m@ibu.edu.tr

#### References

- Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:853-859
- Saatci U, Ozen S, Ozdemir S et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997;156:619-623
- Zemer D, Revach M, Pras M et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1974;291:932-934
- The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31
- The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807
- Zaks N, Shinar Y, Padeh S et al. Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2003;5:585-588
- Booth DR, Gillmore JD, Booth SE et al. Pyrin/marenostrin mutations in familial Mediterranean fever. *Q J Med* 1998;91:603-606
- Livneh A, Langevitz P, Shinar Y et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999;6:1-6
- Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G et al. Familial Mediterranean Fever (FMF). from diagnosis to treatment. *Sante* 2004;14:261-266
- Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multi-center Study. *Medicine* 2005;84:1-11
- Akar N, Misirlioglu M, Yalcinkaya F et al. MEFV mutations in Turkish patients suffering from familial mediterranean fever. *Hum Mutat* 2000;15:118-119
- Ben-Chetrit E, Urieli-Shoval S, Calko S et al. Molecular diagnosis of FMF: lessons from a study of 446 unrelated individuals. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:25-29
- Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ et al. The genetic basis of autosomal-dominant familial Mediterranean fever. *Q J Med* 2000;93:217-221
- Tarp BD, Obel N. Familial Mediterranean fever with pseudodominant inheritance. *Ugeskr Laeger* 2000;162:6261-6262
- Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D et al. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Genet* 1995;57:455-457
- Timmann C, Mersinli O, Kuhne K et al. Familial Mediterranean fever with amyloidosis associated with novel exon 2 mutation (S1791) of the MEFV gene. *Blood Cells Mol Dis* 2003;31:320-323
- Aldea A, Campistol JM, Arostegui JI et al. A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: an unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? *Am J Med Genet* 2004;124:67-73
- Yilmaz E, Ozen S, Balci B et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-555
- Delague V, Kriegshauser G, Oberkanins C, Megarbane A. Reverse hybridization vs. DNA sequencing in the molecular diagnosis of familial Mediterranean fever. *Genet Test* 2004;8:65-68
- Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998;27:92-97
- Pras M, Kastner D. Juvenile chronic arthritis: familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Textbook of Rheumatology*, Vol 1 (2nd ed). London: Mosby; 1999: 23.1-4
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-1885
- Mor A, Shinar Y, Zaks N et al. Evaluation of disease severity in Familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:57-64
- Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-1513

## CINTIGRAFIA DAS GLÂNDULAS SALIVARES MAJOR NA AVALIAÇÃO DE DOENTES COM QUEIXAS SECAS

F.Vinagre,\* Al Santos,\*\* MJ Santos,\* A Prata,\*\* A Oliveira,\*\* J Canas da Silva\*

### Resumo

A cintigrafia das glândulas salivares é um método não invasivo de avaliação funcional das glândulas salivares aceite como critério de diagnóstico da Síndrome de Sjögren primária (SSp). Pretendeu-se avaliar o desempenho de parâmetros qualitativos e semi-quantitativos de captação do radiofármaco e de resposta a estímulo excretor. Adicionalmente, procurou-se identificar os dados cintigráficos mais característicos da SSp.

**Material e métodos:** Estudo observacional de 56 mulheres com suspeita clínica de SSp. Realizaram exame oftalmológico, pesquisa de anticorpos anti-SSA e SSB, biópsia das glândulas salivares *minor* e cintigrafia das glândulas salivares, a qual foi interpretada através da classificação de Schall, do grau visual de captação do radiofármaco em ambas as parótidas e submaxilares, da morfologia das curvas actividade-tempo e de índices semi-quantitativos de captação e de excreção.

**Resultados:** Vinte doentes preenchiem critérios para diagnóstico de SSp. Os parâmetros cintigráficos foram significativamente inferiores no grupo de doentes com SSp, ao nível das glândulas submaxilares e em todos os parâmetros avaliados: a) parâmetros qualitativos – grau de captação visual do radiofármaco ( $p=0,003$ ), morfologia das curvas actividade-tempo ( $p=0,001$ ) e classificação de Schall ( $p<0,001$ ); b) índices semi-quantitativos – contagens máximas ( $p=0,005$ ), contagens máximas/segundo/MBq administrado ( $p=0,01$ ), relação entre contagens máximas e ao 1º minuto ( $p=0,002$ ) e resposta excretora ( $p=0,006$ ).

**Conclusões:** A classificação de Schall, apesar de qualitativa e dependente de observador, tem valor no diagnóstico da Síndrome de Sjögren primária.

Os parâmetros semi-quantitativos apresentam valores significativamente mais baixos na Síndrome de Sjögren primária, o que pode representar uma mais-valia na interpretação da cintigrafia das glândulas salivares *major*.

**Palavras Chave:** Síndrome de Sjögren; Cintigrafia das Glândulas Salivares; Classificação de Schall; Parâmetros Semi-Quantitativos

### Abstract

Salivary gland scintigraphy is a non invasive method widely accepted as an objective assessment of salivary gland function and a diagnostic criterion of primary Sjögren's Syndrome. In this study we evaluated the performance of qualitative and semi-quantitative salivary gland scintigraphy in primary Sjögren's Syndrome. Additionally we aimed to identify the scintigraphic patterns of salivary gland involvement in this condition.

**Patients and Methods:** Observational study of fifty-six women with suspected primary Sjögren's Syndrome (pSS). Investigation included clinical history and observation, ophtalmologic examination, autoantibodies (SSA and SSB) determination, *minor* salivary gland biopsy and salivary gland scintigraphy interpreted according to Schall classification, visual quality of radioactivity uptake, morphology of time-activity curves and semi-quantitative parameters of uptake and excretion.

**Results:** Twenty patients fulfilled diagnostic criteria for pSS. Submandibular glands showed more pronounced functional impairment. In pSS patients, all scintigraphic parameters were significantly lower on these glands: a) qualitative evaluation – visual quality of uptake ( $p=0,003$ ), morphology of time-activity curves ( $p=0,001$ ) and Schall classification ( $p<0,001$ ); b) semi-quantitative parameters – maximum counts ( $p=0,005$ ), maximum counts/second/MBq administered ( $p=0,01$ ), index of maximum counts versus counts at first minute ( $p=0,002$ )

\*Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta – EPE, Almada

\*\*Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Garcia de Orta – EPE, Almada

\*\*\*Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Garcia de Orta – EPE, Almada

and excretion index ( $p=0,006$ ).

**Conclusions:** Despite being qualitative and observer-dependent, Schall classification is valuable for the diagnosis of primary Sjögren's Syndrome. Nevertheless, semi-quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy reveals significant differences in pSS patients and may have incremental value for the interpretation of salivary gland scintigraphy results.

**Keywords:** Sjögren's Syndrome; Salivary Gland Scintigraphy; Schall Classification; Semi-Quantitative Parameters.

## Introdução

A Síndrome de Sjögren primária (SSp) é uma doença inflamatória auto-imune de etiologia desconhecida, caracterizada pela infiltração linfocítica focal das glândulas exócrinas. O envolvimento das glândulas lacrimais e salivares é quase universal, resultando nas queixas típicas de xerofthalmia e xerostomia.

A cintigrafia das glândulas salivares (CGS) é um método não invasivo de avaliação funcional das glândulas salivares *major* aceite pelo *American-European Consensus Group for Sjögren Syndrome (A-ECGSS)* como medida objectiva de avaliação do envolvimento das glândulas salivares.<sup>1</sup> A CGS permite avaliar a morfologia glandular, a actividade funcional através de curvas actividade-tempo e a resposta a um estímulo excretor. A interpretação dos resultados da CGS é feita com base na classificação de Schall, que é um método qualitativo e dependente do observador, que avalia visualmente a captação e excreção glandular, pontuando individualmente as glândulas numa gradação de 1 (normal) a 4 (compromisso severo).<sup>2</sup>

Recentemente tem surgido um interesse crescente nos parâmetros semi-quantitativos, obtidos a partir das curvas actividade-tempo, no valor discriminativo da cintigrafia no diagnóstico da SSp. Estas medidas quantitativas avaliam as fases de captação e de secreção glandular e reflectem com maior acuidade a função glandular. No entanto, não existe consenso relativamente aos parâmetros mais sensíveis ou mais específicos e a ausência de valores de referência tem limitado o seu uso na prática clínica.<sup>3-9</sup> Neste estudo pretendeu-se avaliar o desempenho da CGS, quer da classificação de Schall, quer dos parâmetros semi-quantitativos na

avaliação de doentes com queixas secas e no diagnóstico da SSp. Adicionalmente, procurou-se identificar os dados cintigráficos mais característicos da SSp.

## Doentes e métodos

Estudo observacional, que incluiu doentes referenciados à consulta de reumatologia com suspeita clínica de Síndrome de Sjögren. Todos os doentes foram submetidos a investigação diagnóstica detalhada, que incluiu história clínica e exame objectivo, exame oftalmológico, detecção de anticorpos anti-SSA/anti-Ro e anti-SSB/anti-La no soro, CGS e biopsia das glândulas salivares *minor*, quando justificado. Foram excluídos doentes com outras causas de queixas secas e doentes com SS secundária.

### Cintigrafia das glândulas salivares

Todos os doentes realizaram CGS na nossa instituição de acordo com protocolo padronizado. Após administração endovenosa de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato de sódio (actividade administrada proporcional ao peso corporal, igual a 185MBq para um adulto de 70kg, e até um valor máximo de 370MBq), adquiriu-se estudo dinâmico da cabeça, em projecção anterior, consistindo em 80 imagens sequenciais numa matriz de 128×128, cada uma com uma duração de 30 segundos (duração total do estudo igual a 40 minutos). A secreção salivar foi estimulada, aos 22 minutos do exame, com 5 ml de sumo de limão. Os estudos foram realizados numa câmara gama Millennium MG® (GE Medical Systems), usando um colimador de furos paralelos, para baixa energia e de alta resolução. Numa estação de trabalho Xeleris® (GE Medical Systems), após definição manual das áreas de interesse correspondentes a cada glândula parótida e submaxilar, foram geradas curvas de actividade-tempo para cada glândula. Foram avaliados os seguintes parâmetros qualitativos: classificação de Schall, morfologia das curvas actividade-tempo (gradação de 0-4, correspondendo 0 à ausência de fases funcionais, 3 à definição normal de fases de captação e excreção) e grau visual de captação do radiofármaco (gradação 0-3, correspondendo 0 à ausência total de captação e 3 à captação normal). Para cada glândula salivar *major* foram calculados os seguintes parâmetros semi-quantitativos: contagem máxima do radiofármaco, contagens máximas norma-

lizadas para a actividade administrada (ou seja, contagens/segundo/ MBq administrado), relação contagens máximas/contagens ao 1º minuto e fracção de excreção glandular (contagens mínimas após estimulação/contagens no momento da estimulação  $\times 100$ ).

### Exame oftalmológico

O exame oftalmológico foi realizado por um oftalmologista experiente. O Teste de Schirmer foi considerado como positivo se menor que 5 milímetros aos 5 minutos. Foi igualmente realizado o teste da fluoresceína e considerado como positivo ou negativo de acordo com a presença ou ausência de queratoconjuntivite seca.

### Auto-anticorpos

A determinação de auto-anticorpos específicos (SSA/anti-Ro e SSB/anti-La) foi realizada no soro pelo método de ELISA (ImmunoCAP 100, Phadia AB; Suécia). O resultado é expresso em U/mL, sendo o valor de *cut-off* 10 U/mL.

### Biopsia das glândulas salivares

Nos doentes com dúvidas no diagnóstico, foi realizada biopsia das glândulas salivares *minor*. Estas foram extraídas do lábio inferior, fixadas em formaldeído a 10% e, após inclusão em parafina, seccionadas e coradas com hematoxilina-eosina e *CD45-Leucocyte Common Antigen* (Monoclonal mouse anti-human CD45 antibody, Clones 2B11 + PD7/26; DakoCytomation; Dinamarca). Esta última coloração permite a visualização das células de origem linfóide, realçando desta forma os focos linfocitários. As lâminas foram observadas por um anatómo-patologista experiente e categorizadas de acordo com classificação de Chisholm e Masson.<sup>9</sup>

### Análise Estatística

Os valores são expressos em número absoluto ou percentagem e média  $\pm$  desvio padrão. Para avaliar a existência de diferenças nos parâmetros cintigráficos entre os doentes com e sem critérios para SSp, foram utilizados a regressão logística e o teste de Fisher na comparação de parâmetros qualitativos e o teste t-Student para os índices semi-quantitativos, após confirmada a distribuição normal dos valores obtidos, através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Foram considerados estatisticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Foram avaliados 56 doentes do sexo feminino, com idade média de  $56 \pm 12,9$  anos, classificados como tendo SSp de acordo com os critérios de diagnóstico do A-ECGSS ou queixas secas isoladas (QS). No Quadro I estão representadas as características demográficas e clínicas das doentes.

Nenhum dos doentes com queixas secas isoladas apresentou sinais de queratoconjuntivite seca no teste da fluoresceína nem biopsia de glândulas salivares *minor* positiva.

Relativamente à cintigrafia das glândulas salivares, interpretada de acordo com a classificação de Schall, 75% dos doentes com SSp apresentaram compromisso funcional moderado a severo, enquanto nos doentes com QS apenas 22% apresentavam compromisso moderado e nenhum doente apresentou compromisso severo.

Quatro doentes com SSp e CGS classe IV que não apresentavam qualquer captação do radiofármaco e nos quais não foi possível definir as áreas glandulares, foram excluídos da análise estatística para não sobrestimar os resultados. Desta forma foram utilizados para análise apenas 52 doentes, 16 dos quais com SSp.

Na avaliação qualitativa da CGS, os doentes com SSp evidenciaram maior compromisso funcional

**Quadro I. Características demográficas e clínicas das doentes que preenchem os critérios do ESG-SS para Síndrome de Sjogén Primária (SSp) e das que não preenchem esses critérios, tendo queixas secas isoladas (QS)**

	SSp (n=20)	QS (n=36)
Idade média $\pm$ DP	59,1 $\pm$ 13,5	55,7 $\pm$ 11,9
Xerostomia (%)	20 (100%)	28 (77,7%)
Xeroftalmia (%)	20 (100%)	27 (75%)
Teste de Schirmer + (%)	17 (85%)	12 (33%)
Teste de fluoresceína (%)	11 (55%)	0 (0%)
Cintigrafia GS (Schall)		
Classe I	0	5 (13,9%)
Classe II	5 (25%)	23 (63,9%)
Classe III	10 (50%)	8 (22,2%)
Classe IV	5 (25%)	0
Biopsia das Glândulas Salivares <i>Minor</i> Positiva (%)	12/16 (75%)	0/24 (0%)
SSA (%)	17/20 (85%)	6/36 (16,6%)
SSB (%)	9/20 (45%)	2/36 (5,5%)

**Quadro II. Comparação dos parâmetros semi-quantitativos da cintigrafia das glândulas salivares entre os doentes que preenchiam critérios para Síndrome de Sjögren (SSp) e aqueles com queixas secas isoladas (QS).**

Parâmetros	SSp	QS	Valor p
Contagens máximas normalizadas			
Parótida Direita	61,6±32,9	72,5±44,9	0,385
Parótida Esquerda	54,4±33,3	68,9±35,7	0,175
Submaxilar Dreita	22,4±16,0	42,3±27,5	0,01
Submaxilar Esquerda	22,1±11,9	41,6±20,2	0,001
Contagens máximas			
Parótida Direita	404,8±132,9	444,8±204,6	0,478
Parótida Esquerda	362,0±133,6	466,3±191,3	0,054
Submaxilar Direita	333,5±107,8	473,7±161,7	0,003
Submaxilar Esquerda	348,0±133,4	500,7±185,7	0,005
Contagens Máximas / contagens ao 1º minuto			
Parótida Direita	69,3±10,7	75,6±8,2	0,024
Parótida Esquerda	71,0±17,3	77,8±8,2	0,155
Submaxilar Direita	31,0±23,5	53,0±14,4	0,002
Submaxilar Esquerda	33,7±19,3	55,4±12,3	<0,001
Excreção Glandular			
Parótida Direita	60,0±25,3	58,6±21,6	0,844
Parótida Esquerda	57,7±17,2	56,0±25,6	0,805
Submaxilar Direita	29,4±24,1	53,7±11,6	0,001
Submaxilar Esquerda	32,4±26,2	54,0±12,4	0,006

relativamente àqueles com queixas secas isoladas. No que diz respeito à classificação de Schall, a diferença entre os 2 grupos atingiu um nível de significância estatística de  $p < 0,001$ . Nos restantes parâmetros qualitativos avaliados, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, entre os 2 grupos, apenas nas glândulas submaxilares: grau visual de captação do radiofármaco ( $p = 0,003$ ) e morfologia das curvas actividade-tempo ( $p = 0,001$ ).

Relativamente à classificação de Schall, e estabelecendo a classe III (compromisso funcional moderado) como *cut-off*, a sensibilidade e especificidade da CGS no diagnóstico de SSp, foram de 75% e 78% respectivamente, o seu valor preditivo positivo foi de 65% e o valor preditivo negativo de 85%.

No que respeita aos parâmetros semi-quantitativos, os doentes com SSp apresentaram valores inferiores em todos os parâmetros avaliados, mas apenas nas glândulas submaxilares essas diferenças atingiram significado estatístico (Quadro II). Nas parótidas, o *ratio* entre as contagens máximas e as contagens ao 1º minuto, apresentou diferença estatisticamente significativa na avaliação da

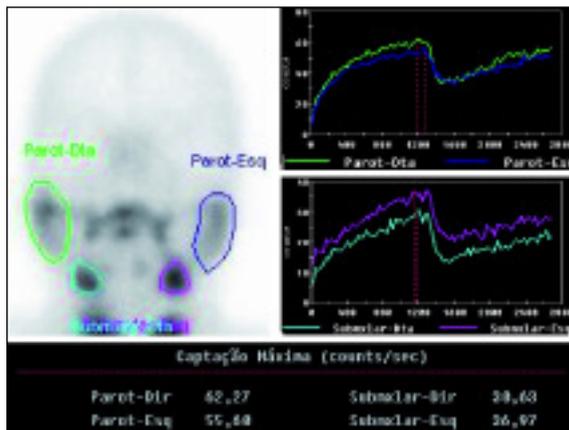
parótida direita.

Nos doentes com queixas secas isoladas verificou-se maior tendência para a assimetria do envolvimento glandular ( $p = 0,004$ ).

As Figuras 1-3 correspondem a exames cintigráficos das glândulas salivares *major* realizados neste estudo e ilustram diferentes graus de compromisso funcional, sendo possível observar as diferenças de captação glandular, morfologia das curvas actividade-tempo e alguns parâmetros semi-quantitativos avaliados (valor absoluto).

## Discussão

A cintigrafia das glândulas salivares é um método não invasivo e reprodutível de avaliação funcional das glândulas salivares *major* em doentes com queixas secas e aceite como critério diagnóstico para a SSp.<sup>1</sup> A interpretação dos resultados com base na classificação de Schall é, no entanto, subjectiva, dependente de observador e com pouca capacidade para discriminação de valores limítrofes.<sup>7</sup> Neste estudo, e apesar da pequena dimensão da amostra, a classificação de Schall apresen-

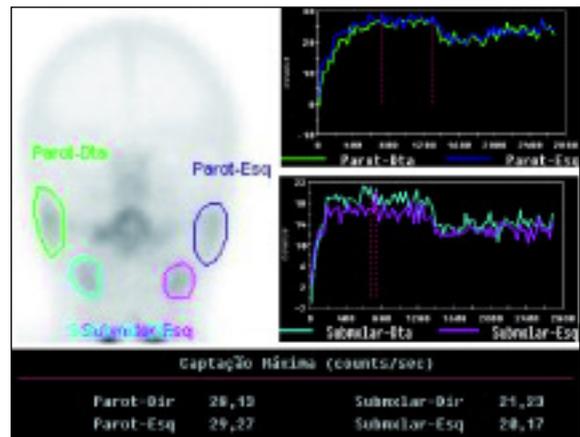


**Figura 1.** Cintigrafia de Glândulas Salivares (Classe I de Schall), com normal definição das fases de captação e excreção do radiofármaco.

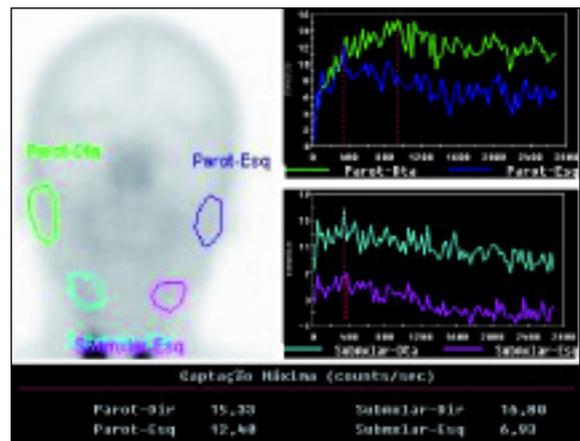
tou um elevado valor de significância estatística (<0,001), confirmando o seu valor na interpretação deste exame. Relativamente à morfologia das curvas actividade-tempo e grau visual de captação do radiofármaco, observou-se diferença entre os dois grupos traduzindo maior compromisso funcional nos doentes com SSp, mas estes valores só atingiram significado estatístico nas glândulas submaxilares.

Vitali *et al* estabeleceram a sensibilidade e especificidade da CGS, interpretada de acordo com a classificação de Schall, em 87,2% e 79% respectivamente.<sup>13</sup> No nosso estudo, estabelecendo a classe III de Schall como *cut-off*, a sensibilidade e especificidade da CGS foram de 75% e 78% respectivamente, mas ao contrário de Vitali *et al*, utilizámos como comparador indivíduos com queixas secas e com idade média sobreponível à dos doentes com SSp o que pode justificar as diferenças encontradas.

Para poder fazer uma avaliação funcional mais objectiva, têm sido testados parâmetros semi-quantitativos obtidos a partir das curvas actividade-tempo. Estes parâmetros são medidas numéricas, contínuas e não dependentes do observador, que se espera reflectam de forma mais precisa a função glandular, podendo assim ter um valor incremental na sensibilidade e especificidade da CGS no diagnóstico de SSp e, eventualmente, permitir o diagnóstico mais precoce desta condição. Como tal, na última década tem surgido um interesse crescente na avaliação quantitativa da CGS no diagnóstico de SSp, tendo sido propostas diversas medidas que refletem a captação e excreção



**Figura 2.** Cintigrafia de Glândulas Salivares (Classe III de Schall) demonstrando compromisso funcional moderado com diminuição franca da captação e excreção do radiofármaco em todas as glândulas.



**Figura 3.** Cintigrafia de Glândulas Salivares (Classe IV de Schall), evidenciando compromisso funcional marcado, com diminuição franca da captação e ausência de fase excretora do radiofármaco.

glandular.<sup>6-8</sup> Contudo, a ausência de padronização da CGS, de valores de normalidade universalmente aceites e de parâmetros para definição da Síndrome de Sjögren primária, limitam o seu uso na prática clínica. Nishyama *et al* observaram a ocorrência de valores de captação máxima mais baixos, atraso na velocidade de captação e menor velocidade de excreção do radiofármaco nos doentes com SSp, bem como correlação da captação máxima do radiofármaco e da velocidade de excreção com as alterações histológicas, pelo que propuseram a utilização destas medidas como discriminativas para o diagnóstico de SSp na avaliação cinti-

gráfica de doentes com queixas secas.<sup>7</sup> Por outro lado, Henriksen *et al*, num estudo com 32 doentes (16 com SSp; 8 com QS e 8 controlos), constataram, nos doentes com SSp, a ocorrência de maior tempo necessário para atingir a captação máxima e uma percentagem de excreção do radiofármaco menor, propondo estas medidas como parâmetros sensíveis para diagnóstico de SSp.<sup>8</sup> Shizukuihi *et al* compararam a morfologia das curvas actividade-tempo de 124 doentes com SSp e 11 controlos saudáveis, de acordo com um sistema de classificação qualitativa em função da percentagem de excreção e encontraram um compromisso funcional mais marcado nas glândulas submaxilares dos doentes com SSp, bem como correlação com o teste de Saxon, propondo este sistema como complementar da classificação de Schall na avaliação da CGS de doentes com SSp.<sup>14</sup> Outros autores propõem a associação dos parâmetros quantitativos de actividade glandular com a actividade do radiofármaco na cavidade oral como medida discriminativa no diagnóstico de SSp.<sup>15,16</sup>

No nosso estudo, todos os parâmetros semi-quantitativos de captação do radiofármaco (contagens máximas, contagens máximas normalizadas, *ratio* contagens máximas/contagens ao 1º minuto) e da fase de excreção (*ratio* contagens no momento do estímulo/contagens mínimas pós estímulo excretor) foram inferiores nos doentes com SSp, traduzindo a ocorrência de inflamação, destruição glandular e consequentemente maior compromisso da secreção salivar nos indivíduos com esta condição, comparativamente àqueles com QS, o que está de acordo com a literatura publicada. O facto de as diferenças terem sido estatisticamente significativas apenas em relação às glândulas submaxilares também está em concordância com relatos anteriores<sup>10-12</sup> e poderá dever-se à diferente constituição histológica entre glândulas submaxilares e parótidas, em que as primeiras são as principais responsáveis pela secreção de sialomucinas que contribuem para a lubrificação e protecção da cavidade oral e, consequentemente, a sua deficiência contribui para a xerostomia, enquanto que a secreção das parótidas tem uma função essencialmente enzimática digestiva.<sup>17</sup> No entanto, não podemos excluir que a pequena dimensão da amostra não tenha potência estatística suficiente para revelar diferenças significativas a nível das parótidas.

A tendência para o envolvimento glandular global e simétrico nos doentes com SSp, comparati-

vamente com a maior propensão para a assimetria nos indivíduos com queixas secas isoladas é pouco referida na literatura e traduz-se pela ocorrência de uma doença de natureza sistémica, caracterizada por uma “epitelite” imunomediada e presença de um infiltrado inflamatório linfocítico crónico que conduz à destruição e disfunção glandular. Este processo não afecta exclusivamente as glândulas salivares mas todas as glândulas exócrinas.

## Conclusão

Neste estudo exploratório, observámos que a avaliação da CGS, de acordo com a classificação de Schall, proposta há 40 anos, mantém valor no diagnóstico da SSp. A avaliação quantitativa da CGS parece ser uma mais-valia na diferenciação entre doentes com queixas secas isoladas e doentes com SSp uma vez que são medidas numéricas e contínuas e não dependentes do observador que reflectem com maior precisão a função glandular, necessitando contudo de validação para permitir o seu uso na prática clínica. Esperamos a curto prazo aumentar a dimensão da amostra de forma a poder aferir e confirmar algumas questões, como o envolvimento preferencial das glândulas submaxilares, determinar o valor incremental dos parâmetros semi-quantitativos em relação à classificação de Schall na interpretação da CGS, bem como o estabelecimento de valores normalidade e limiar a utilizar na SSp e a determinação da sensibilidade e especificidade desta técnica no diagnóstico da Síndrome de Sjögren primária.

## Correspondência para

Filipe Vinagre  
Serviço de Reumatologia  
Hospital Garcia de Orta, EPE  
Avenida Torrado da Silva  
2801-951 Almada, Portugal  
E-mail: filipevinagre@netcabo.pt

## Referências

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum Dis* 2002;61:554-558
2. Schall G, Anderson L, Wolf R. Xerostomia in Sjögren's syndrome. *JAMA* 1971; 216: 2109-2116
3. Fossaluzza V, De Vita S, Geatti O. Sequential salivary scintigraphy in Sjögren's syndrome: proposal for a

- new method of evaluation. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:469-474
4. Bohuslavizki KH, Brenner H, Wolf H et al. value of quantitative salivary gland scintigraphy in early stages of Sjögren's syndrome. *Nuc Med Commun* 1995;16:917-922
  5. Umehara I, Yamada I, Murata Y et al. Quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome. *J Med Nuc* 1999;40:64-69
  6. Adams BK, Al Attia HM, Parkar S. Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome: are quantitative indices the answer? *Nuc Med Commun* 2003;24:1011-1016
  7. Nishiyama S, Miyawaki S, Yoshinaga Y. A study to standardize quantitative evaluation of parotid gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:2470-2474
  8. Henriksen AM, Nossent HC. Quantitative salivary gland scintigraphy can distinguish patients with primary Sjögren's syndrome during evaluation of sicca symptoms. *Clin Rheumatol* 2007;26:1837-1841
  9. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol* 1968;21:656-660
  10. Lindvall AM, Jonsson R. The salivary gland component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Med oral Pathol* 1986;62:32-42
  11. Daniels TE, Powell MR, Sylvester RA, Talal N. An evaluation of salivary scintigraphy in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1979;22:809-814
  12. Sugihara T, Yoshimura T. Scintigraphic evaluation of the salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988;17:71-75
  13. Vitali C, Moutsopoulos H, Bombardieri S et al. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome – Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-647
  14. Shizukuishi K, Ngaoka S, Kinno Y et al. Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's Syndrome. *Annals of Nuclear Medicine* 2003;17:627-631
  15. Hermann G, Vivino F, Shnier D, Krumm R, Mayrin V, Shore J. Variability of quantitative scintigraphic salivary indices in normal subjects. *The Journal of Nuclear Medicine* 1998;39:1260-1263
  16. Aung W, Murata Y, Ishida R, Takahashi Y, Okada N, Shibuya H. Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of clinical stage of Sjögren's Syndrome. *The Journal of Nuclear Medicine* 2001;42:38-43
  17. Hermann GA, Vivino FB, Shnier D et al. Variability of quantitative scintigraphic salivary indices in normal subjects. *J Nucl Med* 1998;39:1260-1263

## 3rd EULAR/EUSTAR Course on Scleroderma

França, Paris  
22-25 de Janeiro de 2009

## 18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis

França, Lyon  
3-5 de Fevereiro de 2009

## ASSOCIAÇÃO ENTRE PRESENÇA DE FACTORES REUMATÓIDES IgM NO SORO E RESPOSTA À TERAPÊUTICA COM AGENTES INIBIDORES DO TNF $\alpha$ EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Ana Filipa Mourão,\* FM Pimentel dos Santos,\*\* Sandra Falcão,\*\* Rita Barros,\* Teresa Laura Pinto,\*  
Alexandra Mendes,\*\* Walter Castelão,\* Patrícia Nero,\*\* João Eurico Fonseca,\*\*  
António Alves de Matos,\*\* Jaime C. Branco\*\*

### Resumo

**Introdução:** O objectivo deste trabalho foi analisar em que medida a presença de factores reumatóides (FR) IgM no soro dos doentes com AR influencia a resposta obtida com os diferentes agentes inibidores do TNF $\alpha$ .

**Material e Métodos:** Recrutaram-se de forma consecutiva os doentes seguidos na Consulta Externa do nosso hospital, com o diagnóstico de AR, meditados com inibidores do TNF $\alpha$ . Foi aplicado, de forma transversal, um protocolo com a avaliação de dados demográficos, clínicos e laboratoriais, que permitiam calcular o DAS28. Registaram-se ainda as terapêuticas concomitantes e a presença de FR IgM no soro.

**Resultados:** 57 doentes avaliados, 52 do sexo feminino. O tempo médio de duração de terapêutica biológica foi de  $30,9 \pm 15,9$  meses. Vinte e quatro doentes meditados com infliximab, 17 com adalimumab e 16 com etanercept. Quarenta e um doentes tinham FR IgM detectáveis no soro (grupo FR+) e 16 não tinham (grupo FR-). No grupo FR+, a variação do DAS28 foi de  $-1,75 \pm 1,53$  vs  $-1,04 \pm 1,76$ , no grupo FR- ( $p=0,135$ ). O tempo médio de duração de terapêutica foi semelhante nos dois grupos ( $31,9 \pm 15,9$  vs  $29,5 \pm 16,16$  meses). Os doentes tratados concomitantemente com metotrexato apresentavam maior variação de DAS28 ( $-1,87 \pm 1,70$  vs  $-0,80 \pm 1,09$ ;  $p=0,041$ ) e quanto maior a dose de metotrexato maior a variação de DAS 28 ( $p=0,056$ ).

**Conclusões:** Os nossos resultados sugerem que a presença de FR IgM detectáveis no soro não interfere com a resposta à terapêutica com estes agentes.

**Palavras-chave:** Factor Reumatóide; Agentes Inibidores do TNF $\alpha$ ; Disease Activity Score 28; Artrite Reumatóide.

### Abstract

**Aim:** To verify if the response to TNF $\alpha$  inhibitors is influenced by the presence of IgM rheumatoid factor (RF), in patients with RA.

**Material and Methods:** In this study, the patients with the diagnosis of RA treated with TNF $\alpha$  inhibitors followed in our hospital were recruited. A protocol was applied including demographic, clinical and laboratory data, in order to calculate DAS 28. The presence/absence of IgM RF and associated therapies were record.

**Results:** Fifty-seven patients, 52 female, with a mean duration of anti-TNF $\alpha$  treatment of  $30,9 \pm 15,9$  months were studied. Twenty-four patients were being treated with infliximab, 17 with adalimumab and 16 with etanercept. Forty-one patients had IgM RF detectable in serum (RF positive group). In the RF positive group, the variation of DAS 28 was  $-1,75 \pm 1,53$  vs  $-1,04 \pm 1,76$  in the RF negative group ( $p=0,135$ ). The mean duration of anti-TNF $\alpha$  treatment was similar in both groups ( $31,9 \pm 15,9$  vs  $29,5 \pm 16,16$  months). Patients who were treated with methotrexate presented a higher variation of DAS 28 ( $-1,87 \pm 1,70$  vs  $-0,80 \pm 1,09$ ;  $p=0,041$ ) and this variation was dose dependent ( $p=0,056$ ).

**Conclusions:** Despite needing a replication in a larger cohort, our results suggest that the presence of

\*Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO), EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa

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

\*\*\*Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO), EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa

\*\*\*\*Serviço de Reumatologia e de Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria, EPE, Lisboa

IgM RF in the serum did not interfere with the response to treatment with TNF $\alpha$  inhibitors.

**Keywords:** Rheumatoid Factor; TNF $\alpha$  Inhibitors; Disease Activity Score 28; Rheumatoid Arthritis.

## Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistémica de causa desconhecida que é caracterizada por um curso variável, podendo resultar em destruição articular e incapacidade grave. O controlo da doença requer um diagnóstico precoce e tratamento agressivo imediato.<sup>1</sup> Este último aspecto torna-se actualmente muito importante dado que os novos tratamentos demonstraram reduzir a progressão da doença.<sup>2,3</sup>

Actualmente estão disponíveis no mercado três agentes inibidores do factor de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) para o tratamento da AR activa, e todos reduzem eficazmente os sinais e sintomas da doença, inibindo a progressão da lesão articular radiológica.<sup>4-7</sup> Apesar de estes fármacos terem alterado dramaticamente o tratamento da AR, cerca de um terço dos doentes permanecem maus-respondedores e ainda não foram identificados de forma consistente factores serológicos predictivos de resposta à terapêutica.<sup>8,9</sup>

Os custos destes agentes inibidores do TNF $\alpha$  são elevados e só uma parte dos doentes tem o máximo benefício do tratamento. Assim, é fundamental o desenvolvimento de métodos que identifiquem eficazmente os doentes com rápida progressão da doença e com potencial para uma melhor resposta à terapêutica instituída.

O clássico factor reumatóide (FR) IgM é facilmente determinado na prática clínica e é detectado na maioria dos doentes com AR estabelecida, constituindo um dos critérios de classificação da doença, definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia.<sup>10</sup> Embora em alguns estudos a associação entre a presença de factores reumatóides (FR) no soro dos doentes com AR e o desenvolvimento de lesão articular radiológica não tenha sido demonstrado,<sup>11-15</sup> outros estudos provam claramente a presença desta associação.<sup>16</sup> Desde a sua introdução, o FR é considerado um forte factor predictivo de mau prognóstico.<sup>17</sup> Alguns trabalhos demonstraram que o isotipo IgA pode estar fortemente associado a doença mais grave<sup>18-20</sup> e a má resposta à terapêutica com fármacos inibidores do factor de ne-

crose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).<sup>21</sup>

O objectivo deste estudo foi analisar em que medida a presença de FR IgM no soro dos doentes com AR influencia a resposta obtida com os diferentes agentes biotecnológicos inibidores do TNF $\alpha$ , nomeadamente infliximab, adalimumab e etanercept.

## Material e Métodos

Foram avaliados retrospectivamente, de forma consecutiva, doentes com o diagnóstico de AR seguidos na Consulta Externa do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz, medicados com agentes antagonistas do TNF $\alpha$  no período de Março de 2001 a Novembro de 2005. Foi aplicado, de forma transversal, um protocolo que avaliava dados demográficos (idade e sexo), clínicos (contagem do número de articulações dolorosas e tumefactas, escala visual analógica da avaliação da actividade da doença pelo doente) e laboratoriais (velocidade de sedimentação) que permitiam calcular o *Disease Activity Score 28* (DAS 28). Para cada doente foi registada a terapêutica com agente biológico e calculada a variação de DAS 28 (DAS 28 actual – DAS 28 inicial). Registaram-se ainda as terapêuticas concomitantes com metotrexato e prednisona, a presença de FR no soro e o tempo decorrido desde o início da terapêutica biológica. Na avaliação inicial foi ainda registada a terapêutica concomitante com outros fármacos modificadores de doença reumática (DMARDs) clássicos.

A presença de FR no soro foi medida por nefelometria (Dade Behring®) para o isotipo IgM e um nível superior a 16 IU/mL foi considerado positivo. Os doentes foram divididos em 2 grupos (FR positivos e FR negativos) de acordo com a presença ou ausência de FR detectáveis no soro, respectivamente.

Na análise estatística foram utilizados os testes T-student e Pearson Qui-quadrado, de acordo com as variáveis estudadas. O teste ANOVA foi utilizado para a análise de mais de 2 variáveis paramétricas. Resultados de *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

Foram avaliados 57 doentes com AR, 52 do sexo fe-

**Quadro I. Características demográficas e clínicas dos dois grupos de doentes: FR positivos e FR negativos.**

	<b>Grupo FR IgM positivo</b>	<b>Grupo FR IgM negativo</b>	<b>Valor p</b>
Número de doentes (n)	41	16	
Idade (média $\pm$ dp)	59,37 $\pm$ 12,04	54,75 $\pm$ 15,11	0,231
Sexo (feminino/masculino)	36/5	16/0	0,548
Tempo médio terap. biológica (meses)(média $\pm$ dp)	31,89 $\pm$ 15,88	29,50 $\pm$ 16,16	0,613
Número doentes infliximab (%)	18 (43,9%)	6 (37,5%)	0,03
Número doentes adalimumab (%)	10 (24,4%)	7 (43,7%)	0,605
Número doentes etanercept (%)	13 (31,7%)	3 (18,8%)	
DAS28 inicial	5,29 $\pm$ 1,45	5,05 $\pm$ 1,80	
Variação DAS 28	-1,75 $\pm$ 1,53	-1,04 $\pm$ 1,76	0,135

minino, com idade média de 58,1  $\pm$  13,0 anos. As características demográficas e clínicas dos 2 grupos de doentes estão descritas no Quadro I. Trinta doentes (71,4%) no grupo FR positivo faziam medicação concomitante com metotrexato (dose média 14,7  $\pm$  5,3 mg) e 10 doentes (62,5%) no grupo FR negativo (dose média 13  $\pm$  5,5 mg); 29 doentes (69%) estavam medicados com prednisona (dose média 6,5  $\pm$  2,4 mg) no grupo FR positivo e 15 (93,7%) (dose média 6,3  $\pm$  1,9 mg) no grupo FR negativo.

Ao compararmos a redução do DAS28 entre o grupo FR positivo e FR negativo verifica-se que não existem diferenças estatisticamente significativas. Adicionalmente verificámos que os doentes tratados concomitantemente com metotrexato apresentavam maior variação de DAS28 comparativamente aos doentes que não estavam medicados com este fármaco (-1,87  $\pm$  1,70 *vs* -0,80  $\pm$  1,09), sendo esta diferença estatisticamente significativa (p=0,041). Verificámos ainda que existiu associação positiva entre a dose de metotrexato e a variação de DAS28, isto é, quanto maior a dose de metotrexato a que os doentes estavam submetidos, maior a variação de DAS28 (p=0,056), sendo, deste modo, melhor a resposta clínica. Pelo contrário, a terapêutica concomitante com prednisona não interferiu com a variação de DAS28 (-1,41  $\pm$  1,47 *vs* -2,04  $\pm$  1,99, p=0,49).

Comparámos ainda a variação de DAS28 nos doentes tratados com os 3 agentes inibidores do TNF $\alpha$  e verificámos que os doentes tratados com infliximab apresentavam maior variação de DAS28 comparativamente com os doentes tratados com etanercept (-2,04  $\pm$  1,69 *vs* -0,64  $\pm$  1,35, p=0,02), sendo a diferença encontrada estatisticamente significativa.

Não foi detectada diferença significativa entre a

resposta à terapêutica com adalimumab e qualquer um dos outros agentes biológicos (adalimumab *vs* infliximab, p=1,00; adalimumab *vs* etanercept, p=0,13).

## Discussão

O objectivo do nosso trabalho foi analisar a possível associação entre a presença de FR IgM detectável no soro de doentes com AR e a resposta clínica à terapêutica com agentes inibidores do TNF $\alpha$ , avaliada pelo DAS 28.

Os nossos resultados sugerem que a presença de FR IgM no soro dos doentes com AR não interfere com a resposta a estes agentes, traduzida pela variação de DAS28, dado que a diferença encontrada entre os grupos não foi estatisticamente significativa (p=0,135).

Desde a introdução do teste do FR, este tem sido considerado um factor predictivo de mau prognóstico na população em geral<sup>22</sup> e nos doentes com AR<sup>17,23-25</sup> devido, em parte, à forte associação com manifestações extra-articulares da doença<sup>25,26</sup> e lesão radiológica.<sup>16</sup> No nosso estudo, optámos por não quantificar individualmente o FR porque não pretendemos avaliar o seu perfil durante o tratamento. Um estudo com doentes italianos publicado recentemente<sup>21</sup> demonstrou que a presença de FR no soro não se correlaciona com a resposta clínica, mas níveis elevados de FR IgA estão associados a má resposta aos inibidores do TNF $\alpha$ . No estudo referido, verificou-se ainda uma tendência para os doentes não-respondedores apresentarem níveis mais elevados de FR IgG e IgM. O FR IgA tem sido descrito como sendo mais específico para a AR

do que o clássico FR IgM e está associado a erosões radiográficas na doença inicial.<sup>20,28-30</sup>

Não realizámos a medição dos anticorpos anti-peptídeos citrulinados (Ac anti-CCP), uma vez que este teste ainda não estava disponível no nosso hospital no início do estudo. Contudo, estudos publicados com séries pequenas, sugerem uma má resposta à terapêutica inibidora do TNF $\alpha$  nos doentes com elevados níveis de Ac anti-CCP.<sup>31,32</sup> São necessários mais estudos para se determinar em que medida os Ac anti-CCP e os FR IgG ou IgM podem ser factores predictivos da resposta clínica aos tratamentos com agentes inibidores do TNF $\alpha$ .

Os doentes tratados com infliximab apresentavam maior variação de DAS28 comparativamente com os doentes tratados com etanercept ( $p=0,02$ ). Este resultado não pode ser atribuído ao tempo decorrido desde o início do tratamento biológico, dado que foi semelhante nos 3 grupos de doentes ( $p=0,09$ ). Contudo, a grande maioria dos doentes tratados com infliximab, estava medicada concomitantemente com metotrexato (92%), quando comparado com os doentes a fazer adalimumab (apenas 53% tratados com metotrexato) e etanercept (56% tratados com metotrexato), o que pode ter constituído um viés importante a ter em conta na interpretação dos resultados.

Foi ainda avaliado o potencial papel do tratamento concomitante com metotrexato e prednisona. No nosso estudo, os doentes tratados com metotrexato apresentavam maior variação de DAS28 comparativamente aos doentes não medicados com este fármaco, o que pode ser explicado, não só pela menor ocorrência de anticorpos anti-TNF nos doentes tratados com metotrexato, mas também pelas suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias. O metotrexato inibe a proliferação de linfócitos T e B, conduzindo à diminuição da produção de IL-1, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$  e outras citocinas que regulam a função dos neutrófilos. Adicionalmente, um trabalho publicado recentemente<sup>33</sup> demonstrou que, em doentes com AR inicial, existe um atraso na apoptose dos neutrófilos, corrigido pela introdução do MTX. Esta perturbação da apoptose pode ser o resultado da acção das citocinas proinflamatórias, nomeadamente, o TNF $\alpha$ , criando as condições adequadas para a ocorrência de um ciclo vicioso inflamatório, e, contribuindo, deste modo, para a perpetuação da artrite. Assim, os fármacos antagonistas do TNF $\alpha$ , podem actuar de forma sinérgica com o metotrexato, de forma a anular este ciclo vicioso inflamatório, melhorando

a resposta clínica dos doentes, traduzida pela maior variação de DAS28.

A terapêutica concomitante com prednisona não interferiu com a variação de DAS28, o que pode ser explicado pelas baixas doses utilizadas nestes doentes e ainda pela maior eficácia dos agentes biológicos e do metotrexato. No estudo citado previamente,<sup>33</sup> a terapêutica com corticosteróides em baixas doses, não demonstrou ter capacidade para induzir a apoptose dos neutrófilos circulantes, o que apoia os nossos resultados.

Não foi avaliada a terapêutica concomitante com outros fármacos modificadores da doença (DMARDs), nomeadamente, leflunamida, hidroxiquina e sulfassalazina, dado o número reduzido de doentes tratados concomitantemente com estes fármacos (3 doentes tratados com leflunamida, 3 doentes tratados com hidroxiquina e 1 doente medicado com hidroxiquina em associação com sulfassalazina).

O número reduzido de doentes foi um dos factores limitantes deste trabalho, o que restringiu a potência para detectar diferenças importantes entre os dois grupos avaliados. Torna-se, assim, necessária a confirmação destes dados com uma amostra de maiores dimensões.

#### Correspondência para

Ana Filipa Mourão  
Serviço de Reumatologia  
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE,  
Hospital Egas Moniz  
Rua da Junqueira, 126  
1349-019 Lisboa  
E-mail: filipamourao@yahoo.com

#### Referências

1. American College of rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-722.
2. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 1999;353:259-266.
3. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
4. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
5. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid

- arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-1450.
6. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM et al. Longterm safety, efficacy and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1232-1242.
  7. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50: 1400-1411.
  8. Keystone EC. Tumour necrosis factor-alpha blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:427-443.
  9. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF $\alpha$  therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;45:1558-1565.
  10. Arnett F C, Edworthy S M, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
  11. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ et al. Predictors of response to anti-TNF alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatol* 2006;45:1558-1565.
  12. Fex E, Jonsson K, Johnson U, Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1106-1115.
  13. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, McConkey B. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *BMJ* 1977;1:195-197.
  14. Dawes PT, Fowler PD, Jackson R et al. Prediction of progressive joint damage in patients with rheumatoid arthritis receiving gold or d-penicillamine therapy. *Ann Rheum Dis* 1986;45:945-949.
  15. Westedt ML, Daha MR, Balwin WH, Stijnen T, Cats A. Serum immune complexes containing IgA appear to predict erosive arthritis in a longitudinal study in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:809-815.
  16. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002;46:906-912.
  17. van der Heijde DM, van Riel PL, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:284-292.
  18. Zlablinger GJ, Haberhauer G, Dax K, Menzel EJ, Broll H. Rheumatoid factor isotypes and circulating immune complexes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:113-119.
  19. Jorgensen C, Legouffe MC, Bologna C, Brochier J, Sany J. IgA isotype rheumatoid factor in rheumatoid arthritis: clinical implications. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:301-304.
  20. Berglin E, Johansson T, Sundin U et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006;65:453-458.
  21. Bobbio-Pallavicini F, Caporalli R, Alpini C et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:302-307.
  22. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Reunanen A. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:811-814.
  23. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36:1045-1053.
  24. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:481-494.
  25. Sihvonen S, Korpela M, Mustila A, Mustonen J. The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:2089-2094.
  26. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:59-64.
  27. De Rycke L, Peene I, Hoffman IEA et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587-1593.
  28. Bas S, Perneger TV, Kunzle E, Vischer TL. Comparative study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis* 2002;61:505-510.
  29. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42:677-680.
  30. Combe B, Dougados M, Goupille P et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1736-1743.
  31. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1218-1221.
  32. Braun-Moscovici Y, Markovits D et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33: 497-500.
  33. Weinmann P, Moura R, Lopes J et al. Delayed neutrophil apoptosis in very early rheumatoid arthritis patients is abrogated by methotrexate therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:885-887.

## PRESCRIÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES NO AMBIENTE DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR: A INFORMÁTICA INFLUENCIA?

Luiz Miguel Santiago,\* Margarida Marques,\*\* Dina Martins,\* Inês Rosendo,\* Gonçalo Pimenta,\*  
Tiago Santos,\* Liliana Constantino,\* Glória Neto,\* Maria dos Prazeres Francisco\*

### Resumo

A prescrição de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) tem indicações precisas e custos directos e indirectos. A prescrição informaticamente ajudada permite conhecer o perfil de prescrição e estudá-lo longitudinalmente em Medicina Geral e Familiar.

**Objectivos:** Estudar a variação da prescrição de AINEs, nos dois semestres homólogos de 2006 e 2007, em volume e valor, utilização por inscrito e a evolução do preço por unidade de volume, após início de prescrição informaticamente assistida.

**Material e métodos:** Estudo observacional e transversal, retrospectivo. Ficheiros electrónicos de prescrição num Centro de Saúde. População inscrita no ponto médio de cada semestre em estudo. Volume por Doses Diárias Definidas (DDD) e valor pelo Preço em Euros. Medicamentos analisados pelo nível III da Classificação Farmacoterapêutica Portuguesa.

**Resultados:** População em 2006 de 16.174 e em 2007 de 16.895 inscritos. Crescimento negativo da prescrição em volume e valor excepto para oxicans em preço por inscrito para os 1<sup>os</sup> semestres e DDDs por inscrito e preço por inscrito nos 2<sup>os</sup> semestres. Redução em volume e valor da prescrição entre semestres do mesmo ano. Variação negativa de Preço de DDD para coxibes, derivados do ácido propiónico e derivados não acídicos, com diferença significativa entre primeiros semestres e, para o segundo semestre, entre coxibes, derivados do ácido propiónico e oxicans.

**Conclusões:** A prescrição informaticamente assistida num Centro de Saúde determinou, na comparação entre semestres homólogos entre 2006 e 2007,

redução na prescrição de DDDs por inscrito e do preço por inscrito.

**Palavras-chave:** Medicamento; Prescrição; Dose Diária Definida; Médico de Família; Informática em Saúde.

### Abstract

**Aims:** In the ambulatory setting of General Practice/Family Medicine, a retrospective, observational study was carried out to ascertain variation on non-steroidal anti-inflammatory drugs prescription, in an informatics environment where name (brand or chemical), size of package, price and the existence of generic medicines is available.

**Methods:** Observational transversal study conducted in February 2008 with no prescription study warning given to the doctors in the study period. The differences in volume prescription in Daily Defined Dose (DDD) per registered patient in the middle of 2006 and 2007 two semesters, as well as the value of prescription measured by the price per registered patient were calculated and medicines were studied by the third level of the Portuguese medicines classification very similar to the ATC. The price per DDD was calculated as well.

**Results:** DDD volume and value declined throughout the study comparing entire years or semesters being "Oxicans" the only exception. Even though, the net volume and value decreased between 2006 and 2007 comparing both semesters of 2006 and of 2007. Price per DDD decreased for all medicines except for oxicans with an increase from the first to the second semesters of 2007.

**Conclusions:** Informatics environment influences the prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs, reducing the number of DDD and the price per registered patient.

\*Centro de Saúde de Eiras,ARS do Centro

\*\*Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

\*\*\*Hospitais da Universidade de Coimbra

**Keywords:** Medicines; Prescription; Daily Defined Dose; General Practice; Health Informatics.

## Introdução

A terapêutica da dor e da inflamação pode ser realizada pela utilização de anti-inflamatórios não esteróides, designados por AINEs. O seu mecanismo de acção envolve, entre outros, a inibição da síntese de prostaglandinas.<sup>1</sup> A recente identificação das isoenzimas da cicloxigenase originou grandes expectativas terapêuticas ainda não completamente esclarecidas pela farmacovigilância,<sup>1,2</sup> havendo evidência de preferencial inibição da cicloxigenase tipo 2, para o meloxicam, a nabumetona e a nimesulida.<sup>1-4</sup>

No uso racional dos anti-inflamatórios deve estar presente que não há diferenças importantes na eficácia terapêutica, devendo a prescrição ser realizada de acordo com o conhecimento da história pregressa, tendo em conta o custo/benefício e devendo o médico avaliar periodicamente a eficácia e a tolerabilidade. A este propósito é norma elementar valorizar o custo/dia de tratamento e não simplesmente o «preço por embalagem».<sup>1,3-5</sup> Na utilização de AINEs deve então ser tida em conta a possibilidade e a frequência de reacções adversas a medicamentos que são fundamentalmente de carácter digestivo, cardiovascular, renal, ósseo e pulmonar, bem como de contra-indicações quer relativas, quer absolutas e as interacções sempre possíveis quer farmacodinâmicas quer farmacocinéticas. Neste aspecto é de particular importância o conhecimento do metabolismo hepático.<sup>6,7</sup>

Segundo o Prontuário Terapêutico<sup>1</sup> pela classificação farmacoterapêutica portuguesa, podemos distinguir vários níveis na Classificação de medicamentos desde o capítulo mais geral até à denominação Comum Internacional mais específica.<sup>8</sup> Tal classificação para Portugal é compatível com a classificação da Organização Mundial de Saúde.<sup>9</sup>

A prescrição de medicamentos e a sua utilização deve ser estudada por meio de técnicas padronizadas segundo o Euromed-stat, utilizando o sistema de Doses Diárias Definidas (DDD) em estudos de base populacional.<sup>10</sup> Quanto à utilização de medicamentos, conhecemos em Portugal os estudos do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED).<sup>11-13</sup> Estas publicações reflectem realidades distintas como a das vendas de medicamentos para o Serviço Nacional de Saúde, em fun-

ção do valor consolidado para os encargos do Estado e a do mercado nacional em volume de embalagens e em valor, em função do consumido. Face a esta realidade de estudo do adquirido, interessa realizar estudos populacionais de exposição, partindo da prescrição realizada pelos médicos, para todos os seus pacientes, não fazendo distinção de terceiro pagador, em função da população servida. Está publicado um estudo realizado segundo esta metodologia e que mostra com clareza diferenças na realidade prescritiva em função do local de trabalho e da idade das populações atendidas.<sup>14</sup>

A existência de mecanismos informáticos de apoio à prescrição farmacológica permite o conhecimento de perfil e obriga ao estudo do impacto deste importante factor de resultado de um contacto médico-doente ou do controlo de uma patologia. Na área do Centro de Saúde de Eiras, no Concelho de Coimbra, a prescrição está informatizada para todos os médicos desde Novembro de 2005 através do módulo de prescrição do Serviço de Apoio ao Médico (SAM), sendo possível estudos para a realidade do Sistema Nacional de Saúde e não apenas para o Serviço Nacional de Saúde. Em tal ambiente e aquando da prescrição farmacológica, há imediato conhecimento de nome comercial ou de nome químico, de tamanho de embalagem, da existência de medicamento genérico, de preço e de custo, podendo o médico realizar a prescrição que entenda mais adequada. Há igualmente acesso *on-line* ao Prontuário Terapêutico, bem como possibilidade de saber quais as terapêuticas farmacológicas a serem realizadas pelo paciente e o seu histórico de seguimento. A análise da prescrição de medicamentos pode ser feita pela medição do volume, em DDDs, do valor pelo Preço por DDD e da utilização de medicamentos em DDDs na população a meio do período em estudo. O Preço por paciente a meio do período é outra análise que pode ser realizada. A patologia músculo-esquelética tem marcada prevalência nas consultas de Medicina Geral e Familiar havendo já estudos em Portugal que reflectem sobre esta temática.<sup>14</sup>

De acordo com esta contextualização é importante realizar estudos observacionais que possam descrever e interpretar a prescrição nas suas tendências em função de novas realidades de funcionamento, como a da prescrição informaticamente ajudada, que devem depois ser completados com outros quanto a resultados pela terapêutica. Foi nosso objectivo estudar a variação da prescri-

ção de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides realizada em meio informático – DDDs por inscrito na população do ponto médio por semestre, preço por inscrito no ponto médio do semestre e preço de DDD – comparando semestres homólogos de 2006 e 2007.

## Material

Ficheiros electrónicos de prescrição gerados em linguagem ORACLE e ferramentas específicas para sua análise. População de Centro de Saúde com 12 especialistas em Medicina Geral e Familiar, abrangendo quatro Freguesias Predominantemente Urbanas, uma Mediamente Urbana e uma Predominantemente Rural, nos primeiro e segundo semestres de 2006 e 2007.

## Métodos

Estudo observacional, transversal retrospectivo. Análise de dados de prescrição em volume por DDDs e em valor pelo Preço em Euros. As DDDs foram calculadas utilizando ficheiro específico fornecido pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), após celebração de acordo em 2004 com a Sub-região de Saúde de Coimbra. A população média foi calculada considerando a do início e a do fim do período, segundo dados fornecidos pelo Gabinete de Estatística da Sub-região de Saúde de Coimbra, tendo como base os inscritos em cada Centro de Saúde. Analisadas DDDs e Preço, para cada grupo farmacológico, por mês, nos anos de 2006 e 2007. DDDs/inscrito por mês e por utente, calculadas dividindo o número de DDDs de cada mês pelo nº de inscritos no ponto médio do respectivo semestre. Calculada a média de DDD/inscrito em cada semestre para comparação entre semestres homólogos e semestres do mesmo ano. Preço/Inscrito por mês e por utente calculado dividindo o preço obtido de cada mês pelo número de inscritos no ponto médio do respectivo semestre. Calculada a média de Preço/inscrito em cada semestre para comparação entre semestres homólogos e semestres do mesmo ano. Preço por DDD calculado dividindo o preço obtido nesse mês pelo respectivo número de DDD, calculando a média por semestre.

Análise pelo nível III da Classificação Farmacoterapêutica Portuguesa, para anti-inflamatórios

não esteróides, Capítulo 9.1.

Tratamento de dados, resultantes de pesquisas com a ferramenta DISCOVER em Base de Dados ORACLE, em programa SPSS versão 15.0, utilizando a seguinte metodologia estatística: Teste t de Student para grupos emparelhados e teste de Wilcoxon para comparar DDDs/inscrito, preço por inscrito e preço/DDD entre semestres homólogos de 2006 e 2007, em função da normalidade dos dados; Teste t de Student e teste de Mann-Whitney para comparar DDD/inscrito, preço por inscritos e preço/DDD entre semestres do mesmo ano, em função da normalidade dos dados.

## Resultados

Para os semestres dos anos de 2006 e 2007 e segundo SINUS do Centro de Saúde de Eiras, compulsando os dados relativos ao início e fim dos períodos em estudo encontramos os resultados constantes do Quadro I.

A população no ponto médio do estudo em 2006 era de 16.174 e em 2007 de 16.895 inscritos, a que corresponde uma dinâmica de crescimento de 4,5%. Por semestres homólogos verifica-se uma dinâmica de crescimento de 4,6% para o primeiro semestre (15.996 para 16.729) e de 4,4% para o segundo semestre (16.361 para 17.085) para a população a meio do semestre.

No Quadro I são fornecidos os resultados quanto a DDDs por inscrito e no Quadro II o Preço por inscrito para os primeiros semestres de 2006 e 2007. No Quadro III são mostrados os resultados quanto a Preço de DDD. Não foram encontradas DDDs para qualquer semestre na prescrição de derivados pirazolónicos, bem como de derivados não acídicos no segundo semestre de 2007. Para os derivados do ácido antranílico apenas verificamos prescrição de DDDs em um mês no primeiro semestre de 2006 e em dois meses do 1º semestre de 2007. Neste podemos verificar que os derivados do indol e do indeno vêm o seu preço por DDD aumentar de 2006 para 2007 nos primeiro e segundo semestres, se bem que sem significado estatístico.

## Discussão

Este trabalho observacional ecológico é realizado na perspectiva pedagógica da análise da prescrição

**Quadro I. Doses Diárias Definidas (DDD) por inscrito para semestres homólogos de 2006 e 2007**

Classe farmacoterapêutica/ III nível	Semestre	Ano	Média	dp	p
Derivados ácido antranílico	1º	2006	0,0002	0,0004	ns
		2007	0,0002	0,0004	
	2º	2006	0,0000	0,0000	ns
		2007	0,0000	0,0000	
Derivados ácido acético	1º	2006	0,1704	0,0395	ns
		2007	0,1383	0,0334	
	2º	2006	0,1615	0,0248	ns
		2007	0,1338	0,0218	
Derivados ácido propiónico	1º	2006	0,1851	0,0457	0,028**
		2007	0,1327	0,0140	
	2º	2006	0,1447	0,0307	ns
		2007	0,1405	0,0206	
Derivados do indol e do indeno	1º	2006	0,0225	0,0080	ns
		2007	0,0161	0,0076	
	2º	2006	0,0212	0,0037	ns
		2007	0,0179	0,0065	
Oxicans	1º	2006	0,1314	0,0342	0,011*
		2007	0,2027	0,0161	
	2º	2006	0,1223	0,0451	ns
		2007	0,1457	0,0410	
Derivados sulfanilamídicos	1º	2006	0,1105	0,0238	0,020*
		2007	0,0733	0,0276	
	2º	2006	0,0865	0,0231	0,028**
		2007	0,0570	0,0152	
Compostos não acídicos(§)	1º	2006	0,0118	0,0076	ns
		2007	0,0030	0,0017	
	2º	2006	–	–	–
		2007	–	–	
Coxibes	1º	2006	0,1470	0,023	0,027*
		2007	0,1177	0,0106	
	2º	2006	0,1146	0,0237	ns
		2007	0,1018	0,0177	

Fonte: SAMESTAT, ex Sub-região de Saúde de Coimbra; (§) sem dados para o segundo semestre de 2007.

\*t de Student \*\*Wilcoxon.

efectuada. Nenhum dos médicos soube que tal trabalho iria ser realizado e nenhuma instruções foram dadas sobre terapêutica, apesar de terem sido realizadas algumas ações de formação, em Fevereiro e Março de 2006, sobre terapêutica anti-hipertensora nas quais foi demonstrada a importância das interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre AINEs e anti-hipertensores. A pretensão de conhecer a prescrição de AINEs na sua utilização temporal, assim como o interesse de saber como evoluía o preço da terapêutica determinaram este trabalho. A intervenção de suportes in-

formáticos de ajuda à prescrição, com a função de facilitação do trabalho e informação sobre variáveis económicas do medicamento, não impunha a obrigatoriedade de qualquer tipo de prescrição, pelo que devemos assumir os resultados como determinados por uma assumpção médica autónoma ao não ter havido política de formulário.

A metodologia que utilizámos permite verificar que, não havendo diferenças na prescrição entre semestres do mesmo ano, existem diferenças, algumas com significado, entre semestres homólogos. Na tentativa de discutir estes resultados veri-

**Quadro II. Preço em Euros/inscrito para semestres homólogos de 2006 e 2007.**

Classe farmacoterapêutica/ III nível	Semestre	Ano	Média	dp	p
Derivados ácido antranílico	1º	2006	0,0002	0,0004	ns
		2007	0,0002	0,0004	
	2º	2006	0,0273	0,0069	ns
		2007	0,0261	0,0087	
Derivados ácido acético	1º	2006	0,0891	0,0180	0,022*
		2007	0,0704	0,0119	
	2º	2006	0,0816	0,0118	0,009*
		2007	0,0636	0,0149	
Derivados ácido propiónico	1º	2006	0,0868	0,0198	0,016*
		2007	0,0569	0,0064	
	2º	2006	0,0644	0,0126	ns
		2007	0,0597	0,0085	
Derivados do indol e do indeno	1º	2006	0,0290	0,0070	ns
		2007	0,0250	0,0065	
	2º	2006	0,0276	0,0041	ns
		2007	0,0257	0,0059	
Oxicans	1º	2006	0,0685	0,0150	0,046**
		2007	0,0898	0,0075	
	2º	2006	0,0624	0,0201	ns
		2007	0,0671	0,0179	
Derivados sulfanilamídicos	1º	2006	0,0657	0,0106	0,011*
		2007	0,0408	0,0159	
	2º	2006	0,0503	0,0134	0,005*
		2007	0,0307	0,0073	
Compostos não acídicos(§)	1º	2006	0,0081	0,0052	ns
		2007	0,0020	0,0014	
	2º	2006	–	–	–
		2007	–	–	
Coxibes	1º	2006	0,1823	0,0277	0,009*
		2007	0,1328	0,0148	
	2º	2006	0,1403	0,0312	0,046**
		2007	0,1142	0,0203	

Fonte: SAMESTAT, ex Sub-região de Saúde de Coimbra; (§) sem dados para o segundo semestre de 2007.

\* t de Student \*\*Wilcoxon.

ficamos que o Observatório Português dos Sistemas de Saúde<sup>15</sup> encoraja fortemente esta metodologia que deve ser utilizada para todos os contextos de análise de terapêutica.<sup>10</sup> O INFARMED tem vindo, desde 2004, a publicar regularmente sobre a exposição de medicamentos no seu sítio electrónico, mas sobre áreas da terapêutica que não a deste trabalho.

A população do Centro de Saúde apresenta crescimento desde o início do estudo. A metodologia do estudo, homogeneizando pela média, permite retirar factores confundentes, nomeadamente a

interferência de acréscimos populacionais súbitos ou a prescrição por surtos. O grupo farmacoterapêutico dos anti-inflamatórios não esteróides tem múltiplas aplicações, quer em patologia osteoartrósica, quer em patologia inflamatória osteoarticular, quer em outros departamentos do organismo e outras patologias como a otorrinolaringológica ou a pulmonar, entre outras.

Encontrámos resultados que permitem verificar:

- Na comparação de DDDs por inscrito a ponto médio do 1º semestre, há redução da prescrição

**Quadro III. Preço de Dose Diária Definida no 1º semestre de 2006 e no 1º semestre de 2007.**

Classe farmacoterapêutica/ III nível	Semestre	Ano	Média	dp	p
Derivados ácido antranílico (§)	1º	2006	–	–	–
		2007	–	–	–
	2º	2006	–	–	–
		2007	–	–	–
Derivados ácido acético	1º	2006	0,5259	0,0361	ns
		2007	0,5176	0,0506	
	2º	2006	0,5223	0,0183	ns
		2007	0,4711	0,0493	
Derivados ácido propiónico	1º	2006	0,4709	0,0248	0,001*
		2007	0,4289	0,0214	
	2º	2006	0,4467	0,0138	0,045*
		2007	0,4251	0,0132	
Derivados do indol e do indeno	1º	2006	1,474	0,6735	ns
		2007	1,790	0,7198	
	2º	2006	1,334	0,2853	ns
		2007	1,584	0,6522	
Oxicans	1º	2006	0,5261	0,0289	0,028**
		2007	0,4432	0,0135	
	2º	2006	0,5193	0,0404	0,028**
		2007	0,4630	0,0163	
Derivados sulfanilamídicos	1º	2006	0,6002	0,0368	ns
		2007	0,5585	0,0397	
	2º	2006	0,5812	0,0229	ns
		2007	0,5448	0,0378	
Compostos não acídicos (†)	1º	2006	0,6284	0,0247	ns
		2007	0,6492	0,0988	
	2º	2006	–	–	–
		2007	–	–	–
Coxibes	1º	2006	1,2413	0,0249	<0,001*
		2007	1,1271	0,0349	
	2º	2006	1,222	0,0331	0,010*
		2007	1,122	0,0435	

Fonte: SAMESTAT, ex Sub-região de Saúde de Coimbra; (§) sem dados para os dois semestres; (†) sem dados para o segundo semestre de 2007.

\* t de Student \*\*Wilcoxon.

apesar do aumento de população, excepto para oxicans, embora sem significado estatístico. Segundo o *Prontuário Terapêutico* o piroxicam e o tenoxicam têm longa semivida plasmática e determinam incidência apreciável de complicações digestivas e dermatológicas. O lornoxicam tem semivida mais curta e o meloxicam, inibindo preferencialmente a cicloxigenase de tipo 2, pode ser uma boa alternativa para a terapêutica daqueles que sofrem de patologia ulcero-gastro-intestinal devendo, mesmo assim, a sua prescrição ser pensada, contra o custo de

um outro AINE em associação com gastro-protector.<sup>1,2</sup> Como principais reacções adversas encontramos as cutâneas e as hemorrágicas gastro-intestinais.<sup>1-4</sup> Devem todos eles, mesmo assim, ser usados com extremo cuidado em doentes hipo-coagulados, podendo aumentar a litemia e a digoxinemia e como todos os AINEs.<sup>1,2</sup> Ainda verificámos que há reduções com significado estatístico para os derivados do ácido propiónico, dos derivados sulfanilamídicos e dos coxibes.

- Na comparação entre os mesmos semestres,

mas quanto a preço por inscrito, verificamos que os oxicans, tal como os derivados do indol e do indeno têm um valor médio mais elevado em 2007 que em 2006 mas sem significado, havendo redução para os restantes, sendo significativa para derivados do ácido acético, derivados do ácido propiónico, derivados sulfanilamídicos e dos coxibes.

- Na comparação de DDDs por inscrito para os segundos semestres de 2006 e 2007, continuamos a verificar crescimento para os oxicans apesar de não ter significado e uma mais marcada redução de derivado sulfanilamídicos com  $p=0,028$ . Quanto ao preço por inscrito, verificamos reduções para todos, excepto para oxicans, que têm subida apesar de sem significado estatístico. Notam-se reduções de preço por inscrito com significado para derivados do ácido acético, para derivados sulfanilamídicos e dos coxibes.
- No cômputo global, parece assim haver uma redução da prescrição de anti-inflamatórios não esteróides excepto para os oxicans e derivados do indol e do indeno para DDD/inscrito e de preço por inscrito para oxicans.
- A análise por preço de DDD, permite verificar redução desta razão na comparação entre semestres, com a única excepção dos derivados do indol e do indeno. Se fenómenos de *marketing* ou de melhores estudos clínicos para a sua indicação podem estar em jogo é algo que deverá ser estudado, sendo certo que, para este grupo constituído por indometacina, sulindac e ace-metacina, estão descritas acções farmacológicas com pouca acção uricosúrica e pouca retenção de sódio e água.<sup>1,3</sup> Estes resultados podem significar eventuais fenómenos de preços a que os médicos podem ser alheios, mas são contrastantes com o declínio da prescrição em volume.

Estes resultados podem dever-se quer a conhecimento da prescrição habitual dos pacientes por facilidade do sistema, com redução da prescrição em particular em ambiente de consulta que não o próprio ficheiro clínico, ou a factores ligados com a flutuação das patologias, não se tendo verificado grande surto de patologias infecciosas víricas no início de ambos os anos, ou eventualmente a influência das acções de formação sobre anti-hipertensores. Há ainda outros factores que podem influenciar estes resultados, como a polémica sobre a nimesulida e alguns coxibes como o lumiracoxi-

be, comercializado em 2006 e retirado em 2007. Se a subida dos oxicans reflecte uma transferência por questões de duração de acção ou por causa do preço por embalagem, verificável no ambiente informático, é algo que apenas estudos posteriores poderão permitir conhecer.

Este estudo versa a prescrição de uma classe terapêutica em função da população. Não avalia motivos da prescrição nem tão pouco registos de patologia aguda ou crónica codificável informaticamente segundo a ICPC-2. Tem apenas como interesse perceber temporalmente como evolui a prescrição quando ajudada por um sistema informático e, nesse sentido, os resultados agora obtidos estão de acordo com os já publicados em 2007 e referentes à prescrição de antibióticos com iguais resultados de menor prescrição.<sup>17</sup> Ou seja, um ambiente como este influencia a prescrição, sendo realizada uma tarefa por mais baixo custo sem interferência com os conhecimentos científicos médicos para a indicação, sendo que o primeiro factor é de grande importância na melhor adesão e continuação da terapêutica pelos doentes, particularmente em situações crónicas, reduzindo-se o desperdício.<sup>18,19</sup>

Parece assim que a ajuda informática à prescrição farmacológica, o conhecimento pelo médico da terapêutica cronicamente realizada pelos pacientes – que o sistema permite obter – e a ciência médica são factores que podem reduzir a utilização de medicamentos, sendo um bom investimento para todas as partes.

Dados o contexto de actuação laboral e científica para a obtenção de resultados, que tem definição no que deve ser a função de um Médico de Medicina Geral e Familiar,<sup>20</sup> estes resultados parecem indicar uma racional evolução da decisão prescritiva farmacológica. E é neste rumo de utilização criteriosa e científica desta classe terapêutica que alguns artigos reflectem as indicações e proporcionam algoritmos para utilização de AINEs que, apesar dos resultados agora obtidos, devem ser conhecidos e utilizados pelos médicos especialistas em Medicina Geral e Familiar.<sup>21</sup>

Não podemos apresentar discussão quanto ao histórico de prescrição deste Centro de Saúde pois, até ao ano de 2005, apenas a facturação para o Serviço Nacional de Saúde era obtida, sendo que as diferentes participações aos cidadãos alvo de terapêutica, fazia variar os encargos, que era tudo o que era processado, para lá do número de embalagens prescritas.

## Conclusões

Num estudo ecológico observacional, retrospectivo, estudou-se a variação da utilização de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides em ambiente de prescrição informaticamente assistida no ambulatório de um Centro de Saúde de características populacionais mistas que revela, para a comparação entre semestres homólogos entre 2006 e 2007, redução na prescrição de DDD por inscrito no ponto médio por semestre com a excepção dos oxicans, mas sem significado. O preço por inscrito revela também abaixamento entre semestres homólogos e também uma subida nos oxicans sem significado estatístico. O preço de DDD teve também redução na comparação, com a excepção dos derivados do indol e do indeno, que mostram subida com significado.

Pode concluir-se que o ambiente informático propicia melhor conhecimento da realidade prescricional longitudinal de cada paciente e do preço e dimensão de cada embalagem, o que pode influenciar resultados como os agora conhecidos.

### Correspondência para

Luiz Miguel Santiago  
Centro de Saúde de Eiras  
Rua Dr. João Pinheiro, 3000 Coimbra  
E-mail: lmsantiago@netcabo.pt  
luiz.santiago@srscoimbra.min-saude.pt

### Referências

1. <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>
2. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Analgesics and antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of therapeutics, 11th edition. McGraw Hill, 2006; 685:687.
3. Formulário Nacional Hospitalar de Medicamentos <http://www.infarmed.pt/formulario/formulario.pdf>
4. Bogas M, Afonso MC, Araújo D. Anti-inflamatórios não Esteróides e Toxicidade Intestinal. *Acta Reumatol Port* 2006;31:227-235
5. <http://www.apmcg.pt/document/71479/878527.pdf>
6. Santiago LM, Fernandes J, Francisco MP et al. Interações farmacocinéticas na prescrição: um estudo alargado no ambulatório de medicina geral e familiar na área da Sub-Região de Saúde de Coimbra. *Rev Port Clin Geral* 2004;20:307-319.
7. ChavesC. Formação em geriatria. *Geriatrics* 2002;15: 19-33.
8. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_IV/despacho\\_21884\\_2004.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_IV/despacho_21884_2004.pdf)
9. <http://www.whocc.no/atcddd/atcsystem.html#6>
10. [http://www.euromedstat.cnr.it/pdf/EURO-MED-STAT\\_executive\\_summary.pdf](http://www.euromedstat.cnr.it/pdf/EURO-MED-STAT_executive_summary.pdf)
11. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA\\_DO\\_MEDICAMENTO\\_2005](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA_DO_MEDICAMENTO_2005)
12. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE\\_MENcSAL\\_MERCADO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENcSAL_MERCADO)
13. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/ESTATISTICA\\_MEDICAMENTO/estatistia\\_2003\\_0.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/ESTATISTICA_MEDICAMENTO/estatistia_2003_0.pdf)
14. Santiago LM, Marques M. Non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions in the ambulatory of general practice in the centre of Portugal. *Acta Reumatol Port.* 2007;32:263-269
15. <http://www.observaport.org/NR>
16. <http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/icpc2/en/>
17. Santiago LM, Marques M. Prescrição de antibióticos informaticamente assistida, que resultados? *Rev Port Clin Geral* 2007;23:474
18. <http://es2005.fe.uc.pt/files/resumos/posters/pf14.pdf>
19. <http://es2005.fe.uc.pt/files/resumos/posters/pf14.pdf>
20. A definição Europeia de Medicina Geral e Familiar. Versão Reduzida – EURACT. *Rev Port Clin Geral* 2005;21:511-516
21. Stillman MJ, Stillman MT. Como escolher entre os AINEs não selectivos e os inibidores da COX-2 selectivos nos idosos. Uma orientação para a sua utilização na clínica. *Geriatrics* 2007;62:26-34

# 4th International Conference on NeuroEndocrine Immunology in Rheumatic Diseases: Translation from Basics to Clinics

Itália, Santa Margherita Ligure, Génova  
8-10 de Maio de 2009

## ESCOLA DE COLUNA PARA PACIENTES COM LOMBALGIA CRÔNICA INESPECÍFICA: BENEFÍCIOS DA ASSOCIAÇÃO DE EXERCÍCIOS E EDUCAÇÃO AO PACIENTE

Sandra C de Andrade,\*\* Aurelan G Ribeiro de Araújo,\*\* Maria José Vilar\*\*\*

### Resumo

**Objetivos:** A «Escola de Coluna» vem sendo utilizada como forma de prevenção e tratamento das algias da coluna desde 1969, porém, sua eficácia ainda é relatada na literatura de forma controversa. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia de um programa de «Escola de Coluna», com conteúdo teórico-prático para pacientes com lombalgia crônica inespecífica.

**Material e Métodos:** Setenta pacientes foram randomizados em dois grupos: experimental (34 pacientes) e controle (36 pacientes). Os pacientes do grupo experimental participaram do programa de «Escola de Coluna» teórico prático, o qual consistiu de 4 aulas de 60 minutos com intervalo semanal entre as aulas. Os pacientes do grupo controle aguardaram em uma lista de espera. Três avaliações (inicial, às 4 e 16 semanas) foram realizadas em cada grupo. As variáveis analisadas foram: intensidade da dor (Escala Visual Analógica - EVA), capacidade funcional (Questionário de Incapacidade Funcional de Roland-Morris) e mobilidade da coluna lombar (índice de Schöber). Para análise estatística intra-grupos e inter-grupos foi usado nível de significância  $p < 0,05$ .

**Resultados:** 57 pacientes foram analisados (29 do grupo experimental e 28 do grupo de controle). Uma melhora estatisticamente significativa foi observada somente no grupo experimental, em relação a intensidade da dor, capacidade funcional e mobilidade da coluna lombar. Tais melhoras se mantiveram após 16 semanas em relação às variáveis de intensidade da dor e capacidade funcional.

Foi observada diferença estatisticamente significativa intra-grupo na segunda e terceira avaliações nas variáveis capacidade funcional e mobilidade da coluna lombar.

**Conclusão:** O programa de «Escola de Coluna» proposto se mostrou eficaz para pacientes com lombalgia crônica inespecífica.

**Palavras-chave:** Lombalgia Crônica; Escola de Coluna; Reabilitação; Educação ao Paciente.

### Abstract

**Objective:** «Back School» has been used as a way of preventing and treating back pain since 1969, but reports in the literature on its effectiveness remain controversial. The purpose of this trial was to evaluate efficacy of a back school program for non-specific chronic low-back pain.

**Patients and Methods:** Seventy patients were randomized into two groups: experimental group (34 patients) and control group (36 patients). Experimental group patients participated in a theoretical and practical back school program, which was composed of 4 weekly classes of 60 minutes. Control group patients were allocated at a waiting list. Three evaluations took place (baseline, after 4 and 16 weeks). The following variables were analyzed: pain intensity (visual numeric analogue scale), functional disability (Roland-Morris Disability Questionnaire) and spinal mobility (Schöber index). Statistical analysis for intra-group and inter-group used significance level of  $p < 0.05$ .

**Results:** 57 patients were analyzed (29 in experimental group and 28 in control group). A statistically significant improvement was observed only in the experimental group, regarding pain intensity, functional disability and spine mobility. Such improvements have persisted after 16 weeks in pain intensity and functional disability variables. In the

\*Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

\*\*Universidade Potiguar (UnP), Natal/RN – Brasil.

\*\*\* Disciplina de Reumatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal/RN – Brasil.

inter-group analysis we observed a statistically significant difference in the second and third evaluations concerning the functional disability variables and spinal mobility.

**Conclusion:** The Back School program proposed in this study seems to be effective for non-specific chronic low back pain.

**Keywords:** Chronic Low Back Pain; Back School; Rehabilitation; Patient Education.

## Introdução

A dor lombar é uma das alterações músculo-esqueléticas mais comuns nas sociedades industrializadas, afetando de 70 a 80% da população adulta em algum momento da vida.<sup>1,2</sup> Adultos jovens, por se encontrarem na fase economicamente produtiva da vida, são os mais susceptíveis, sendo uma das razões mais comuns para aposentadoria precoce por incapacidade total ou parcial<sup>3</sup> e uma das principais entidades consumidoras de fundos de cuidados médicos, aposentadoria e pagamentos de compensação.<sup>4,5</sup> Estudos nos Estados Unidos e Canadá relatam que a lombalgia é responsável por 15 a 25% das despesas com seguro de saúde.<sup>6,7</sup> A dor lombar acarreta grandes repercussões socioeconômicas por causar impacto significativo na capacidade funcional dos seus portadores.<sup>8,9</sup>

A postura inadequada é um dos fatores responsáveis pelas algias da coluna, onde ocorre um desequilíbrio entre a carga funcional (esforço requerido para o trabalho e para as atividades de vida diária) e a capacidade funcional (potencial de execução para o trabalho e atividades de vida diária).<sup>10</sup>

Devido à constatação do alto custo de tratamento da lombalgia e da falta de eficácia das práticas terapêuticas convencionais, foi criada a primeira «Escola de Coluna» em 1969 na Suécia, pela fisioterapeuta Mariane Zachrisson-Forssell, um método de treinamento postural composto de informações teóricas juntamente com a prática de exercícios terapêuticos para a coluna. Desde o seu surgimento este método tem sido frequentemente usado na prevenção e tratamento de pacientes com lombalgia, porém ao longo dos anos houve variação do seu conteúdo, dependendo de onde tem sido adotada. A «Escola de Coluna» tem como principal fundamento a compreensão da relação da dor com o aumento de tensão mecânica na realização das atividades de vida diária.<sup>11,12</sup>

Na última revisão Cochrane realizada para avaliar a eficácia das «Escolas de Coluna» na lombalgia inespecífica,<sup>13</sup> os autores concluíram que falhas metodológicas dos estudos (não descrição da randomização, não especificação do número de pacientes em cada grupo ou pequeno número de participantes), bem como a heterogeneidade destes (populações de estudo, conteúdo do programa de «Escola de Coluna», tipos de intervenções de controle e medidas de resultado) tornam conflitantes as evidências em relação a eficácia da «Escola de Coluna» para pacientes com lombalgia, sendo portanto necessário mais estudos controlados randômicos para verificação da sua eficácia. O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia de um programa teórico-prático de «Escola de Coluna» para pacientes com lombalgia crônica inespecífica.

## Material e Métodos

Foi realizado um estudo intervencional, randômico, controlado, único-cego em 70 pacientes adultos (18 a 60 anos), com diagnóstico de lombalgia crônica inespecífica. Após consulta para diagnóstico com médicos reumatologistas (anamnese, exame físico e exames complementares, quando necessário), os pacientes com lombalgia crônica inespecífica foram encaminhados para a Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Potiguar (UnP) – Natal – RN/Brasil. Os critérios de inclusão foram: dor lombar por mais de três meses, presença de dor no momento do estudo e capacidade cognitiva para assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de exclusão foram: gravidez, hérnia de disco, espondilite infecciosa ou inflamatória, tumores, fraturas, dor torácica, no ombro ou no pescoço e fibromialgia.

Os pacientes foram randomizados por meio de um sistema desenvolvido em *Visual Basic*, em dois grupos: experimental (34 pacientes) e controle (36 pacientes), a distribuição randômica foi colocada em envelopes lacrados. Conforme iam sendo encaminhados e concordando com a participação no estudo, após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e realizarem a avaliação, o envelope da ordem era aberto e o paciente era direcionado para o grupo em que participaria. O grupo experimental foi dividido em três subgrupos de 6 pacientes e dois de 8 pacientes. Todos os subgrupos participaram das mesmas lições.

O grupo experimental, supervisionado por um fisioterapeuta, recebeu 4 aulas de 60 minutos, uma vez por semana, da «Escola de Coluna» baseado no programa original de Forssell.<sup>11</sup> Na primeira lição, usando recursos audiovisuais, foram abordadas noções sobre anatomia e função da coluna vertebral, sendo enfatizados fatores produtores de dor lombar e posicionamentos de proteção da coluna tanto no repouso quanto nas atividades da vida diária, além de ergonomia no trabalho. Para explicação dos fatores produtores de dor lombar foram demonstradas posturas inadequadas durante atividades diárias que utilizam forçadamente a coluna como movimentos de torções e flexões. Após a parte teórica foi demonstrado e praticado o posicionamento de proteção da coluna durante o repouso (deitado em decúbito dorsal com quadril e joelho fletidos e apoiados ou semi-Fowler), sendo os pacientes aconselhados a descansar nesta posição sempre que possível. Também foi ensinada a forma correta de dormir (decúbito lateral com as pernas fletidas e travesseiro na cervical e outro entre as pernas). Para reduzir a tensão na lombar durante a execução de atividades diárias em casa e no trabalho foram ilustrados e treinados os posicionamentos adequados para as seguintes situações: a) posturas prolongadas em pé, b) posição sentada c) levantar e sentar d) levantar e carregar peso e) varrer casa. Posteriormente os pacientes realizaram os seguintes exercícios que foram repetidos em todas as lições: alongamento da musculatura paravertebral (flexão de Williams), fortalecimento da musculatura extensora do quadril (exercício de ponte), fortalecimento da musculatura flexora do quadril (levantamento de perna estendida) e fortalecimento da musculatura abdominal. Foram realizadas 3 séries de 8 a 12 repetições para todos os exercícios de fortalecimento. Ao final da aula todos os pacientes receberam uma cartilha informativa elaborada pelos pesquisadores contendo ilustrações, detalhamento dos exercícios e das posturas adequadas para todos os tipos de atividades diárias. Os pacientes foram orientados a praticar as posturas adequadas em suas casas e local de trabalho, bem como realizar os exercícios aprendidos duas vezes por dia, em casa. Na segunda aula, foram explicadas as doenças espinhais mais frequentes, sendo enfatizado que a postura inadequada é um dos principais fatores responsáveis pelas algias da coluna. Na terceira aula foi explicada a importância do fortalecimento da musculatura abdominal e paravertebral para a conservação

de boa postura, sendo igualmente importante o fortalecimento dos músculos das pernas, que auxiliam dobrar e esticar os joelhos durante o levantamento de pesos, reduzindo a carga sobre a coluna. Na quarta e última aula foram recordadas e praticadas todas as lições prévias. Os pacientes foram aconselhados a praticar regularmente atividades físicas.

No grupo controle os pacientes foram informados que nenhuma intervenção seria providenciada para eles («lista de espera»). Entretanto, também foram informados que seriam chamados para avaliações adicionais e avisados que seria dada prioridade para intervenção após o término do estudo. Nenhum tratamento ativo adicional foi providenciado.

A avaliação inicial foi realizada através de uma ficha contendo dados demográficos como idade e ocupação (trabalho doméstico – do lar/ domésticas e trabalho não doméstico), e dados clínicos (tempo de doença, utilização ou não de medicamentos para alívio da dor lombar). As variáveis: intensidade da dor, mobilidade da coluna lombar e capacidade funcional foram avaliadas em três momentos (inicial, após 4 e 16 semanas). A intensidade da dor avaliada foi referente à dor sentida no dia da avaliação, sendo mensurada pela escala visual analógica (EVA),<sup>14,15</sup> que varia de zero a dez. A mobilidade da coluna lombar, foi medida pelo índice de Schober,<sup>16</sup> expresso em centímetros (cm). Para avaliação da capacidade funcional, foi aplicado o questionário de Roland e Morris,<sup>17</sup> específico para coluna, traduzido e validado para a população brasileira.<sup>18</sup> Este questionário foi utilizado para avaliar a interferência da lombalgia na capacidade funcional do paciente realizar as atividades da vida diária e vida prática, seu escore varia de zero a vinte e quatro, sendo que zero, não representa nenhum impacto da dor sobre a pessoa e o valor 24 é indicativo de incapacidade funcional total. Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo avaliador, cego quanto ao grupo a que os pacientes pertenciam.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

A normalidade dos valores amostrais dos pacientes foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Como as variáveis apresentaram distribuição normal, foi aplicado na avaliação inicial o teste *t de student* e o teste  $\chi^2$  (qui-quadrado), a fim de verificar a homogeneidade dos grupos. A análise

**Quadro I. Distribuição e análise dos dados demográficos e clínicos na avaliação inicial dos pacientes dos grupos Experimental e Controle.**

<b>Característica demográficas e clínicas dos pacientes</b>	<b>Grupo Experimental</b>	<b>Grupo Controle</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p-valor</b>
Idade (anos), média ( $\pm$ DP)	45,17 ( $\pm$ 12,38)	44,92 ( $\pm$ 14,14)		0,945
Profissão, n (%)			2,97	p>0,05
Trabalho doméstico	9 (31%)	15 (54%)		
Trabalho não doméstico	20 (69%)	13 (46%)		
Utilização de medicamento, n (%)			0,49	p>0,05
Sim	16 (55%)			
Não	13 (46%)			
Tempo de doença (anos), média ( $\pm$ DP)	6,10 ( $\pm$ 7,26)	8,40 ( $\pm$ 10,38)		0,334
Intensidade da dor (EVA), média ( $\pm$ DP)	4,97 ( $\pm$ 2,71)	5,61 ( $\pm$ 2,64)		0,369
Capacidade funcional (Roland Morris), média ( $\pm$ DP)	10,48 ( $\pm$ 5,93)	11,00 ( $\pm$ 4,72)		0,252
Mobilidade lombar (Schober), média ( $\pm$ DP)	13,91 ( $\pm$ 1,15)	14,23 ( $\pm$ 0,91)		0,718

se de variância (ANOVA) foi realizada para cada grupo estudado (experimental e controle) para verificar se existia diferença entre os três períodos avaliados nas variáveis: intensidade de dor, flexibilidade e incapacidade funcional. O teste de comparações múltiplas de Newman-Keuls foi realizado no grupo experimental para detectar entre quais dos períodos as médias foram diferentes. Foram desconsiderados os dados dos pacientes que não completaram as avaliações. Um nível de significância  $p < 0,05$  foi considerado. Todos os testes foram realizados usando SPSS versão 10.0.1.

## Resultados

Dos 70 pacientes randomizados, 13 (18,6 %) não completaram as avaliações (sendo 5 do grupo Experimental e 8 do grupo Controle). As causas para abandono foram: não dispensa do trabalho (4 pacientes), mudança de endereço e telefone (4 pacientes) e falta de interesse (5 pacientes). Um total de 57 pacientes foi analisado. Os pacientes do grupo experimental que terminaram o estudo compareceram a todas as aulas. Foram registrados quatro eventos adversos entre os pacientes que completaram o programa: 4 pacientes informaram dor na musculatura abdominal após a primeira aula. Eventos adversos não foram indicados como causa de interrupção.

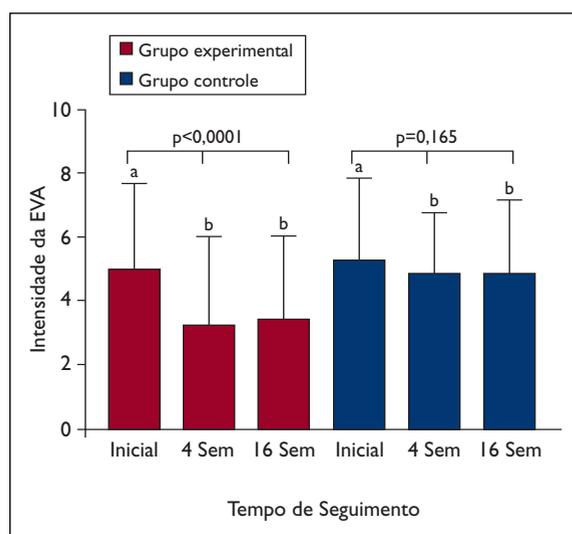
No Quadro I são apresentados os dados na avaliação basal do grupo experimental e controle, não havendo diferença estatisticamente significativa

entre os grupos, em relação à idade, ocupação, utilização de medicamentos para alívio da dor, intensidade da dor, capacidade funcional e mobilidade da coluna lombar.

Verificamos, nas três avaliações dos grupos experimental e controle, usando análise de variância ANOVA, melhora estatisticamente significativa somente no grupo experimental, nas variáveis: intensidade da dor ( $p < 0,0001$ ), capacidade funcional ( $p = 0,0002$ ) e flexibilidade da coluna ( $p = 0,03$ ). Na análise inter-grupo foi observado diferença estatisticamente significativa na segunda e terceira avaliações para as variáveis capacidade funcional e mobilidade da coluna lombar.

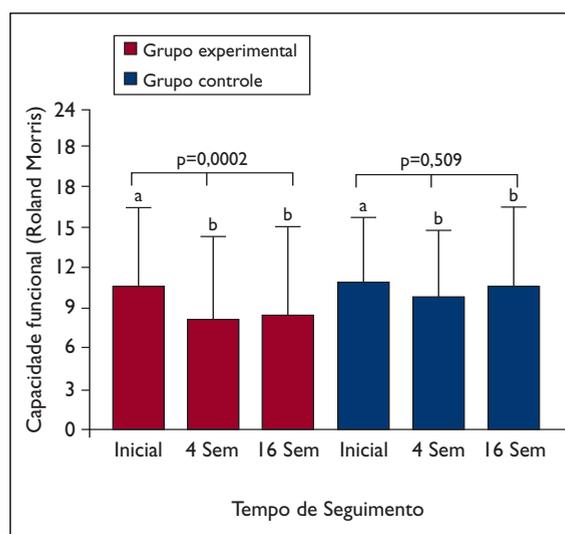
O grupo experimental apresentou diminuição de 46% na intensidade da dor (EVA) imediatamente após as aulas de escola de coluna ( $p < 0,0001$ ), o valor médio ( $\pm$ DP) da EVA foi 4,97 ( $\pm$ 2,71), 3,22 ( $\pm$ 2,83) e 3,43 ( $\pm$ 2,63) nas avaliações basal, semana 4 e 16, respectivamente. O grupo controle experimentou diminuição na intensidade da dor, porém sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,165$ ), os valores médios ( $\pm$ DP) da EVA nas três avaliações foram 5,61 ( $\pm$ 2,64), 4,86 ( $\pm$ 1,90) e 4,89 ( $\pm$ 2,27). Foi observado melhora significativa entre a primeira e segunda avaliações ( $p < 0,001$ ), assim como entre a primeira e terceira ( $p < 0,001$ ), mas não entre a segunda e terceira avaliações ( $p > 0,05$ ) (Figura 1).

Houve melhora estatisticamente significativa da capacidade funcional do grupo experimental ( $p = 0,0002$ ), observado-se redução de 2,34 pontos nos escores do questionário de Roland Morris ime-



**Figura 1.** Distribuição dos valores médios e das diferenças entre as avaliações no grupo experimental e controle, na variável intensidade da dor (EVA).

Nota: letras iguais representam médias semelhantes de acordo com o teste Newman-Keuls

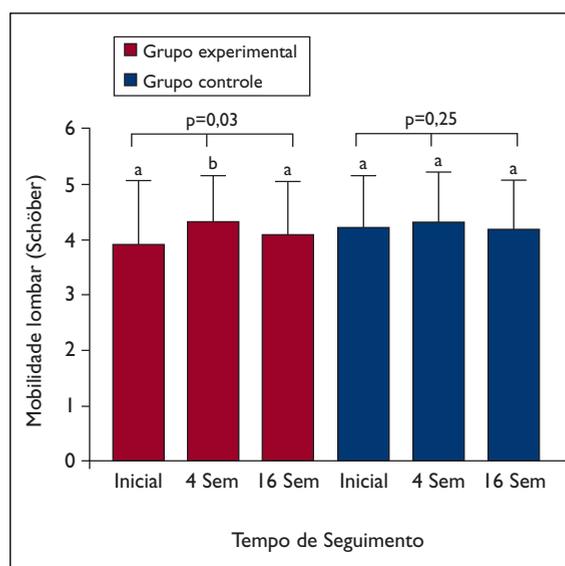


**Figura 2.** Distribuição dos valores médios e das diferenças entre as três avaliações realizadas, no grupo experimental e controle da variável capacidade funcional (Roland Morris).

Nota: letras iguais representam médias semelhantes de acordo com o teste Newman-Keuls

diatamente após as aulas de «Escola de Coluna». Os valores do Roland Morris passaram de 10,48 ( $\pm 5,93$ ) na avaliação inicial para 8,13 ( $\pm 6,14$ ) na semana 4 e para 8,41 ( $\pm 6,56$ ) na semana 16. O grupo controle experimentou diminuição nos escores da capacidade funcional, porém sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,51$ ). Os valores das médias ( $\pm DP$ ) do Roland Morris nas três avaliações foram 11,0 ( $\pm 4,72$ ), 9,85 ( $\pm 4,92$ ) e 10,57 ( $\pm 5,95$ ). Foi verificado dentro do grupo experimental diferença estatisticamente significativa da capacidade funcional entre a primeira e segunda avaliações ( $p<0,001$ ), assim como entre a primeira e terceira avaliações ( $p<0,001$ ), mas não entre a segunda e terceira avaliações ( $p>0,05$ ) (Figura 2).

Foi observado que ambos os grupos tiveram aumento da flexibilidade da coluna, porém apenas no grupo experimental esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,03$ ). Os resultados das médias ( $\pm DP$ ) das três avaliações foram 13,91 ( $\pm 1,15$ ), 14,31 ( $\pm 0,84$ ) e 14,09 ( $\pm 0,96$ ) para o grupo experimental e 14,23 ( $\pm 0,90$ ), 14,32 ( $\pm 0,89$ ) e 14,18 ( $\pm 0,89$ ) para o grupo controle. Na avaliação do grupo experimental para detectar quais das avaliações apresentavam diferença estatisticamente significativa, foi verificado diferença somente entre a primeira e segunda avaliações ( $p<0,05$ ). Estes dados são visualizados na Figura 3.



**Figura 3.** Distribuição dos valores médios e análise das diferenças entre as três avaliações, dos grupos experimental e controle na variável mobilidade da coluna lombar (índice de Schöber).

Nota: letras iguais representam médias semelhantes de acordo com o teste Newman-Keuls

## Discussão

A intervenção educacional é uma ferramenta importante para melhora dos padrões de saúde de uma população. A «Escola de Coluna» para pacientes que sofrem de dor lombar crônica deveria ser considerada seriamente como uma alternativa de tratamento e prevenção secundária. Estudos controlados randômicos sobre a «Escola de Coluna» têm resultados contraditórios, levando a dúvidas sobre sua eficácia.<sup>19-22</sup> Observamos, porém, que os estudos que realizam em seus programas práticas de exercícios, grupos pequenos de pacientes e vários encontros, apresentam bons resultados,<sup>22-24</sup> o que evidencia que a falha pode não estar no método, e sim na forma de aplicação.

O programa de «Escola de Coluna» deste estudo foi baseado na proposta de Forssell,<sup>11</sup> sendo utilizado associação de conteúdo teórico-educativo e prática de exercícios específicos para coluna lombar. Nossos resultados mostraram diminuição da intensidade da dor, aumento da capacidade funcional e mobilidade da coluna lombar nos pacientes que participaram nas aulas propostas. Acreditamos que a combinação de teoria e prática em todas as aulas, bem como a entrega de material impresso com o conteúdo das lições ajudou no aprendizado dos pacientes. Outra característica favorável ao aprendizado do nosso programa foi a formação de grupos pequenos (6 a 8 pacientes). Knoplich observou um rendimento inferior dos pacientes que participavam da «Escola de Coluna» de férias, pois a mesma era oferecida a grandes grupos (até 80 pessoas). Em sua proposta inicial, as aulas eram ministradas para 10 a 15 pacientes.<sup>25</sup>

É importante ressaltar que não houve nenhum efeito colateral sério da realização de exercícios domiciliar, confirmando que pacientes com lombalgia crônica inespecífica devem ser instruídos e incentivados a realizar diariamente exercícios de fortalecimento e alongamento específicos para a coluna em casa.

Neste estudo, os grupos foram similares nas variáveis: idade, tempo de doença e uso de medicamentos, assim como nos parâmetros de intensidade da dor, capacidade funcional e mobilidade da coluna lombar, na avaliação inicial. Isto demonstra uma randomização satisfatória e que os grupos eram homogêneos e adequados para comparação. A mensuração da quantidade e tipo de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios utilizados

pelos pacientes, torna-se difícil neste tipo de estudo, fato que se repete nos estudos com lombalgia. No entanto, na avaliação basal, observamos que os grupos eram homogêneos quanto ao uso ou não de medicamentos para alívio da dor lombar o que demonstra que a melhora no grupo experimental se deu pelas aulas de «Escola de Coluna».

Apesar da diferença estatisticamente significativa ter sido encontrada apenas no grupo experimental, foi observado leve melhora (sem significância estatística), do grupo controle em todas as variáveis analisadas. Acreditamos que esta melhora do grupo controle pode ter ocorrido devido a fatores como: melhora espontânea de alguns pacientes, efeitos dos medicamentos ou renovação das expectativas para cura, por estarem fazendo parte de uma lista de espera para novo tratamento.

A dor é o principal sintoma relatado pelos pacientes com lombalgia, sendo importante na avaliação após alguma intervenção. No nosso estudo os pacientes que participaram das aulas de «Escola de Coluna» experimentaram imediatamente após o término das aulas redução de 46% na intensidade da dor, com manutenção da melhora após três meses de seguimento. Este efeito é comparável com o trabalho de Linton *et al*, no qual os pacientes que participaram do programa de «Escola de Coluna» mantiveram a melhora obtida seis meses após.<sup>23</sup> Observamos que, assim como no nosso estudo, este também realizou prática de exercícios no programa de «Escola de Coluna» e não somente informações sobre fatores produtores de dor lombar e posicionamentos de proteção da coluna.

Em relação à variável capacidade funcional, a melhora encontrada em nosso estudo também é relatada por outros autores,<sup>22,26</sup> no entanto utilizando diferentes métodos de avaliação.<sup>27</sup> Utilizamos o questionário de incapacidade de Roland Morris,<sup>17</sup> pois provê avaliação específica da coluna, é muito utilizado nos trabalhos científicos, é sensível a mudanças em pessoas com lombalgia, além de ser um instrumento traduzido, adaptado e validado para a população brasileira.<sup>18</sup> Foi relatado em estudo recente, utilizando o questionário de Roland-Morris,<sup>17</sup> melhora importante da capacidade funcional no grupo que participou do programa de «Escola de Coluna».<sup>24</sup> Este estudo, porém, foi realizado com apenas 24 pacientes. Vários fatores como, diminuição da dor, aumento da mobilidade da coluna, postura adequada durante execução de tarefas de vida diária, aumento da força

muscular, podem ter colaborado com melhora da capacidade funcional dos pacientes, sendo difícil a determinação isolada de um único fator.

A variação da flexibilidade da coluna lombar é um parâmetro bastante utilizado nos estudos que realizam alguma intervenção em pacientes com lombalgia, sendo avaliada de diversas maneiras (inclinômetro digital elétrico,<sup>28</sup> distância dedo chão,<sup>29</sup> índice de Schöber<sup>16</sup>). Verificamos em nosso estudo, melhora na variável flexibilidade da coluna lombar, no grupo experimental, apesar dessa resposta ter sido menor, quando comparada aos outros parâmetros estudados. Verificamos ainda, que esta foi a única variável em que a melhora obtida não foi mantida ao final do estudo. Apesar da pequena variação achada no índice do Schöber, nossos pacientes informaram melhora clínica da mobilidade da coluna lombar. Esta variação pequena era esperada, principalmente pela pouca variabilidade do teste. Resultado semelhante foi encontrado por outros autores.<sup>22,24</sup> Lankhorst *et al*, no entanto, observaram em seu estudo um aumento leve, mas significativo após um ano, na mobilidade espinal de pacientes com lombalgia crônica que participaram de seu programa de «Escola de Coluna».<sup>26</sup>

Os resultados clínicos e estatísticos desta tentativa ajudaram a reforçar a importância dos programas de «Escola de Coluna» em transferir parte da responsabilidade do tratamento para o paciente. Embora nosso estudo tenha acompanhado os pacientes durante 3 meses, é importante estudar os benefícios a longo prazo de programas de «Escola de Coluna» com conteúdo teórico-prático. Sugerimos que este método de prevenção e tratamento seja prescrito em associação com outras terapias.

As divergências encontradas nos estudos que avaliam programas de «Escola de Coluna» parecem estar relacionadas à falta de metodologia adequada e de padronização do método, o que torna necessário a realização de outros estudos, para se certificar dos benefícios desse tipo de intervenção.

A principal limitação deste estudo foi não controlar o consumo de medicamentos utilizados pelos pacientes, o que pode ter interferido nos resultados, tanto do grupo experimental como do controle.

Concluímos que o programa proposto de «Escola de Coluna» com conteúdo teórico-prático, influencia na diminuição da intensidade da dor e aumento da capacidade funcional e mobilidade da coluna lombar, com preservação dos benefícios na

intensidade da dor e capacidade funcional por três meses, sendo uma opção segura e de baixo custo na prevenção secundária e tratamento de pacientes com lombalgia crônica inespecífica.

#### Correspondência para

Sandra Cristina de Andrade  
Rua São Cristovão 3831 – Apto 101  
Lagoa Nova – CEP 59056-290 – Natal/RN – Brasil  
E-mail: sandraandrade@unp.br; sandra.andrade.fisio@gmail.com

#### Referências

1. Deyo RA, Cherkin D, Conrad D, Volinn E. Cost, Controversy, Crisis - Low-Back Pain and the Health of the Public. *Annu Rev Public Health* 1991;12:141-156
2. Frymoyer JW, Catsbaril WL. An Overview of the Incidences and Costs of Low-Back-Pain. *Orthop Clin North Am* 1991;22:263-271
3. Nachemson A. Back pain: delimiting the problem in the next millennium. *Int J Law Psychiatry* 1999;22:473-490
4. Andersson GBJ. Epidemiologic Aspects on Low-Back-Pain in Industry. *Spine* 1981;6:53-60
5. Linton SJ. Chronic Pain - the Case for Prevention. *Behav Res Ther* 1987;25:313-317
6. Spengler DM, Bigos SJ, Martin NA, Zeh J, Fisher L, Nachemson A. Back Injuries in Industry - a Retrospective Study .I. Overview and Cost-Analysis. *Spine* 1986;11:241-245
7. Klein BP, Jensen RC, Sanderson LM. Assessment of workers' compensation claims for back strains/sprains. *J Occup Med* 1984;26:443-448
8. Deyo RA, Tsui-Wu YJ. Functional Disability Due to Back Pain. a Population-Based Study Indicating the Importance of Socioeconomic Factors. *Arthritis Rheum* 1987;30:1247-1253
9. Webster BS, Snook SH. The Cost of 1989 Workers Compensation Low-Back-Pain Claims. *Spine* 1994;19:1111-1116
10. Deyo RA. Measuring the Functional Status of Patients with Low-Back Pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;69:1044-1053
11. Forssell MZ. The Back School. *Spine* 1981;6:104-106
12. Forssell MZ. The Swedish Back School. *Physiotherapy* 1980;66:112-121
13. Heymans MW, van Tulder MW, Esmail R, Bombardier C, Koes BW. Back schools for nonspecific low back pain. (*Cochrane Database Syst Rev*). The Cochrane Library 2006
14. Crichton N. Visual Analogue Scale (VAS). *J Clin Nurs* 2001;10:706
15. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with Pain Rating-Scales. *Ann Rheum Dis* 1978;37:378-381
16. Thomas E, Silman AJ, Papageorgiou AC, Macfarlane GJ, Croft PR. Association between measures of spinal mobility and low back pain - An analysis of new attenders in primary care. *Spine* 1998;23:343-347

17. Roland M, Morris R. A Study of the Natural-History of Back Pain.1. Development of a Reliable and Sensitive Measure of Disability in Low-Back-Pain. *Spine* 1983;8:141-144
18. Nusbaum L, Natour J, Ferraz MB, Goldenberg J. Translation, adaptation and validation of the Roland-Morris questionnaire - Brazil Roland-Morris. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:203-210
19. Donchin M, Woolf O, Kaplan L, Floman Y. Secondary Prevention of Low-Back-Pain - a Clinical-Trial. *Spine* 1990;15:1317-1320
20. Lonn JH, Glomsrod B, Soukup MG, Bo K, Larsen S. Active back school: Prophylactic management for low back pain - A randomized, controlled, 1-year follow-up study. *Spine* 1999;24:865-871
21. Hurri H. The Swedish Back School in Chronic Low-Back Pain.1. Benefits. *Scand J Rehabil Med* 1989;21:33-40
22. Moffett JAK, Chase SM, Portek I, Ennis JR. A Controlled, Prospective-Study to Evaluate the Effectiveness of a Back School in the Relief of Chronic Low-Back-Pain. *Spine* 1986;11:120-122
23. Linton SJ, Bradley LA, Jensen I, Spangfort E, Sundell L. The Secondary Prevention of Low-Back Pain - a Controlled-Study with Follow-Up. *Pain* 1989;36:197-207
24. Hodselmans AP, Jaegers SM, Goeken LN. Short-term outcomes of a back school program for chronic low back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1099-1105
25. Knoplich J: *Enfermidades da Coluna Vertebral: uma visão clínica e fisioterápica*, 3 a ed, São Paulo, 2003
26. Lankhorst GJ, Van de Stadt RJ, Vogelaar TW, Vankerhorst JK, Prevo AJH. The Effect of the Swedish Back School in Chronic Idiopathic Low-Back-Pain - a Prospective Controlled-Study. *Scand J Rehabil Med* 1983;15:141-145
27. Fairbank JCT, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine* 2000;25: 2940-2952
28. Chiarello CM, Savidge R. Interrater Reliability of the Cybex Edi-320 and Fluid Goniometer in Normals and Patients with Low-Back-Pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:32-37
29. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology* 2004;43:750-757

## BSR (British Society of Rheumatology) BHPR Annual Conference

Reino Unido, Glasgow  
29 de Abril a 1 de Maio de 2009

## 36th European Symposium on Calcified Tissues

Austria, Viena  
23-27 de Maio de 2009

**Data limite para envio de resumos:  
12 de Janeiro de 2009**

## LESÕES VÉSICO-BOLHOSAS HEMORRÁGICAS NA PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN E REVISÃO DA LITERATURA

Carlos Rabelo Júnior,\* Renata Yamaguti,\*\* Aline Miranda Ribeiro,\*\* Bárbara Araújo Melo,\*\*  
Lúcia Arruda Campos,\*\*\*\* Clovis Almeida da Silva\*\*\*\*

### Resumo

**Introdução:** A lesão característica da púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é a púrpura palpável, embora bolhas e vesículas hemorrágicas tenham sido raramente descritas.

**Casos clínicos:** No período entre Janeiro de 1983 e Dezembro de 2007 foram atendidos 5.079 pacientes na nossa Unidade de Reumatologia Pediátrica, sendo que 232 (4,6%) tiveram o diagnóstico de PHS. Destes, 3 pacientes (1,3%) do sexo feminino apresentaram vesículas e bolhas de conteúdo hemorrágico em associação com púrpura palpável, sendo que em um caso as lesões bolhosas eram exuberantes e difusas e em outro as bolhas precederam o aparecimento da púrpura. Nestes pacientes foi realizada biópsia cutânea que evidenciou vasculite leucocitoclástica com depósitos granulares de C3 e IgA. Dois casos evoluíram com lesões cicatríciais: úlceras em um e hipercromia em dois.

**Discussão:** A presença de lesões vésico-bolhosas hemorrágicas é rara na PHS, podendo ter um curso exuberante com evolução prolongada e lesões cicatríciais ou ainda preceder o quadro cutâneo típico.

**Palavras-chave:** Púrpura de Henoch-Schönlein; Vesículas Hemorrágicas; Bolhas.

### Abstract

**Introduction:** The characteristic feature of Henoch-Schönlein purpura (HSP) is palpable purpura, however hemorrhagic vesicles and blisters have

been rarely reported.

**Case reports:** From January 1983 to December 2007, 5079 patients were followed in our Pediatric Rheumatology Unit, 232 (4.6%) of them with the diagnosis of HSP. Three female patients (1.3%) presented hemorrhagic vesicles and bullous lesions associated with palpable purpura. In one case the lesions were severe and widespread, and in another they preceded the typical purpuric lesions. In both cases, skin biopsy disclosed leukocytoclastic vasculitis with IgA and C3 deposits. Two patients healed with residual lesions: ulcers in one case and skin hyperpigmentation in two of them.

**Discussion:** Hemorrhagic vesicle-bullous lesions are rare in HSP. This manifestation may represent a more severe and prolonged disease course with scars or may precede typical skin lesions.

**Keywords:** Henoch-Schönlein Purpura; Hemorrhagic Vesicles; Bullae.

### Introdução

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é a vasculite primária mais freqüente da faixa etária pediátrica. Caracteriza-se por envolvimento de vasos de pequeno calibre com acometimento cutâneo, articular, gastrointestinal e renal.<sup>1-3</sup> A incidência anual da doença varia de 13,5 a 18 casos para cada 100.000 crianças, dependendo da população avaliada.<sup>1</sup>

O diagnóstico de PHS é estabelecido de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR).<sup>4</sup> A manifestação clínica característica, evidenciada em todos os pacientes, é a púrpura palpável não trombocitopênica, de localização simétrica preferencial em membros inferiores e nádegas.<sup>1-3</sup> Além disto, em cerca de 12% dos casos, outras lesões cutâneas associadas podem ocorrer, tais como nódulos, máculas, pápulas, hematomas e, mais excepcionalmente, urticária, eritema multi-

\*Programa de Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

\*\*Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) – Hospital das Clínicas (HC) – FMUSP.

\*\*\*Disciplina de Dermatologia do HC-FMUSP.

\*\*\*\*Departamento de Pediatria da FMUSP.

\*\*\*\*\*Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP.

**Quadro I. Manifestações clínicas, histopatológicas e tratamento de três pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein e lesões vesíco-bolhosas hemorrágicas**

	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>
Idade de início (anos)	9	9	6
Envolvimento gastrointestinal	Sim	Não	Não
Envolvimento renal	Não	Sim	Não
Corticosteróides	Sim	Sim	Não
Descrição das lesões	Púrpura palpável; vasculite papular em face, braços e região lombar; vesículas e bolhas hemorrágicas difusas e numerosas em pernas, pés e mãos	Púrpura palpável; vesículas e bolhas hemorrágicas em dorso dos pés	Púrpura palpável (escassas); bolha hemorrágica central em dorso do pé direito com várias vesículas ao redor
Biópsia cutânea	Vasculite leucocitoclástica com depósitos de IgA e C3	Não realizada	Vasculite leucocitoclástica com depósitos de IgA e C3
Duração das lesões, semanas	8	3	2
Lesões cicatriciais	Úlceras e hiperchromia residual	Não	Hiperchromia residual

forme e lesões vesiculares.<sup>2,5</sup>

A presença de vesículas e/ou bolhas hemorrágicas na PHS é rara, tendo sido publicados escassos relatos na literatura médica internacional<sup>6-16</sup> e existem poucos estudos focando a prevalência destas lesões cutâneas em populações pediátricas com PHS. A raridade desta manifestação estimulou a realização do presente estudo.

No período de Janeiro de 1983 a Dezembro de 2007 (25 anos) foram atendidos consecutivamente 5.079 pacientes na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), sendo que 232 (4,6%) tiveram o diagnóstico de PHS de acordo com os critérios do ACR de 1990. Destes, 3 pacientes (1,3%) apresentaram, no curso de sua doença, lesões vesíco-bolhosas hemorrágicas (Quadro I).

### Caso 1

Paciente de nove anos, sexo feminino, iniciou, uma semana antes da admissão, lesões purpúricas palpáveis nos membros inferiores, nádegas, região lombar, membros superiores e face, precedido por infecção de orofaringe. Dois dias depois evoluiu com dor abdominal associada à piora da púrpura e aparecimento de várias vesículas e bolhas de conteúdo hemorrágico, principalmente em face pré-ti-

bial e dorso dos pés, além de edema subcutâneo. Procurou a Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP em uso de prednisona e omeprazol há três dias. Na avaliação inicial apresentava abdomen levemente doloroso à palpação profunda, sem visceromegalias; edema subcutâneo de extremidades; púrpura palpável em membros inferiores e nádegas; lesões vasculíticas papulares em face, região lombar e superfície posterior de braços; vesículas e bolhas de conteúdo hemorrágico em membros inferiores e mãos, dolorosas, com 3 a 20 mm de diâmetro, sem necrose ou sinais de infecção secundária (Figura 1). Os exames iniciais revelaram hemoglobina (Hb)=14g/dl, leucócitos=10.100/mm<sup>3</sup> (65% de neutrófilos, 30% de linfócitos, 4% de monócitos e 1% de eosinófilos), plaquetas=346.000/mm<sup>3</sup>, velocidade de hemossedimentação (VHS)=28mm na 1ª hora, proteína C reativa (PCR)=8,4mg/L (normal<5mg/L), antiestreptolisina O (ASLO)=665UI/ml, sedimento urinário= 45.000 leucócitos, 25.000 hemácias, cilindros granulosos 1+, proteinúria=0g/24h, sorologias virais (hepatites A, B e C, vírus da imunodeficiência humana, mononucleose, citomegalovírus, herpes simples) negativas. Demais exames evidenciaram: fator anti-nuclear (FAN)/anticorpos antinucleares (ANA)=1/80 nuclear pontilhado; auto-anticorpos (anti-DNA de dupla hélice, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anti-cardiolipina e anticoagulante lúpico) negativos; biópsia de pele com vasculite leu-



**Figura 1.** Púrpura palpável, bolhas e vesículas hemorrágicas em membros inferiores.

cocitoclástica e imunofluorescência direta mostrando depósitos granulares de C3 e IgA nos vasos da derme papilar e média. Foi feito diagnóstico de PHS e mantido o uso de prednisona por 40 dias. A paciente foi reavaliada após duas semanas quando retornou com melhora da dor abdominal, resolução parcial do quadro cutâneo (diminuição do número das lesões, mas com algumas úlceras nas bases das bolhas) e exame de urina dentro da normalidade. Houve melhora das lesões cutâneas em oito semanas, embora com algumas úlceras cicatríciais e hiperpigmentação residual. Não houve recidivas do quadro durante 12 meses de seguimento ambulatorial.

### Caso 2

Paciente de nove anos, sexo feminino, iniciou, 10 dias antes da admissão, quadro súbito de lesões eritematosas, violáceas, elevadas e indolores em membros inferiores, com progressão para nádegas. Após três dias houve aparecimento de vesículas centrais sobre as lesões do dorso dos pés, de conteúdo hemorrágico. Referia dor e edema em tornozelos e dor em cotovelo direito. Na avaliação inicial apresentava artrite de tornozelos e lesões purpúricas palpáveis e indolores em membros inferiores e nádegas, algumas delas com vesículas hemorrágicas dolorosas em região central, principalmente no dorso dos pés, variando de 5 a 10 mm de diâmetro, sem ruptura, sinais de infecção ou necrose. Os exames iniciais evidenciaram:

Hb=12,4 g/dl, leucócitos=10.100/mm<sup>3</sup> (68% neutrófilos, 26% linfócitos, 4% monócitos e 2% eosinófilos), plaquetas=256.000/mm<sup>3</sup>, PCR=9,2 mg/L, sedimento urinário com 6.000 leucócitos, 420.000 hemácias, proteína e cilindros ausentes; proteinúria=0,48 g/24 h; sorologias virais negativas; FAN/ANA=1:40 pontilhado fino denso, auto-anticorpos negativos. Não foi realizada biópsia cutânea. Foi tratada com prednisona na dose de 2 mg/kg/dia, por piora do quadro renal, com posterior redução da dose. O quadro cutâneo persistiu por aproximadamente 20 dias, sem lesões cicatríciais. Não houve recidiva do acometimento cutâneo em 14 meses de seguimento ambulatorial.

### Caso 3

Paciente de seis anos, sexo feminino, iniciou, três dias antes da admissão, dor e edema em dorso do pé esquerdo, com claudicação. Um dia depois evoluiu com aparecimento de vesículas e bolhas hemorrágicas na mesma localização, seguidas de púrpuras palpáveis em ambos os pés. Ao exame físico inicial a paciente apresentava máculas eritematosas em dorso dos pés em pequena quantidade, palpáveis em sua maior parte, estendendo-se até os joelhos. No membro inferior esquerdo apresentava artrite de tornozelo, uma única bolha de conteúdo hemorrágico (10x15mm), dolorosa, com algumas vesículas hemorrágicas ao redor (Figura 2). Os exames laboratoriais revelaram: Hb=12,1 g/dl, leucócitos=8.900/mm<sup>3</sup> (41% neutrófilos, 51% linfócitos, 6% monócitos e 2% eosinófilos), plaquetas=411.000/mm<sup>3</sup>, PCR=3,2 mg/L; sedimento uri-



**Figura 2.** Bolha hemorrágica central com vesículas satélite e púrpura palpável em membro inferior esquerdo.

nário normal; proteinúria de 24h negativa; sorologias virais negativas; FAN/ANA e demais auto-anticorpos negativos; biópsia de pele com vasculite leucocitoclástica e imunofluorescência direta mostrando depósitos granulares de C3 e IgA nos vasos da derme papilar e média, sugerindo o diagnóstico de PHS. O envolvimento cutâneo durou duas semanas, sem necessidade de medicações, mantendo apenas lesões hipercrômicas residuais. Não houve recidivas em 10 meses de seguimento ambulatorial.

## Discussão

A PHS é uma vasculite primária que cursa com a púrpura típica em 88% dos casos e, em 12%, com manifestações cutâneas menos comuns.<sup>5</sup> Destas, as vesículas e bolhas hemorrágicas foram evidenciadas em 1,3% dos casos em um serviço terciário de Reumatologia Pediátrica no Brasil. Estas manifestações têm sido raramente descritas na faixa etária pediátrica.<sup>6-16</sup> A baixa prevalência encontrada nesta série é semelhante à de outra publicação com a inclusão de 52 casos pediátricos com PHS (1,9%)<sup>7</sup> e 2% numa casuística de 100 casos.<sup>17</sup> Por sua vez, estas lesões são frequentes na PHS do adulto,

afectando 35%<sup>18</sup> a 60%<sup>19</sup> dos pacientes adultos.

Lesões bolhosas precedendo o quadro típico da PHS, como ocorreu no terceiro caso, ainda não havia sido relatado anteriormente, e tal achado deve alertar para outras doenças bolhosas na infância, como impetigo bolhoso, lúpus bolhoso, eritema multiforme, necrose epidérmica tóxica, epidermólise bolhosa, pênfigos, dermatite herpetiforme, penfigóide bolhoso, dentre outras.<sup>14</sup> Em todos os casos relatados na literatura, as lesões vesiculares e bolhosas ocorreram simultaneamente ou evolutivamente durante o curso da doença.<sup>6-16</sup> Nenhum dos pacientes teve infecção secundária nas lesões bolhosas.

Um aspecto relevante evidenciado nos três casos descritos foi a presença de dor especificamente nas bolhas e vesículas hemorrágicas, ainda não ressaltado anteriormente. As lesões púrpúricas na PHS são tipicamente indolores e não pruriginosas.<sup>1</sup>

O envolvimento cutâneo extenso e grave do primeiro caso, habitualmente não observado na PHS, pode estar associado à vasculite intensa da derme superficial. Entretanto, nesta paciente, o acometimento sistêmico foi discreto, sugerindo que a gravidade do envolvimento cutâneo não se relaciona com a de outros órgãos internos. Existe uma descrição semelhante numa paciente com acometi-

**Quadro II. Lesões vésico-bolhosas hemorrágicas em crianças com púrpura de Henoch-Schönlein**

Autores	Sexo	Idade (a)	TGI	Rim	Articular	Recidiva	Duração (d)	Sequelas
Garland (1985) <sup>6</sup>	M	5	Sim	Sim	Sim	NR	NR	NR
Abdel (1990) <sup>7</sup>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bari e Cohen (1990) <sup>8</sup>	F	7	Não	Não	Sim	NR	NR	NR
Wananukul (1995) <sup>9</sup>	M	5	Sim	Não	Sim	NR	NR	NR
Kobayashi (1998) <sup>10</sup>	M	8	Sim	Não	Sim	Não	21	Não
Saulsbury (1998) <sup>11</sup>	F	7	Sim	Não	Não	Não	NR	NR
	F	3	Sim	Sim	Não	Não	NR	NR
Liu (2004) <sup>12</sup>	F	7	Não	Não	Sim	Não	7	Não
	M	6	Sim	Não	Sim	Não	10	Cicatriz e hiperpigmentação
Ishii (2005) <sup>13</sup>	M	4	Sim	Não	Sim	Não	12	Não
Leung (2006) <sup>14</sup>	M	8	Sim	Não	Sim	Não	16	Não
Abdul-Ghaffar (2007) <sup>15</sup>	M	10	Sim	Não	Sim	Não	NR	Não
Aydinoz (2007) <sup>16</sup>	F	4	Não	Não	Sim	Não	5	Não
Rabelo <i>et al</i> (presente estudo)	F	9	Sim	Não	Não	Não	56	Úlcera e hiperpigmentação
	F	9	Não	Sim	Sim	Não	21	Não
	F	6	Não	Não	Sim	Não	14	Hiperpigmentação

a=anos, d=dias, NR=Não relatado, TGI=trato gastrointestinal.

mento cutâneo grave e inúmeras bolhas associadas apenas a dor abdominal leve e artralgia.<sup>10</sup>

Os achados histopatológicos da biópsia cutânea, descritos nos critérios do ACR<sup>4</sup>, podem ser uma importante ferramenta para elucidação diagnóstica nos casos com intenso predomínio de lesões atípicas, como bolhas. Vasculite leucocitoclástica com depósitos granulares de IgA e C3 foi evidenciada em dois casos do presente estudo, sendo que o achado de IgA é bastante sugestivo de PHS.

Embora a PHS seja discretamente mais comum em meninos,<sup>1</sup> os três casos descritos eram do sexo feminino e, apesar de duas delas serem pré-adolescentes com FAN em baixos títulos, nenhuma preencheu os critérios do ACR para lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ). É importante a exclusão desta patologia, uma vez que a PHS pode mimetizar seu quadro inicial, conforme foi observado em 2% dos 221 pacientes com LESJ deste serviço, acompanhados entre 1983 e 2005.<sup>20</sup>

Os 16 casos descritos até o momento de PHS com bolhas e vesículas hemorrágicas na infância,<sup>6-16</sup> incluindo os 3 casos acima, estão resumidos no Quadro II. Destes, 10 pacientes (63%) apresentaram envolvimento abdominal, 3 (19%) apresentaram nefrite e 12 (75%) cursaram com acometimento articular. Dos pacientes descritos, 5 apresentaram lesões predominantemente bolhosas (>1cm), nenhum teve recorrência do quadro durante o seguimento (entre seis e 14 meses) e apenas 3 deles evoluíram com seqüelas das lesões cutâneas.

Em conclusão, a prevalência de lesões vésico-bolhosas hemorrágicas é rara na PHS, podendo ter um curso exuberante com evolução prolongada e lesões cicatriciais ou ainda preceder o quadro cutâneo típico.

#### Correspondência para

Clovis Artur Almeida Silva  
Rua Araioses, 152/81- Vila Madalena  
São Paulo – SP - Brasil  
CEP – 05442-010  
E-mail: clovis.silva@icr.usp.br

#### Referências

- Silva CA, Campos LM, Liphaut BL, Kiss MH. Púrpura de Henoch-Schönlein na criança e adolescente. *Rev Bras Reumatol* 2000;40:128-136
- Suehiro RM, Soares BS, Eisenkraft AP, Campos LM, Silva CA. Acute hemorrhagic edema of childhood. *Turk J Pediatr* 2007;49:189-192
- de Almeida JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, Silva CA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:259-266
- Mills JA, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-1121
- Trapani S, Micheli A, Grisolia F et al. Henoch-Schönlein Purpura in childhood: Epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:143-153
- Garland JS, Chusid MJ. Henoch-Schönlein purpura: association with unusual vesicular lesions. *Wis Med J* 1985;84:21-23
- Abdel-Al YK, Hejazi Z, Majeed HA. Henoch-Schönlein purpura in Arab children: analysis of 52 cases. *Trop Geogr Med* 1990;42:52-57
- Bari M, Cohen BA. Purpuric vesicular eruption in a 7-year-old girl. *Arch Dermatol* 1990;126:1497-1500
- Wanankul S, Pongprasit P, Korkij W. Henoch-Schönlein purpura presenting as hemorrhagic vesicles and bullae: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1995;12:314-331
- Kobayashi T, Sakuraoka K, Iwamoto M et al. A case of anaphylactoid purpura with multiple blister formation: possible pathophysiological role of gelatinas (MMP-9). *Dermatology* 1998;197:62-64
- Saulsbury FT. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol* 1998; 15:357-359
- Liu PM, Bong CN, Chen HH et al. Henoch-Schönlein purpura with hemorrhagic bullae in children: report of two cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37: 375-378
- Ishii Y, Takizawa T, Arakawa H et al. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics International* 2005;47:694-697
- Leung AKC, Robson WLM. Hemorrhagic bullous lesions in a child with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol* 2006;23:139-141
- Abdul-Ghafar S, Chan SK, Burrows NP. Poster 1: haemorrhagic bullae in a child with Henoch-Schoenlein purpura. *Br J Dermatol* 2007;156:1408
- Aydinoz S, Karademir F, Suleymanoglu S, Ozkaya H, Ersen A, Gocmen I. Medical images. An unusual manifestation of Henoch-Schönlein purpura: haemorrhagic bullous lesions. *N Z Med J* 2007;120:1-2
- Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of literature. *Medicine* 1999;78:395-409
- Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 1:1271-1278
- Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Morel P, Rybojad M. Schönlein-Henoch purpura in adult patients. Predictive factors for IgA glomerulonephritis in a retrospective study of 57 cases. *Arch Dermatol* 1997;133:438-442
- Rabelo Júnior CN, Facó MM, Lotito AP, Silva CA. Púrpura palpável como manifestação clínica inicial do lúpus eritematoso sistêmico juvenil mimetizando púrpura de Henoch-Schönlein. *Rev Paul Pediatr* 2005;23:208-213

## LINFEDEMA NA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL: UMA MANIFESTAÇÃO EXTRA-ARTICULAR RARA

C. Ambrósio,\* P. Abreu,\* M. Alexandre,\*\* A. Malcata\*

### Resumo

As doenças reumáticas apresentam, com frequência, manifestações extra-articulares que podem, ou não, estar relacionadas com a actividade da doença. O linfedema é uma dessas manifestações clínicas, e caracteriza-se pela acumulação de líquido nos tecidos e que, dada a sua raridade, tem tornado difícil a compreensão do mecanismo fisiopatológico subjacente.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente com artrite idiopática juvenil sistémica, que surge na consulta com edema unilateral do membro superior esquerdo, sem factor desencadeante aparente prévio e sem sinais ou sintomas locais ou sistémicos associados.

**Palavras-chave:** Linfedema; Artrite Reumatóide; Artrite Idiopática Juvenil; Linfocintigrafia.

### Abstract

Extraarticular features are usually found in rheumatological diseases sometimes with no correlation with the disease's activity in that moment. Lymphoedema is one of these manifestations and it's defined as a tissue fluid accumulation with gradual onset of swelling of a limb. Because it is an unusual finding, the physiopathological explanation of this feature is still difficult to understand.

We describe a case report of lymphoedema on left upper arm, in a patient with systemic juvenile arthritis, with no identified cause and with no associated systemic signs or symptoms.

**Keywords:** Lymphoedema; Rheumatoid Arthritis; Juvenile Idiopathic Arthritis; Lymphocintigraphy.

\*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE

### Introdução

O termo linfedema significa acumulação de líquido nos tecidos, por deficiente drenagem linfática.<sup>1</sup> Caracteriza-se pela presença de edema das extremidades, sem godet, que alivia parcialmente com a sua elevação.<sup>2</sup> Pode classificar-se como primário ou hereditário e secundário. O primário resulta de aneuploidias (Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, trissomias 13, 18 e 21) ou distúrbios genéticos dismorfogénicos (Síndrome de Noonan, Linfedema de Meig, Doença de Milroy). O secundário, mais frequente, deve-se a um bloqueio na drenagem linfática a nível dos nódulos linfáticos (por dissecação regional dos nódulos ou doença neoplásica) ou a obliteração dos canais linfáticos (fibrose pós-irradiação, trauma, infecções recorrentes, filariase, infiltração neoplásica).<sup>1,2</sup>

Trata-se de uma manifestação rara das doenças reumáticas, com 34 casos publicados em doentes com artrite reumatóide, 8 em doentes com artrite psoriática e 16 em doentes com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ).<sup>1,2</sup>

Os autores apresentam um caso de linfedema num doente de 25 anos de idade, com o diagnóstico de AIJ sistémica com 13 anos de evolução.

### Caso clínico

Homem, 25 anos de idade, com o diagnóstico de AIJ sistémica, iniciada aos 12 anos, que vem à consulta com edema difuso do membro superior esquerdo com dois meses de evolução.

No início da doença apresentava febre, exantema macular evanescente nos picos febris e poliartrite envolvendo as articulações interfalângicas proximais, punhos e tibiotársicas.

De realçar, do ponto de vista analítico, elevação da velocidade de sedimentação (70 mm/1<sup>a</sup>h) e proteína C reactiva (8 mg/dL), leucocitose com neutrofilia, provas de função renal normais, elevação discreta das transaminases, ANA negativo, fracções do



**Figura 1.** Imagem mostrando edema unilateral do membro superior esquerdo

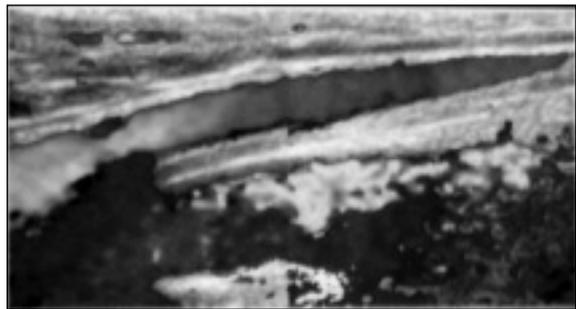


**Figura 2.** Imagem mostrando edema unilateral do membro superior esquerdo

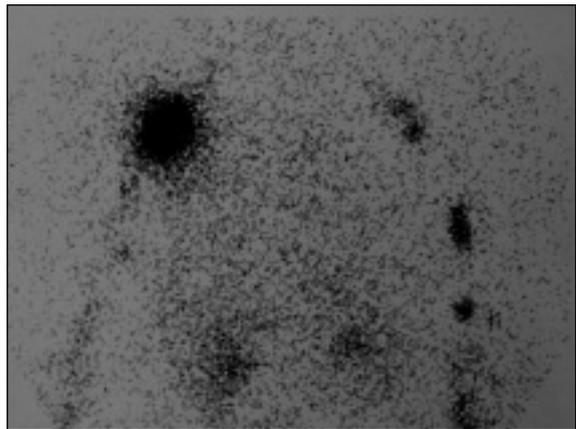
complemento normais e factor reumatóide <10 UI/mL. Estabelecido o diagnóstico de AIJ sistémica, foi medicado com glucocorticóides (actualmente com 5mg id), AINEs e posteriormente metotrexato (actualmente na dose de 25mg/semana). Ao longo dos anos ocorreram três recidivas do quadro clínico, estando desde há três anos assintomático.

Dois meses antes da consulta iniciou, de forma insidiosa, edema difuso do membro superior esquerdo, indolor.

Ao exame objectivo apresentava tumefacção difusa do antebraço esquerdo, sem sinais inflamatórios, sem godet ou alterações cutâneas, com pulsos periféricos presentes e simétricos. Sem adenopatias periféricas palpáveis. No exame osteo-ar-



**Figura 3.** Ecografia do membro superior esquerdo revela espessamento do tecido celular subcutâneo



**Figura 4.** Linfocintigrafia mostra lentidão da drenagem linfática do membro afectado

ticular não apresentava articulações tumefactas ou dolorosas. Restante exame físico normal (Figura 1 e 2).

Analiticamente apresentava VS de 3 mm/1<sup>a</sup> h, proteína C reactiva 0,3 mg/dL, hemograma com leucograma e plaquetas, funções renal e hepática, ferritina e urina tipo II normais. Realizou ecografia dos tecidos moles do antebraço que revelou espessamento do tecido celular subcutâneo do antebraço (Figura 3) e linfocintigrafia que mostrou lentidão da drenagem linfática do membro superior esquerdo (Figura 4). A TAC torácica foi normal. Iniciou programa de medicina física e reabilitação, sem qualquer resposta clínica após 2 meses.

## Discussão

A primeira descrição de linfedema num doente com artrite reumatóide data de 1968 por Kalliomaki e Vastamaki<sup>3</sup>, tendo posteriormente sido des-

critos novos casos em diferentes doenças reumáticas. As teorias que procuram explicar a sua etiopatogenia são variadas, no entanto pouco consensuais. Nos casos em que não existe uma obstrução mecânica visível, alguns autores defendem que o linfedema poderá resultar de fenómenos de linfangiite, aumento da permeabilidade capilar ou fibrinólise anormal dos tecidos afectados.<sup>4</sup>

Nos doentes com AIJ, o linfedema surge mais frequentemente no sexo feminino (2:1). A forma de apresentação das AIJ não parece relacionar-se com uma maior incidência de linfedema e pode surgir quer em doentes com artrites activas, quer naquelas com a doença de base controlada.<sup>4,5</sup> Afecta preferencialmente os membros inferiores (em 13 dos 16 casos publicados), contrariamente ao que ocorre nos doentes com artrite reumatóide, em que existe um claro predomínio do envolvimento dos membros superiores, e ocorre mais frequentemente em doentes com poliartrite.<sup>5,6</sup> Aliás, esta relação entre a localização concomitante da sinovite e linfedema na AR foi defendida por Kiely, em 1994<sup>7</sup>, tendo sido rebatida por vários autores que defendem independência entre os locais de presença de artrite, a sua duração e as características imunológicas da mesma e a existência de linfedema.<sup>8</sup>

O diagnóstico de linfedema é essencialmente clínico sendo suportado por exames complementares dos quais há a destacar: ecografia, ressonância magnética nuclear, tomografia axial computadorizada, linfocintigrafia isotópica, linfografia directa e indirecta e capilaroscopia linfática. De todas as apresentadas, são frequentemente usadas as primeiras quatro, dada a sua facilidade de execução e reprodutibilidade.

O tratamento assenta essencialmente em medidas de compressão externa e pneumática, elevação do membro e uso de roupa compressiva, podendo, raramente, ser necessária cirurgia.<sup>1,4,10</sup> No caso do linfedema ter origem numa obstrução mecânica por sinovite/bursite, a resolução desta por optimização da terapêutica sistémica e/ou a sua infiltração com corticosteróides podem levar à resolução do quadro por eliminação da causa da obstrução.<sup>4</sup>

Recentemente foram publicados três casos de linfedema em doentes com espondilite anquilosante e artrite reumatóide, que se mostravam resistentes às terapêuticas conservadoras convencionais e que apresentaram resolução completa do quadro após terapêutica com infliximab e etanercept.<sup>9-11</sup>

No caso clínico por nós descrito, sublinhamos o facto de ter surgido linfedema unilateral do membro superior, num doente uma AIJ sistémica, controlada sob o ponto de vista clínico e laboratorial. No entanto, num estudo multicêntrico de 12 casos publicado em 1997, apenas as formas de AIJ poliarticular e oligoarticular apresentavam linfedema com atingimento dos membros superiores.

Os casos publicados em que parece existir uma boa resposta com o uso de agentes biológicos poderão levar à necessidade de repensar as indicações terapêuticas destes nas manifestações extra-articulares das doenças reumatológicas.<sup>9-11</sup>

#### Correspondência para

C. Ambrósio  
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da  
Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto, Coimbra  
E-mail: catambrosio1@netcabo.pt

#### Referências

1. Szuba A, Rockson S. Lymphedema: classification, diagnosis and therapy. *Vasc Med* 1998;3:145-156
2. Athreya BH, Ostrov BE, Eichenfield AH, Goldsmith DP. Lymphedema associated with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:1338-1340
3. Kalliomaki JL, Vastamaki M. Chronic diffuse edema of the rheumatoid hand: a sign of local lymphatic involvement. *Ann Rheum Dis* 1968;27:167-169
4. Bardare M, Falcini F, Hertzberger-Ten Cate R et al. Idiopathic limb edema in children with chronic arthritis: a multicenter report of 12 cases. *J Rheumatol* 1997;24:384-388
5. Schmit P, Prieur AM, Brunelle F. Juvenile rheumatoid arthritis and lymphedema: lymphangiographic aspects. *Pediatr Radiol* 1999;29:364-366
6. Bamji A. Limb lymphoedema in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:407
7. Kiely PDW, Joseph AEA, Mortimer PS, Bourke BE. Upper limb lymphedema associated with polyarthritis of rheumatoid type. *J Rheumatol* 1994;21:1043-1045
8. Sant SM, Tormey VJ, Freyne P, Casey EB. Lymphatic obstruction in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14:445-450
9. Almodóvar R, Zarco P, Quirós J, Mazzucchelli R. Infliximab treatment efficacy in Lymphoedema associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2004; 43:1456-1458
10. Ostrov BE. Beneficial effect of etanercept on rheumatoid lymphedema. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 240-241
11. Doffoëlhantz V et al. Lymphoedema: a rare complication of inflammatory rheumatism. Successful treatment with etanercept. *Eur J Dermatol* 2007;17:337-338

## SAPHO SYNDROME: MISDIAGNOSED AND OPERATED

Evrim Karadag-Saygi,\* O.Hakan Gunduz,\* Gulistan Gumrukcu,\*\* Gulseren Akyuz\*

### Abstract

SAPHO is a rare disorder that results in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis. Patients with this syndrome typically present with musculoskeletal complaints, frequently localized to the anterior chest wall. However, diagnosis can be difficult in case of involvement of only one symptomatic bone without skin lesions. Awareness of SAPHO syndrome is necessary for accurate diagnosis and to prevent inappropriate and unnecessary treatment.

**Keywords:** SAPHO Syndrome; Mediastinal Fibrosis; Sweet's Syndrome.

### Resumo

A síndrome de SAPHO é uma doença rara caracterizada por sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte. Os doentes com esta síndrome apresentam tipicamente queixas músculo-esqueléticas, frequentemente localizadas na parede anterior do tórax. No entanto, o diagnóstico pode ser difícil no caso de envolvimento sintomático de apenas um local e na ausência de lesões cutâneas. O conhecimento desta síndrome é necessário para um diagnóstico correcto e para evitar tratamentos desadequados e desnecessários.

**Palavras-chave:** Síndrome SAPHO; Fibrose Mediastínica; Síndrome de Sweet.

### Introduction

SAPHO syndrome is an acronym for a condition which is characterized by a combination of syno-

vitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis. It was first introduced by Chamot *et al* in 1987.<sup>1</sup> The exact prevalence is unknown, but it is probably not greater than 1/10000.<sup>2</sup> The development of sterile osteomyelitic lesions accompanied by dermatologic manifestations is the denominator of this syndrome. Patients with SAPHO syndrome typically present with musculoskeletal complaints. The common site of skeletal lesions is the chest wall (clavicle, sternum and sternoclavicular joints).<sup>3</sup> Enlargement and sclerosis of this region may be seen radiographically and osteolytic lesions may be visible within sclerotic areas. When typical bone lesions, with characteristic distribution, are associated with cutaneous manifestations, the diagnosis is not difficult.<sup>4</sup> However, skin involvement does not always occur simultaneously with bone or joint manifestations.<sup>2,3</sup> SAPHO syndrome may be misdiagnosed if the clinical presentation and the localization of the lesions are atypical or if skin involvement is absent. We report a case in which a patient underwent an operation due to a misdiagnosis and who was later diagnosed with SAPHO syndrome.

### Case report

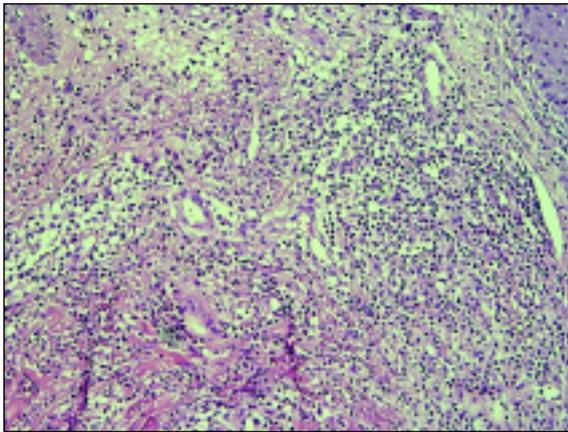
A 53 year old female patient presented to our outpatient clinic with complaints of pain and stiffness of the neck and shoulders and low back pain. On physical examination the patient's Schober's test was 2.5 cm (normal  $\geq 5.0$  cm), chest expansion was 1.5 cm (normal  $>2.5$  cm) and the range of motion of the neck was severely limited. Bordered erythematous desquamated plaques psoriatic-like skin lesions were seen in the extensor regions of the elbows and on the anterior chest wall (Figure 1). The histopathological examination revealed perivascular and interstitial dermatitis, edema and marked leukocytoclasia, compatible with Sweet's syndrome (Figure 2). Laboratory examination revealed the following: white blood cell count 11.600/mm<sup>3</sup>, C-reactive protein 37mg/L (normal:  $<5$ mg/L) and

\*Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Marmara University School of Medicine, Istanbul-TURKEY

\*\*Department of Pathology, Haydarpasa Numune Education and Research Hospital, Haydarpasa, Istanbul-Turkey.



**Figure 1.** Mediastinosternotomy scar and skin lesion on the anterior chest wall



**Figure 2.** Punch biopsy of the skin from the sternal region (Stain, hematoxylin and eosin; original magnification, 100 x)

erythrocyte sedimentation rate (ESR) 80mm/1hr. She also had thrombocytosis (562.000/mm<sup>2</sup>). Rheumatoid factor and HLA B27 were negative. Cervical spine radiograph showed a bridging from C4-C7 (Figure 3). Magnetic resonance imaging studies of the cervical region revealed ankylosis of the facet joints.

In her medical history she reported an admission to the Cardiology Center with a complaint of chest pain in 1993. Echocardiography revealed cardiomegaly and pericardial effusion which was consistent with the diagnosis of pericarditis. She received antibiotic treatment for a month. However, her chest pain continued despite resolution of echocardiography findings. Six months later, she was re-



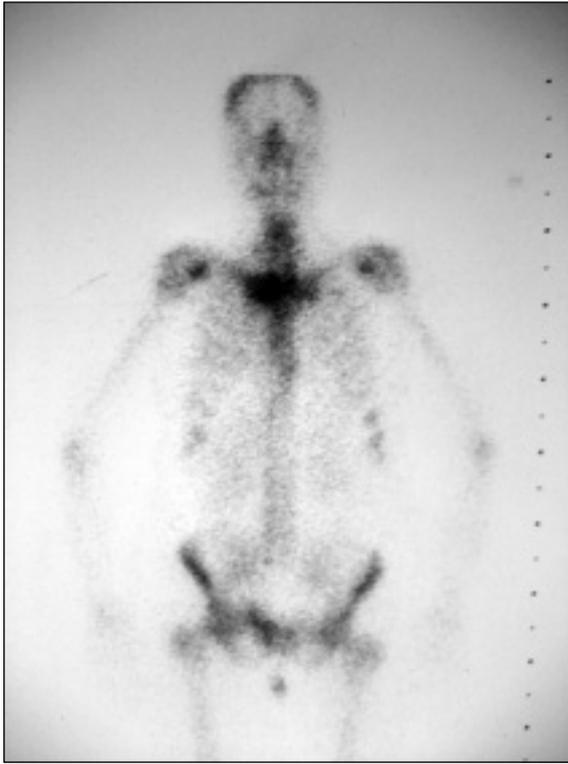
**Figure 3.** Lateral radiograph of cervical region

ferred to the Chest Diseases and Surgery Hospital due to high fever, elevated ESR and persistent anterior chest pain. No skin lesion was present at that time. Bone scintigraphy showed increased osteoblastic activity in sternoclavicular and costosternal joints (Figure 4). Sternoclavicular hyperostosis in the presence of high fever and elevated sedimentation rate rendered a diagnosis of malignancy and the lesion in question was surgically excised. Nevertheless, pathological examination of the biopsy material revealed mediastinal fibrosis (Figure 5). In 1995, neck and low back pain were added to the clinical picture. During the following four years, the pain gradually increased, becoming a real problem for her.

Based on the patient's medical history and the result of the physical and radiographic examinations, diagnosis of SAPHO was made. The patient received physical therapy for cervical and low back pain, NSAID (indometacin followed by naproxen) and Sulfasalazine. Patient's sternal and low back pain resolved but she continued to experience mild neck pain and stiffness.

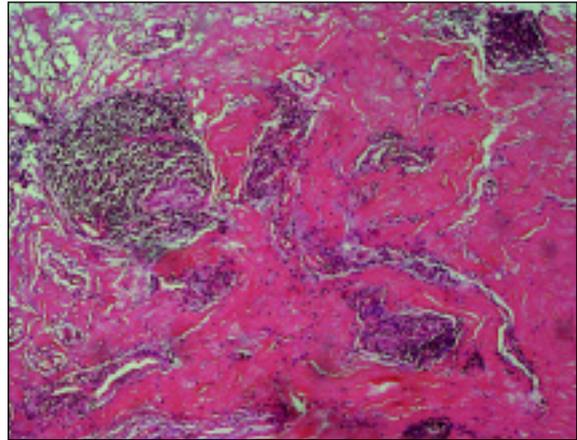
## Discussion

SAPHO is a seronegative syndrome of bone and joints which is associated with variable dermatolo-



**Figure 4.** Bone scan showing increased uptake in the sternocostoclavicular regions

gical manifestations. It is observed mainly in young and middle-aged adults. However, sternocostoclavicular hyperostosis typically affects patients in the fourth to sixth decades of life.<sup>3</sup> Anterior chest wall involvement is the most characteristic feature of the disease, but other sites in the axial and appendicular skeleton may also be involved.<sup>3,5</sup> In most cases, spine lesions involve several adjacent vertebrae, evolving with the years towards a vertebral fusion.<sup>6</sup> Sacroilitis can also occur and unilateral involvement is frequently seen.<sup>7</sup> Radiological findings include hyperostosis and osteitis as manifestations of a chronic inflammatory reaction, resulting in bone sclerosis or sclerotic lesions with areas of osteolysis within it. Bone scintigraphy demonstrates greatly increased focal activity in affected areas, including clinically inapparent regions.<sup>4</sup> The diagnosis of SAPHO syndrome is based on the presence of one of the criteria suggested by Benhamou *et al*, which include: (a) multifocal osteitis without skin manifestations, (b) sterile joint inflammation associated with skin disease, (c) sterile osteitis in the presence of skin manifestations and (d) a disease resembling chronic recurrent



**Figure 5.** Dense fibrosis and chronic inflammation in adipose tissue (Stain, hematoxylin and eosin; original magnification, 40 x)

multifocal osteomyelitic and exclusion of infectious osteomyelitic or arthritis, primary or metastatic tumors and Paget's disease.<sup>1</sup>

Skin involvement is variable and includes pustulosis, acne conglobata or fulminans, hidradenitis suppurativa, pustular psoriasis and Sweet's syndrome, all of these being pseudo abscesses with neutrophilic involvement on the skin.<sup>6</sup> Pustulosis is a chronic eruption of yellowish, intradermal, sterile pustule involving the palms and soles with pustular eruptions.<sup>9</sup> This lesion may be misdiagnosed as an infection, so the patient may receive unnecessary antibiotic therapy. Although skin lesions have been reported in 55% of patients with SAPHO syndrome, osteoarticular abnormalities can occur without skin lesions. Davies *et al* reported a 20-year interval between the cutaneous and bone involvement.<sup>10</sup> In spite of laboratory findings being usually within normal ranges, erythrocyte sedimentation rate can be high and the patient may experience increased body temperature.<sup>4</sup>

Our patient presented with a primary complaint of pain in the anterior chest wall. Although this is a typical symptom in adult patients with SAPHO syndrome, the absence of accompanying skin lesions or other symptoms pertaining to musculoskeletal system led to a misdiagnosis and consequent mistreatment, including invasive procedures with potential complications. High fever and elevated erythrocyte sedimentation rate complicated the clinical picture. The absence of manifest skin lesions and the lack of information about SAPHO syndrome in those years limited diagnostic elaboration

and the patient underwent an unnecessary surgical procedure. The diagnosis of SAPHO syndrome could be established 10 years after the surgery, when her skin lesions and osteitis were evaluated according to diagnostic criteria of Benhamou *et al.*

Patients presenting with only one specific symptom, like chest pain, should be thoroughly evaluated and SAPHO syndrome should be included in the differential diagnosis, taking into account the natural course of the disease and gradual appearance of symptoms of other systems in the time course, in this case skin lesions. Thus, careful evaluation and considering SAPHO syndrome in the differential diagnosis may prevent many unnecessary examinations and invasive procedures.

#### Correspondence to

Evrin Karadag-Saygi  
Marmara Universitesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Tophaneliöglu cad.  
No: 13-15 Altunizade/Istanbul  
34662, TURKEY  
E-mail: evrimkaradag4@hotmail.com

#### References

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF et al. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. Rev Rhum Mal Osteoartic 1987;54:187-196
2. Gilles Hayem. Valuable lessons from SAPHO syndrome. Joint Bone Spine 2007;74:123-126
3. Franz T, Lehmann T, Egli S. Aseptic femoral osteitis and sternocostal hyperostosis from SAPHO syndrome. Clin Orthop Relat Res 2005;438:277-281
4. Mylona E, Golfinopoulou S, Peppas C, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Femoral and lower costosternal junctions' osteitis in an adult with SAPHO syndrome: An unusual presentation Joint Bone Spine 2008;75:338-340
5. Cotten A, Flipo RM, Mentre A, Delaporte E, Duquesnoy B, Chastanet P. SAPHO Syndrome. RadioGraphics 1995;15:1147-1154
6. Gmyrek R, Grossman ME, Rudin D, Scher R. SAPHO Syndrome: report of three cases and review of the literature. Cutis 1999;64:253-258
7. Dumolard A, Gaudin Ph, Juvin R, Bost M, Peoc'f M, Phelip X. SAPHO syndrome or psoriatic arthritis? A familial case study. Rheumatology 1999;38:463-467
8. Doornum SV, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: rare or just not recognized? Semin Arthritis Rheum 2000;30:70-77
9. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K et al. SAPHO Syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. Semin Arthritis Rheum 1999;29:159-171
10. Davies AM, Marino AJ, Evans N, Grimer RJ, Deshmukh N, Mangham DC. SAPHO syndrome: 20-year follow-up. Skeletal Radiol 1999;28:159-162

## EULAR 2009

Dinamarca, Copenhaga  
10-13 de Junho de 2009

**Data limite para envio de resumos:  
31 de Janeiro de 2009**

## PRES Annual Meeting 2009

Dinamarca, Copenhaga  
10-13 de Junho de 2009

**Data limite para envio de resumos:  
31 de Janeiro de 2009**

ARTHRITIS AND X-LINKED  
AGAMMAGLOBULINEMIAPedro Machado,<sup>§</sup> Alexandra Santos,<sup>\*\*§</sup> Emília Faria,<sup>\*\*</sup> Jorge Silva,<sup>\*</sup> Armando Malcata,<sup>\*</sup> Celso Chieira<sup>\*\*</sup>**Abstract**

Primary immunodeficiencies are defined as genetically determined functional and/or quantitative abnormalities in one or more of the components of the immune system. Immunodeficiency and arthritis can be related, although the mechanisms are not always clear. Different causes for immunodeficiency can secondarily be found in patients with arthritis; on the other hand, arthritis can be a manifestation of primary immunodeficiency. Arthritis occurs chiefly in humoral primary immunodeficiencies, namely in X-linked agammaglobulinemia and common variable immunodeficiency, and may be one of the warning signs for primary immunodeficiency. We report a case of arthritis as the presenting feature of X-linked agammaglobulinemia. In X-linked agammaglobulinemia, arthritis may be a consequence of infection, most notably by *Mycoplasma*, or of immune dysfunction itself. In children, and occasionally in young adults, a combination of arthritis and hypogammaglobulinemia should suggest primary immunodeficiency, although other causes of hypogammaglobulinemia must be excluded. Physicians evaluating patients with arthritis should be aware of this fact so that an early diagnosis can be pursued as it is of extreme importance in the optimal management and prognosis of these patients.

**Keywords:** Arthritis; X-linked Agammaglobulinemia; Hypogammaglobulinemia; Primary Immunodeficiency; Immunoglobulin

**Resumo**

As imunodeficiências primárias definem-se como

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

\*\*Immunology Department, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal

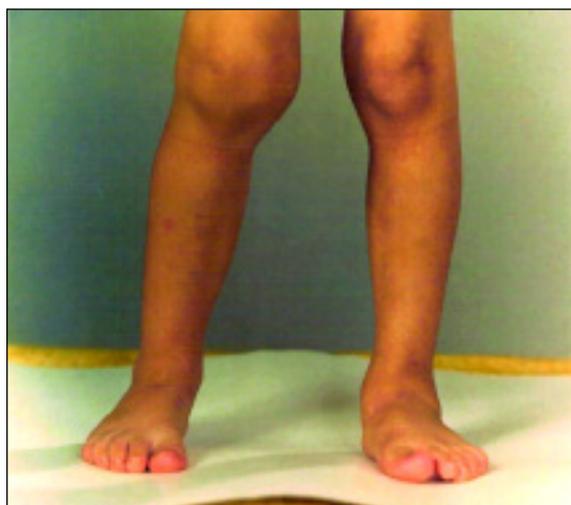
§P. Machado and A. Santos have equally contributed to this report

defeitos quantitativos e/ou funcionais geneticamente determinados, em um ou mais componentes do sistema imunitário. Imunodeficiência e artrite podem estar relacionadas, mas os mecanismos que as relacionam nem sempre são claros. Diferentes causas de imunodeficiência podem surgir secundariamente em doentes com artrite; por outro lado, a artrite pode ser uma manifestação de imunodeficiência primária. A artrite ocorre predominantemente em doentes com imunodeficiências humorais, nomeadamente na agammaglobulinemia ligada ao X e na imunodeficiência comum variável, e pode ser um dos sinais de alarme para imunodeficiência primária. Os autores apresentam um caso em que a artrite fez parte do quadro de apresentação da agammaglobulinemia ligada ao X. Nesta imunodeficiência, a artrite pode ser consequência de infecção, particularmente por *Mycoplasma*, ou da própria disfunção imunitária. Em crianças e ocasionalmente em adultos jovens, a conjugação de artrite com hipogammaglobulinemia deve sugerir imunodeficiência primária, sem descuidar a exclusão de outras causas de hipogammaglobulinemia. Os médicos envolvidos na avaliação de doentes com artrite devem estar cientes desta possibilidade, de modo a assegurarem um diagnóstico precoce, um objectivo primordial para a optimização terapêutica e prognóstico destes doentes.

**Palavras-chave:** Artrite; Agammaglobulinemia Ligada ao X; Hipogammaglobulinemia; Imunodeficiência primária; Immunoglobulina

**Introduction**

Primary immunodeficiencies (PIDs) are defined as genetically determined functional and/or quantitative abnormalities in one or more of the immune system components. Immunodeficiency and arthritis can be related, although the mechanisms are not always clear. Different causes for immunodeficiency can secondarily be found in patients



**Figure 1, 2 and 3.** Arthritis of the right knee and left ankle at the age of 3. Right thigh and leg wasting are also visible.

with arthritis; on the other hand, arthritis can be a manifestation of PID.

Arthritis occurs chiefly in humoral PID, namely in X-linked agammaglobulinemia (XLA) and common variable immunodeficiency, and may be one of the warning signs for primary immunodeficiency. Indeed, Bruton<sup>1</sup> first described XLA in a patient with arthritis. In this paper, we report a case of arthritis in a patient with XLA, and discuss it regarding the literature about the relationship between arthritis and PIDs.

### Case Report

A white male, currently 30 years old, presented at the age of 3 years with arthritis of the right knee and left ankle (Figures 1, 2 and 3). Right thigh and leg wasting were already evident when the child was observed, 11 months after the first episode of arthritis. He had a history of recurrent upper respiratory tract infections, conjunctivitis and gastroenteritis (including *Giardia lamblia* and *Salmonella*), and bronchopneumonia requiring hospital admission at the age of 4 months. He had been repeatedly given antibiotics, often during long periods of time.

The child's growth and psychomotor development were normal. His non-consanguineous parents and paternal half-brother were healthy. A maternal uncle had died of pneumonia at the age of 9.

Initial investigations at the age of 3 years revealed normal blood cell count (including total lymphocyte count), normal urinalysis and erythrocyte sedimentation rate, increased C-reactive protein and severe hypogammaglobulinemia with low levels of all immunoglobulin isotypes (IgG 0.5 g/L, IgM 0.4 g/L, IgA <0.07 g/L and IgE <18 UI/mL). Rheumatoid factor was absent.

A humoral primary immunodeficiency was the probable diagnosis and treatment was initiated at the age of 4 years with weekly intramuscular (IM) immunoglobulin (later fortnightly), acetylsalicylic acid (later naproxen) and physiotherapy. At that time (about 30 years ago) IM immunoglobulin was the only one available, intravenous (IV) immunoglobulin only becoming available about 10 years later.

Additional evaluation later performed revealed 1% of CD19<sup>+</sup> cells, normal complement levels and negative assays for nuclear autoantibodies. More recently, molecular analysis confirmed the diagno-



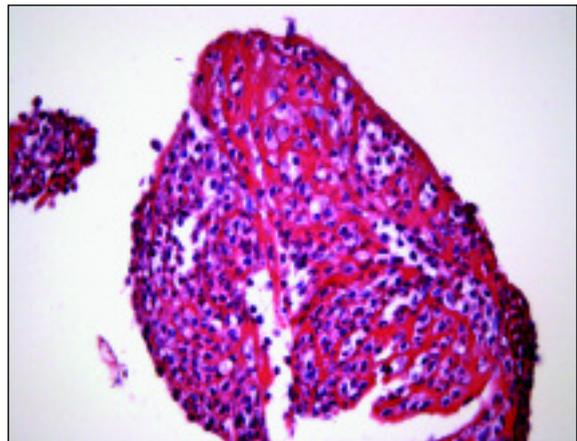
**Figure 4.** Inferior limb dysmetry (4 cm) on metric radiography at the age of 10

sis of XLA, showing a nonsense BTK mutation (R255X).

Several complications were observed during childhood: gastroenteritis, conjunctivitis, adenoiditis, pharyngitis, sinusitis, bronchitis and suppurated otitis media with perforation (without hearing loss). Multiple antibiotics were given. An improvement in the frequency and severity of the infectious episodes was noticed with immunoglobulin replacement.

Left ankle arthritis resolved after initiating immunoglobulin therapy, but right knee arthritis became relapsing until the age of 8, responding to higher doses of IM immunoglobulin given during arthritis flares. Left knee arthritis was observed at the age of 10 and 15, again responding to higher doses of IM immunoglobulin. The boy also developed a 4 cm inferior limb dysmetry (Figure 4) compensated with heel on left shoe.

Since the age of 16, he has been given IV immunoglobulin (Octagam®, 400-600 mg/Kg, every three to four weeks, aiming at serum IgG levels above 6g/L), with significant improvement of the serum



**Figure 5.** Left knee synovial biopsy at the age of 23, showing hyperplasia and capillary proliferation predominantly with neutrophilic infiltrate (stain, hematoxylin and eosin; original magnification, x400).

immunoglobulin levels. Infections became less frequent and severe, and antibiotics-free periods became longer after starting IV immunoglobulin. Higher doses have been given at the age of 23, when he had a prolonged episode of arthritis (see below). He has recently initiated subcutaneous immunoglobulin (Gammanorm®, 100 mg/Kg, weekly), with a positive impact on his quality of life and more stable serum IgG levels. Chronic sinusitis, chronic mastoiditis and bilateral bronchiectasis (cylindrical and sacular, predominantly in the lower lobes and on the right) have been observed as additional complications of the disease.

At the age of 23, he had the last episode of arthritis, with the left knee being affected. Initially, it did not resolve with an increase in IV immunoglobulin dose (800mg/Kg every three to four weeks) and further investigation was undertaken. Synovial fluid analysis revealed an aseptic inflammatory fluid without crystals: the fluid was yellow and translucent with a white blood cell count of 41400/mm<sup>3</sup> and 88% polymorphonuclear leukocytes; gram stain and cultures (including *Mycobacterium*) were negative and crystals were absent. Magnetic resonance imaging showed a minor subcondral sclerosis of the lateral tibial plate and marginal osteophytosis of tibial spines; there was a large intra-articular effusion and extended synovitis; the nodular and polilobulated hypointense appearance of the synovial raised the hypothesis of pigmented villonodular synovitis. Biopsy was performed (Figure 5) revealing synovial hyperplasia and capillary

**Table I. Diagnostic criteria of X-linked agammaglobulinemia****Definitive:**

- Male patient with less than 2% CD19+ B cells and at least one of the following:
  - 1) Mutation in Btk, 2) Absent Btk mRNA on northern blot analysis of neutrophils or monocytes, 3) Absent Btk protein in monocytes or platelets, 4) Maternal cousins, uncles or nephews with less than 2% CD19+ B cells

**Probable:**

- Male patient with less than 2% CD19+ B cells in whom all of the following are positive:
  - 1) Onset of recurrent bacterial infections in the first 5 years of life, 2) Serum IgG, IgM and IgA more than 2SD below normal for age, 3) Absent isohemagglutinins and /or poor response to vaccines, 4) Other causes of hypogammaglobulinemia have been excluded (see Table II)

**Possible:**

- Male patient with less than 2% CD19+ B cells in whom other causes of hypogammaglobulinemia have been excluded (see Table II) and at least one of the following is positive:
  - 1) Onset of recurrent bacterial infections in the first 5 years of life, 2) Serum IgG, IgM and IgA more than 2 SD below normal for age, 3) Absent isohemagglutinins

Source: European Society for Immunodeficiencies. <http://www.esid.org/workingparty.php?party=3&sub=2&id=73>. Accessed 24 April 2008.

proliferation predominantly with neutrophilic infiltrate. Arthritis progressively resolved over a six-month period of high doses of IV immunoglobulin (800mg/Kg every three to four weeks), aiming at serum immunoglobulin levels above 8g/L. No further episodes of arthritis have occurred so far.

## Discussion

XLA is a PID caused by mutations in the Bruton tyrosine kinase (BTK) gene, which is essential for B-cell development and proliferation.<sup>2</sup> Affected individuals have hypogammaglobulinemia, markedly reduced levels of serum antibodies and markedly reduced levels of B cells.

Clinical symptoms usually start after the age of 6 months, once maternal antibodies disappear from the infant's blood stream, and mainly consist of recurrent respiratory and gastrointestinal infections. The microorganisms most commonly implicated<sup>3</sup> are encapsulated bacteria (e.g. *Streptococcus*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas*) affecting the respiratory tract, skin, bone, joints and central nervous system. The anti-viral immunity is generally preserved, except for Enterovirus (*Poliovirus*, *Echovirus* and *Coxsackievirus*) which may cause central nervous system infection. In the gastrointestinal tract, apart from gastroenteritis (*Giardia*, *Campylobacter* and *Salmonella* are common bacterial agents and Rotavirus and Enterovirus are common viral agents),

inflammatory bowel disease mimicking Chron's disease may occur. Other manifestations can be arthritis, osteomyelitis, sepsis, and more rare disorders such as hepatitis, vaccine-related polio, wild polio, hand-foot-and-mouth disease and neutropenia.<sup>3</sup> The criteria for the diagnosis of XLA were established by the European Society for Primary Immunodeficiencies and are listed in Table I. Differential diagnosis of hypogammaglobulinemia are presented in Table II.

In the case we describe, the child's growth and psychomotor development were normal. Although infections were frequent, they were considered to be mild to moderate in severity, except for one episode of infection in which hospitalization was required. These two factors probably contributed to a delay in diagnosis and emphasise the need of a high index of suspicion for the disease. In a cohort of 201 patients from the United States of America,<sup>3</sup> only about half of the patients were diagnosed with agammaglobulinemia/hypogammaglobulinemia by 2 years of age, and about 20% were still undiagnosed by school age. A few patients were not diagnosed until adolescence or adulthood, some in spite of a positive family history at the time of their birth. Other authors have reported families in which affected individuals have not been diagnosed with an immunodeficiency until adulthood, some of whom had relatively mild symptoms and/or late onset of symptoms,<sup>4,6</sup> highlighting the need for a high index of suspicion and that although gene defects are known, there are no ge-

**Table II. Differential diagnosis of hypogammaglobulinemia****Drug Induced:**

Antimalarial agents, Captopril, Carbamazepine, Glucocorticoids, Fenclofenac, Gold salts, Penicillamine, Phenytoin, Sulfasalazine

**Genetic Disorders:**

Ataxia Telangiectasia, Autosomal forms of SCID, Hyper IgM Immunodeficiency, Transcobalamin II deficiency and hypogammaglobulinemia, X-linked agammaglobulinemia, X-linked lymphoproliferative disorder (EBV associated), X-linked SCID, Some metabolic disorders, Chromosomal Anomalies, Chromosome 18q- Syndrome, Monosomy 22, Trisomy 8, Trisomy 21

**Infectious Diseases:**

HIV, Congenital Rubella, Congenital infection with CMV, Congenital infection with *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr Virus

**Malignancy:**

Chronic Lymphocytic Leukemia, Immunodeficiency with Thymoma, Non Hodgkin's lymphoma, B cell malignancy

**Systemic Disorders:**

Immunodeficiency caused by hypercatabolism of immunoglobulin, Immunodeficiency caused by excessive loss of immunoglobulins (nephrosis, severe burns, lymphangiectasia, severe diarrhea)

Source: European Society for Immunodeficiencies. <http://www.esid.org/workingparty.php?party=3&sub=2&id=73>. Accessed 24 April 2008.

notype-phenotype associations.

Janeway<sup>7</sup> back in 1956 found an increased incidence of arthritis, with negative joint fluid cultures, in children with XLA. Later, it was found that some of these patients may have arthritis due to *Mycoplasma* infections, although in many cases no pathogen could be identified in the joint fluid.<sup>8</sup>

Patients with humoral PIDs are more prone to arthritis, most notably XLA, common variable immunodeficiency<sup>9</sup> (CVID), hyper-IgM syndromes,<sup>10</sup> and IgA deficiency.<sup>11</sup> A few cases of arthritis have been reported in patients with chronic granulomatous disease,<sup>12</sup> Wiskott-Aldrich syndrome,<sup>13</sup> interleukin-1 receptor-associated kinase-4 deficiency<sup>14,15</sup> (a more recently described immunodeficiency affecting the toll-like receptor pathways) and cellular or combined immunodeficiency syndromes.<sup>11</sup> In patients with humoral PID, the prevalence of joint manifestations before treatment has ranged from 5% to 40% in different studies.<sup>11</sup>

Hansel *et al*<sup>6</sup> identified seven cases of monoarthritis and one case of oligoarthritis among 69 patients with agammaglobulinemia, as well as one case of monoarthritis and seven cases of oligoarthritis among 161 patients with CVID. Importantly, arthritis can reveal PID in children and is occasionally the presenting symptom of CVID in adults. Incontrovertible evidence of infection is found in some cases, whereas in others an immune dysregulation-related synovial disorder seems to be involved.

Our patient presented at the age of 3 with chronic asymmetric oligoarthritis and a history of relapsing episodes of arthritis until the age of 23, when he developed a persistent episode of monoarthritis.

About 10–30% of arthritis cases in patients with humoral PIDs seem aseptic.<sup>17</sup> Similarly to our patient, it has been reported that aseptic arthritis may be more common among children and males, most notably those with agammaglobulinemia or profound hypogammaglobulinemia.<sup>17</sup> Contrary to our patient, polyarthritis has been described by some as the most common pattern in aseptic arthritis. Studies of affected families found no increase in the rate of joint manifestations among immunocompetent first-degree relatives, a finding that suggests the direct link between apparently aseptic arthritis and decreased immunoglobulin levels.<sup>18</sup> Therefore, the history of chronic asymmetric oligoarthritis in a young child with hypogammaglobulinemia seems more likely related to an immune dysregulation-related synovial disorder, as does the history of relapsing episodes of arthritis until the age of 23. This is further supported by the good response to increasing doses of immunoglobulin.<sup>19</sup>

The absence of rheumatoid factor and anti-nuclear autoantibodies is typical of patients with humoral PID because of decreased immunoglobulin synthesis. Noticeable, classical rheumatoid arthritis may occur in hypogammaglobulinemia, but is uncommon and rheumatoid factor is absent. In an

analysis of 248 patients with CVID, five patients had concurrent rheumatoid arthritis and four had polyarticular juvenile idiopathic arthritis.<sup>9,20</sup> Classical RA is even more uncommon in XLA,<sup>21,22</sup> a situation that has attracted attention as B-cell depletion by rituximab leads to improvement in RA in immunocompetent individuals.<sup>23</sup>

Persistent monoarthritis at the age of 23 not responding to high doses of immunoglobulin was particularly worrisome. Infection or a coexisting local or systemic disease had to be thoroughly investigated. Joint infection has always to be beard in mind in a patient with humoral PID and arthritis. The likelihood of septic arthritis is greatest in patients with monoarthritis, as was the case of our patient at the age of 23, with only one affected joint. Pyogenic bacteria account for most cases (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*). The profound IgG deficiency found in many patients with PID results in considerable vulnerability to encapsulated organisms. Viral arthritis is uncommon, the main causes being adenovirus type I and echovirus 11.<sup>24-27</sup> *Mycoplasma* is a major cause of arthritis in patients with humoral PID and *Ureaplasma urealyticum* has been the most commonly recovered mycoplasmal agent, although *M. pneumoniae*, *M. hominis*, and *M. salivarium* have also been incriminated.<sup>11,28,29</sup> In a study of patients with hypogammaglobulinemia, Furr *et al*<sup>29</sup> found a 38% rate of *Mycoplasma*-positive cultures from joints with arthritis.

The mechanisms underlying the link between humoral PID and mycoplasmal arthritis are unclear. Increased susceptibility to mucosal colonization with mycoplasmas in patients with hypogammaglobulinemia has been demonstrated<sup>29</sup> and might be explained by the lack of protective antibodies at mucosal surfaces. The possibility of higher mucosal colonization in patients lacking sufficient antibodies may also account for the increased risk of dissemination from the respiratory and urogenital tracts to the joints and other distant sites in these patients. It is not fully understood why *Mycoplasma* species have a tendency to infect the joints of these patients. *In vitro* work has suggested that minor trauma common to large joints attracts neutrophils and neutrophils have been shown to take up mycoplasmas into phagocytic vacuoles in the absence of specific antibodies where they remain viable and are subsequently released into joint spaces.<sup>30</sup> Additionally, synovial fluid is presumed to be a favourable environment in

which mycoplasmas can grow.

In the case we report, at the age of 23, no microorganisms were identified in synovial fluid, when analysis was performed for persistent monoarthritis. By definition, in immune dysregulation-related arthritis, the synovial specimens are negative for infectious agents, including *Mycoplasma*. However, as previously highlighted, this does not rule out low-level intrasynovial infection. The degree of cellular infiltration in our patient's synovial tissue was higher than usually found in patients with aseptic arthritis and PID, where the most common pattern of histological abnormalities is synovial hyperplasia and capillary proliferation with no major lymphocytic or neutrophilic infiltrate, little or no plasma cells and B cells, most of the T cells being CD8+ cells for which neither the inducing mechanism nor the target is known.<sup>31,32</sup> This pattern contrasts with the one of rheumatoid arthritis, where the synovial infiltrate contains large numbers of CD4+ T cells and of B cells.<sup>33</sup> Thus, histological examination of the synovial membrane may be a useful diagnostic tool in patients with synovitis and hypogammaglobulinemia. In the case we present it also allowed us to rule out the hypothesis of pigmented villonodular synovitis.

IV immunoglobulin replacement therapy has been described as being promptly effective in many cases of immune dysregulation-related arthritis<sup>17,19,32</sup> but has not been consistently effective for the prevention and treatment of mycoplasmal arthritis.<sup>34</sup> An anti-inflammatory effect of the immunoglobulin may be responsible for the rapid resolution in some cases of immune dysregulation-related arthritis (although IV immunoglobulin is not usually given at immunomodulatory doses). Reports of low efficacy of IV immunoglobulin in the treatment and prevention of both immune dysregulation-related arthritis and mycoplasmal arthritis may be ascribable to inadequate doses of IV immunoglobulin<sup>34</sup> and in the case of mycoplasmal arthritis, also hypothetically related to low contents of anti-*Mycoplasma* antibodies and IgA in the infusion, but little is known about humoral immune responses to *Mycoplasma* infections.

In the treatment of *Mycoplasma* arthritis, macrolides, quinolones and, above all, tetracyclines can be effective,<sup>35-37</sup> perhaps not only via their known anti-*Mycoplasma* activity, but also via immunomodulating effects;<sup>38</sup> however, the potential benefit of this immunomodulating effect in mycoplasmal arthritis in patients with PID has not been

evaluated to date; if necessary, antibiotic treatment can be continued for a prolonged period of 2-6 months in these patients.<sup>19,27,39</sup>

Infectious arthritis usually occurs only in patients with profound hypogammaglobulinemia. In practice, keeping the serum immunoglobulin level above 8 g/L is usually highly effective in preventing *Mycoplasma* infections<sup>34,40</sup> and in the report by Franz *et al*<sup>34</sup> this level is advised as the minimum IgG trough level. Because of the difficulty in ruling out low-level intrasynovial infection, concomitant oral or intravenous administration of antibiotics effective against *Mycoplasma* has been recommended, even in patients with negative results from cultures and *Polimerase Chain Reaction* assays of synovial specimens.<sup>19</sup> Because mycoplasmas are the most common cause of arthritis in patients with humoral PID, it has been recommended that antibiotic treatment should not be delayed while waiting for results of cultures.<sup>34</sup> These strategies remain controversial.

An additional issue is that the diagnosis of *Mycoplasma/Ureaplasma* infection may be missed because appropriate culture media or special techniques are not used. This may have happened in our patient. We believe that synovial fluid from affected joints in patients with PID should be promptly aspirated and cultured and that early suspicion of a mycoplasmal infection is crucial to ensure that appropriate culture media for mycoplasmas and ureaplasmas are used, bearing in mind that certain individual species need special culture conditions. In fact, some mycoplasmal species may require additional nonculture methods such as a polymerase chain reaction assay,<sup>41</sup> 16S rRNA sequence analysis,<sup>39</sup> or DNA hybridization<sup>42</sup> to identify the particular organism. Cultures may need to be incubated for a minimum of 6 weeks.

Our patient's treatment plan aimed at the maintenance of high levels of serum immunoglobulin (above 8g/L) during the arthritis flare. This approach was based on the reported efficacy of IV immunoglobulin in many cases of immune dysregulation-related arthritis.<sup>17,19,32</sup> Although no evidence of *Mycoplasma/Ureaplasma* infection was found, this approach was also based on published studies<sup>42,43</sup> suggesting that, while mycoplasmal arthritis can develop on inadequately dosed IV immunoglobulin therapy, it can also be seen in patients on standard IV immunoglobulin.<sup>34,39,40,44,45</sup> Higher immunoglobulin levels could presumably improve immune regulation and also improve the immune

means of clearing occult synovial infection. Aiming at levels of serum immunoglobulin above 8g/L as a general measure/approach in XLA patients is further supported by retrospective analyses of agammaglobulinemic children revealing that the number and severity of infectious complications is inversely correlated with the dose of IGIV administered.<sup>46,47</sup> In particular, when IgG trough levels were maintained at greater than 8 g/L, serious bacterial illness and enteroviral meningoencephalitis were prevented.<sup>46</sup> Further studies are needed to clarify the cost-effectiveness of such strategy.

Arthritis at the age of 23 eventually resolved over a few months and although it was not done we believe that a concomitant trial of tetracyclines would have also been a well supported strategy at that time. Such decision could be justified by the current evidence for *Mycoplasma/Ureaplasma* as the main cause of arthritis in patients with XLA and CVID and by the difficulty in ruling out low-level intrasynovial infection and culturing these organisms, which hamper the diagnosis of such infection.

In conclusion, we wish to highlight that among immunodeficiencies, arthritis occurs chiefly in humoral PID, namely XLA or CVID, and may be one of the warning signs for PID. It may be related to infection, most notably by *Mycoplasma*, or immune dysfunction. In children and occasionally in young adults, a combination of arthritis and hypogammaglobulinemia should suggest PID, although other causes of hypogammaglobulinemia must be excluded. Physicians evaluating patients with arthritis should be aware of that fact so that an early diagnosis can be pursued, as it is of extreme importance in the optimal management and prognosis of patients with PID. Immunoglobulin replacement therapy should be promptly started irrespective of the clinical phenotype, as soon as the diagnosis is established.

#### Acknowledgements

Dr. Manuel Salgado, Coimbra Paediatric Hospital, Coimbra, Portugal.

Histopathology Department, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal.

We dedicate this article to the memory of Dr. Nicolau da Fonseca.

#### Correspondence to

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

## References

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9: 722-728
2. Gaspar HB, Conley ME. Early B cell defects. *Clin Exp Immunol* 2000;119:383-389
3. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:193-202
4. Kornfeld SJ, Haire RN, Strong SJ et al. Extreme variation in X-linked agammaglobulinemia phenotype in a three-generation family. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:702-706
5. Morwood K, Bourne H, Gold M, Gillis D, Benson EM. Phenotypic variability: clinical presentation between the 6th year and the 60th year in a family with X-linked agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:783-785
6. Usui K, Sasahara Y, Tazawa R et al. Recurrent pneumonia with mild hypogammaglobulinemia diagnosed as X-linked agammaglobulinemia in adults. *Respir Res* 2001;2:188-192
7. Craig JM, Gitlin D, Grice DS, Janeway CA. Collagen disease in patients with congenital agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:93-97
8. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:287-299
9. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48
10. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997;131:47-54
11. Sordet C, Cantagrel A, Schaefferbeke T, Sibilia J. Bone and joint disease associated with primary immune deficiencies. *Joint Bone Spine* 2005;72:503-514
12. Lee BW, Yap HK. Polyarthritis resembling juvenile rheumatoid arthritis in a girl with chronic granulomatous disease. *Arthritis Rheum* 1994;37:773-776
13. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:622-627
14. Ku CL, von Bernuth H, Picard C et al. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 2007;204:2407-2422
15. Szabo J, Dobay O, Erdos M, Borbely A, Rozgonyi F, Marodi L. Recurrent infection with genetically identical pneumococcal isolates in a patient with interleukin-1 receptor-associated kinase-4 deficiency. *J Med Microbiol* 2007;56:863-865
16. Hansel TT, Haeney MR, Thompson RA. Primary hypogammaglobulinemia and arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:174-175
17. Lee AH, Levinson AI, Schumacher HR, Jr. Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:252-264
18. Taylor-Robinson D, Davies HA, Sarathchandra P, Furr PM. Intracellular location of mycoplasmas in cultured cells demonstrated by immunocytochemistry and electron microscopy. *Int J Exp Pathol* 1991;72: 705-714
19. Webster AD, Loewi G, Dourmashkin RD, Golding DN, Ward DJ, Asherson GL. Polyarthritis in adults with hypogammaglobulinaemia and its rapid response to immunoglobulin treatment. *Br Med J* 1976;1:1314-1316
20. Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:421-429
21. Hermaszewski R, Ratnavel R, Webster AD, Denman AM. Rheumatoid arthritis in a patient with primary hypogammaglobulinaemia. *Br J Rheumatol* 1993;32: 636-639
22. Verbruggen G, De Backer S, Deforce D et al. X linked agammaglobulinaemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1075-1078
23. Kwan-Morley J, Albert D. B-cell inhibitors as therapy for rheumatoid arthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:401-406
24. Ackerson BK, Raghunathan R, Keller MA, Bui RH, Phinney PR, Imagawa DT. Echovirus 11 arthritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:485-488
25. Roifman CM, Rao CP, Lederman HM, Lavi S, Quinn P, Gelfand EW. Increased susceptibility to *Mycoplasma* infection in patients with hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1986;80:590-594
26. Fraser KJ, Clarris BJ, Muirden KD, Fraser JR, Jack I. A persistent adenovirus type 1 infection in synovial tissue from an immunodeficient patient with chronic, rheumatoid-like polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28:455-458
27. Johnston CL, Webster AD, Taylor-Robinson D, Rappaport G, Hughes GR. Primary late-onset hypogammaglobulinaemia associated with inflammatory polyarthritis and septic arthritis due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Ann Rheum Dis* 1983;42:108-110
28. Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. *Clin Infect Dis* 1996;23:671-682.
29. Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster AD. Mycoplasmas and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. *Ann Rheum Dis* 1994;53:183-187
30. Webster AD, Furr PM, Hughes-Jones NC, Gorick BD, Taylor-Robinson D. Critical dependence on antibody for defence against mycoplasmas. *Clin Exp Immunol* 1988;71:383-387
31. Chattopadhyay C, Natvig JB, Chattopadhyay H. Excessive suppressor T-cell activity of the rheumatoid synovial tissue in X-linked hypogammaglobulinaemia. *Scand J Immunol* 1980;11:455-459
32. Sany J, Jorgensen CH, Anaya JM et al. Arthritis asso-

- ciated with primary agammaglobulinemia: new clues to its immunopathology. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:65-69
33. Shimaoka Y, Attrep JF, Hirano T et al. Nurse-like cells from bone marrow and synovium of patients with rheumatoid arthritis promote survival and enhance function of human B cells. *J Clin Invest* 1998;102:606-618
  34. Franz A, Webster AD, Furr PM, Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:661-668
  35. So AK, Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster AD. Arthritis caused by *Mycoplasma salivarium* in hypogammaglobulinaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:762-763
  36. Jorup-Ronstrom C, Ahl T, Hammarstrom L et al. Septic osteomyelitis and polyarthritis with ureaplasma in hypogammaglobulinemia. *Infection* 1989;17:301-303
  37. Soubrier M, Dubost JJ, Micheau V, Zmantar C, Ristori JM, Bussiere JL. Response to minocycline of arthritis associated with agammaglobulinemia. A case-report. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:195-197
  38. O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2006;54:621-627
  39. Paessler M, Levinson A, Patel JB et al. Disseminated *Mycoplasma orale* infection in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:201-204
  40. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135:165-174
  41. Lee AH, Ramanujam T, Ware P et al. Molecular diagnosis of *Ureaplasma urealyticum* septic arthritis in a patient with hypogammaglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1992;35:443-448
  42. Lehmer RR, Andrews BS, Robertson JA, Stanbridge EJ, de la Maza L, Friou GJ. Clinical and biological characteristics of *Ureaplasma urealyticum* induced polyarthritis in a patient with common variable hypogammaglobulinaemia. *Ann Rheum Dis* 1991;50:574-576
  43. Frangogiannis NG, Cate TR. Endocarditis and *Ureaplasma urealyticum* osteomyelitis in a hypogammaglobulinemic patient. A case report and review of the literature. *J Infect* 1998;37:181-184
  44. Webster AD, Taylor-Robinson D, Furr PM, Asherson GL. Mycoplasmal (ureaplasma) septic arthritis in hypogammaglobulinaemia. *Br Med J* 1978;1:478-479
  45. Stuckey M, Quinn PA, Gelfand EW. Identification of *Ureaplasma urealyticum* (T-strain *Mycoplasma*) in patient with polyarthritis. *Lancet* 1978;2:917-920
  46. Quartier P, Debre M, De Blic J et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134: 589-596
  47. Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High vs low dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* 1992;146:335-339

## International Symposium on Paget's Disease

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

## ENCONDROMATOSE MÚLTIPLA: DOENÇA DE OLLIER

J. Costa,\* M. Bogas,\* A. Ribeiro,\* S. Alcino,\* D. Araújo\*

Homem de 36 anos, caucasiano, com história de tumefacção dura, dor e deformação progressivas das mãos, pés e joelhos, desde a adolescência. Foi submetido a correcção cirúrgica de encurtamento do membro inferior esquerdo e excisão de tumor no 2º dedo da mão esquerda. Nos anos subsequentes o tumor recidiva no dedo intervencionado e nota aparecimento de tumefacção semelhante nos outros dedos das mãos e pés. O aumento das partes moles ocorreu de forma insidiosa e progressiva, sem rubor ou calor e quase sempre indolor. Ao exame objectivo apresentava deformidades duras, indolores à palpação, nos 3º e 4º dedos da mão direi-

ta, 2º dedo da mão esquerda, 2º e 3º dedos do pé direito e 2º, 3º e 4º dedos do pé esquerdo, poupando as metatarsofalângicas (Figuras 1 e 2). O estudo analítico não apresentava alterações. O estudo radiológico revelou alterações típicas da arquitectura óssea, envolvendo principalmente as metáfises dos ossos envolvidos, compatíveis com o diagnóstico de Doença de Ollier (Figuras 1b, 2b e 3).

A Doença de Ollier, também designada de En-



**Figura 1.** Fotografia das mãos (1a) e radiografia (1b) revelando deformidade e destruição articular, envolvendo metáfises das falanges proximais.



**Figura 2.** Fotografia dos pés com deformidades evidentes (2a) e radiografia evidenciando múltiplas lesões típicas de encondromatose, radiolúcentes, homogêneas, com forma oval ou alongada e margens ósseas bem definidas e levemente espessadas envolvendo principalmente metáfises das falanges (2b).

\*Serviço de Reumatologia do CHAM, EPE – Ponte de Lima



**Figura 3.** Radiografia dos joelhos em carga, com material de osteossíntese após correcção cirúrgica de deformidade e evidência de encurtamento do membro esquerdo.

condromatose Múltipla, é uma doença rara (prevalência 1/100.000), não-hereditária, de etiologia desconhecida, caracterizada por um crescimento anormal da cartilagem. Foi descrita pela primeira vez por L. Ollier em 1899 como a presença de focos circunscritos ou grandes massas de cartilagem no interior dos ossos. Caracteristicamente unilateral, envolve os ossos curtos das mãos e pés, mas também pode atingir ossos longos das extremidades (Figura 3), poupando o crânio e esqueleto axial. Afecta ambos os sexos, mas é mais frequente no masculino e manifesta-se habitualmente na primeira década de vida por tumefacções palpáveis nos ossos das mãos ou pés ou por um encurta-

mento unilateral de um membro. A associação de múltiplos encondromas com hemangiomas é designada de Doença de Maffucci.

A radiologia revela tipicamente lesões múltiplas que geralmente calcificam com o passar dos anos e podem adquirir um aspecto punctiforme, trabeculado. O diagnóstico baseia-se nos dados clínicos e na avaliação radiológica. A histologia tem um papel limitado e é utilizada quando existe suspeita de neoplasia. Os principais diagnósticos diferenciais são Exostose Múltipla Hereditária, Displasia Fibrosa, Aclasia Diafisária e neoplasias.

Não existe um tratamento específico para esta doença. A cirurgia está indicada no caso de complicações (fracturas patológicas, deformidades) ou transformação maligna. O prognóstico é difícil de estabelecer, dada a raridade e heterogeneidade da doença. O risco de transformação maligna estima-se entre 5 e 50%. Torna-se, portanto, imperativa a vigilância de sinais que possam prever transformação maligna como sejam: erosão cortical, extensão do tumor para os tecidos moles e irregularidades na superfície do tumor.

#### **Correspondência para**

José António Tavares da Costa  
Serviço de Reumatologia  
Centro Hospitalar do Alto Minho  
Hospital de Ponte de Lima  
Rua Conde de Bertiandos  
4990-041 Ponte de Lima  
E-mail: jocosarr@yahoo.com

## **OARSI 2009 World Congress of the Osteoarthritis Research Society International**

**Canadá, Montreal  
10-13 de Setembro de 2009**

## LESÃO ESTRUTURAL E INCAPACIDADE – NEM SÓ DA ARTRITE, TAMBÉM DA ARTROSE

Margarida Cruz\*

Actualmente, o tratamento da artrite reumatóide é desejavelmente o mais precoce e eficaz possível, visando aproveitar a janela de oportunidade terapêutica das primeiras 12 semanas da doença para iniciar fármacos modificadores da sua evolução (DMARDs), cuja eficácia nesta fase é muito satisfatória na maioria dos casos. O objectivo é, actualmente, a remissão da doença e a prevenção do aparecimento de erosões articulares, deformação e incapacidade.<sup>1-4</sup>

Relativamente à osteoartrose das mãos, apesar de em muitos casos ser bastante sintomática, interferir com a realização de actividades de vida diária e diminuir a qualidade de vida dos doentes, causando a médio ou longo prazo deformações, erosões e incapacidade consideráveis, o tratamento proposto continua a basear-se num «modelo de pirâmide», que claramente não tem demonstrado alterar a evolução nem as consequências desta doença, quando grave. As recomendações da EULAR (*European League Against Rheumatism*) para o tratamento da artrose das mãos, foram recentemente publicadas e preconizam uma abordagem conservadora, em que o tratamento deve basear-se em analgésicos simples e eventualmente anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), no caso de falência daqueles, agentes tópicos e, em caso de maior gravidade, infiltrações com corticóides ou cirurgia, principalmente na rizartrose.<sup>5</sup>

Tendo em conta a aparente gravidade de alguns casos de artrose das mãos<sup>6-8</sup> foi realizado um estudo transversal em que se procurou comparar o grau de dor, deformação e incapacidade funcional das mãos em doentes com artrite reumatóide (AR) e com osteoartrose das mãos (OAM) seguidas na consulta de Reumatologia do Centro Hospitalar das Caldas da Rainha (CHCR). A hipótese colocada foi de que a OAM pudesse causar pelo menos o mesmo grau de dor e de incapacidade funcional a nível das mãos que a AR.

Foi efectuado o registo, de forma transversal, de alguns parâmetros demográficos e clínicos, da medicação actual e feita uma contagem de articulações dolorosas, tumefactas e deformadas, em 20 articulações das mãos em 10 mulheres com AR e 10 com OAM seguidas em consulta de Reumatologia no CHC.<sup>9</sup> Registou-se ainda o grau de dor nas mãos na última semana, numa escala visual analógica (EVA) de 100 mm, a incapacidade actual das mãos na opinião do médico, em EVA de 100 mm e foi aplicado o índice de Cochin para a incapacidade das mãos.<sup>10</sup>

Verificou-se que a média do grau de escolaridade era significativamente superior nas doentes com OAM (6,2 vs 3,9, p=0,02) e a idade da menopausa era inferior nas com AR (47,8 anos vs 52,8 anos, p=0,016). O número de articulações dolorosas e tumefactas não foi significativamente diferente (dolorosas: 6 na AR vs 7 na OAM, p=0,33; tumefactas: 1,1 na AR vs 2 na OAM, p=0,16), ao contrário do número de articulações deformadas, superior nas mulheres com OAM (9,8 vs 5,9, p=0,036) – Quadro I. É importante referir que, das 10 mulheres com AR, 6 tinham também OAM das inter-falângicas distais (IFD). As médias do grau de dor nas mãos (57 na AR vs 56,5 na OAM, p=0,49), da incapacida-

**Quadro I. Características demográficas e clínicas das doentes com AR e OAM**

Patologia	AR	OAM	p
Idade média	63,7	60	
Média grau escolaridade	3,9	6,2	0,02
Idade à menopausa	47,8	52,8	0,016
Idade média de início	51,2	48,9	0,32
Nº articulações dolorosas	6	7	0,33
Nº articulações tumefactas	1,1	2	0,16
Nº articulações deformadas	5,9	9,8	0,036
Dor média nas mãos	57	56,5	0,49
Incapacidade média opinião médico	29,5	34,2	0,34
Índice Cochin (máximo 90)	32	28,2	0,29

\*Assistente Hospitalar de Reumatologia  
Centro Hospitalar das Caldas da Rainha

de avaliada pelo médico (29,5 na AR *vs* 34,2 na OAM,  $p=0,34$ ) e do índice de Cochin (32 na AR *vs* 28,2 na OAM,  $p=0,29$ ) não tiveram diferenças significativas nos dois grupos de mulheres. Das mulheres com AR, todas menos duas (primeiras consultas no CHCR) faziam DMARDs, todas menos uma estavam medicadas com prednisolona e 7 tomavam regularmente AINEs. Das doentes com OAM grave, 4 estavam medicadas com hidroxiquinina, 4 com deflazacort e 7 tomavam AINEs regularmente – Quadro I.

Um viés importante deste trabalho foi a utilização de um modelo de contagem articular de OAM, que considera as 8 interfalângicas distais (IFD), 10 interfalângicas proximais (IFP) e 2 trapézio-metacarpais. No entanto, fazendo a correção para 12 articulações, excluindo as IFD, os resultados continuam a não ter diferenças significativas (dolorosas: 5,1 na AR *vs* 5 na OAM; tumefactas: 1,1 na AR *vs* 2 na OAM; deformadas: 3,3 na AR *vs* 5 na OAM). O viés oposto foi a ocorrência simultânea de OAM e AR em 6 mulheres incluídas no grupo da AR, o que poderia ter aumentado a incapacidade neste grupo; no entanto, tal não se verificou.

Este estudo, embora considerando o reduzido número de doentes incluídas, permitiu concluir que a osteoartrose das mãos pode ser tão ou mais responsável por dor articular, deformação e incapacidade a nível das mãos como a artrite reumatóide. É possível que as doentes com AR, e mesmo as que tinham AR e OAM, tivessem registado um melhor estado funcional graças ao tratamento apropriado e mais eficaz. São necessários estudos e ensaios clínicos com novas estratégias de tratamento desta particular manifestação de osteoartrose, nomeadamente em casos mais graves, quando erosiva e deformante, possivelmente respondendo a tratamentos usados em artropatias inflamatórias. Se o tratamento da OAM grave fosse mais precoce, agressivo e eficaz, seria possível evitar o aparecimento de erosões, deformação e incapacidade?

### Correspondência para

Margarida Cruz  
R. do Bairro, nº 5 A  
2500-068 Caldas da Rainha  
E-mail: cmargaridamocruz@gmail.com

### Referências

1. Ahmed K, Emery P, Rheumatoid Arthritis, 1999, 106-111
2. Emery P, Marzo-Ortega H, Proudman S. Management of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:27-31
3. Corbett M, Dalton S, Young A, Silman A, Shipley M. Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *Br J Rheumatol* 1993;32:717-723
4. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JE, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-297
5. W Zhang, M Doherty, B F Leeb et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:377-388
6. Ehrlich GE. Erosive osteoarthritis: presentation, clinical pearls and therapy. *Current Rheumatology Reports* 2001;3:484-488
7. Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1527-1531
8. Fajardo M, Di Cesare PE. Disease-modifying therapies for osteoarthritis. *Drugs Aging* 2005;22:141-161
9. Maheu E, Dewailly J. *Arthritis Rheum* 1997, 40 (poster ACR) citado por Dougados M em La Mesure, Paris, Expansion Scientifique Publications 1997, 204-205
10. Duruoz MT, Poiraudou S, Fermanian J et al. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. *J Rheumatol* 1996;23:1167-1172

## FIBROMYALGIA IN BETWEEN: WHERE DO THE MUSCULOSKELETAL PHYSICIANS AND PSYCHIATRISTS STAND?

Ayhan Algül,\* Cengiz Başoğlu,\* Mehmet Z Kıralp,\*\* Levent Özçakar,\*\*\*

To the editor,

A 39-year-old lady was seen for her complaints of low back pain, swelling in her right shoulder and right knee joints. She also described morning stiffness of two hours. She had been followed with the diagnosis of seronegative spondyloarthropathy for the last 16 years with concomitant four episodes of uveitis in the last 10 years. Her previous medications comprised different combinations of several non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), sulphasalazine, colchicine, methotrexate, prednisolone and chloroquine. She declared that she could have not benefitted completely from any of these regimens. Her medical history was otherwise noncontributory.

The physical examination revealed limited motions in the cervical and low back regions; arthritic findings in the right shoulder and knee joints. Lumbar Schober was 3 cm. Chest expansion was 4 cm. Fabere test was positive bilaterally. Laboratory results were as follows: hemoglobin 10.7 g/dL, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 50 mm/h, C-reactive protein (CRP) 3+, rheumatoid factor negative. Radiological evaluations showed bilateral grade 2 sacroiliitis. She was accordingly diagnosed to have ankylosing spondylitis. Keeping in mind the ineffectiveness of the aforementioned treatment alternatives, she was started on 3 mg/kg infliximab every eight weeks after the initial loading protocol (in accordance with the anti-TNF treatment guideline) along with daily indomethacin.

On the control visit after one month of infliximab therapy, 80% reduction was achieved both with regard to joint pain and limitations. Morning stiffness decreased to 15 minutes. ESR was 32 mm/h

and CRP was negative. Thereafter, she continued the protocol every eight weeks with similar clinical outcome.

On the 18th month of treatment, she decided to plan for pregnancy. The patient was informed about the possible adverse effects of infliximab on pregnancy and she was strictly instructed to stop the ongoing treatment protocol. The expected high risk of disease relapse on drug discontinuation was also explained to her. Accordingly, she has stopped the treatment and became pregnant three months after the last infusion. After an uneventful 10 weeks of gestation, she suffered from uveitis, generalized arthritis with stiffness lasting the whole day. Her daily activities were significantly impaired. After consulting the obstetrician, she was followed with paracetamol and NSAIDs for three weeks. As these drugs failed to improve her increasing complaints, she was commenced on a 3 mg/kg infliximab infusion after consulting once again the obstetrician and after getting a written informed consent from the patient. Three more infusions had to be administered till the end of pregnancy due to her relapsing clinical findings. She gave birth to a healthy baby (APGAR score: 9/10/10, weight 2.900 gr) after 39 weeks of pregnancy. Currently, the child is healthy without any untoward consequences and the patient is on remission with infliximab treatment.

Anti-TNF- $\alpha$  agents are classified as category B (animal reproduction studies did not demonstrate a risk but no controlled studies have been done on pregnant women) by Food and Drug Administration. The molecular structures of adalimumab and infliximab (chimeric IgG1 anti-TNF antibodies) and etanercept (a soluble receptor fusion protein composed of dimers with a ligand binding portion of the p75 receptor linked to the Fc portion of human IgG1), permit little placental transfer during the first trimester, but placental transfer cannot be excluded during the second and third trimesters.<sup>1</sup>

Although prematurity, tetralogy of Fallot, intes-

\*Department of Psychiatry, Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital, Istanbul, Turkey

\*\*Department of Physical Medical and Rehabilitation, Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital, Istanbul, Turkey

\*\*\*Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hacettepe University Medical School, Ankara, Turkey

tinal malrotation, hypothyroidism and complicated neo-natal course have been observed in infliximab treated patients with Crohn's disease; the overall rate of major fetal complications whether with Crohn's disease or RA, is similar to that expected in untreated populations.<sup>2</sup> On the other hand, a recent report of an incomplete VATER (vertebral anomalies, anal atresia, tracheoesophageal fistula, radial and renal anomalies) association in a child born to a woman with psoriatic arthritis treated with etanercept throughout her pregnancy is also noteworthy.<sup>3</sup>

In closing, as biological agents are increasingly being used for maintenance therapy in rheumatic diseases, there is no doubt that more women will either be healthy enough to consider conception or be inadvertently exposed to anti-TNF- $\alpha$  therapy during pregnancy. Before firm evidence of safety is attained from large registries, the decision to use these agents during pregnancy would better be made on case-by-case basis. Last but not least, re-

mindings of the possible beneficial effect of TNF- $\alpha$  lowering also in infertility, it seems likely that the mounting discussion will go beyond pregnancy.

#### **Correspondência para**

Levent Özçakar  
Yeni Ankara sokak 27/1  
Cebeci, Ankara, Turkey  
E-mail: lozcarak@yahoo.com

#### **References**

1. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy. *Rheumatology* 2007;46:695-698
2. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-2392
3. Carter JD, Valeriano J, Vasey B. Tumour necrosis factor alpha inhibition and VATER association: a causal relationship? *J Rheumatol* 2006;33:1014-1017

## **ASBMR 31st Annual Meeting**

**Denver, Estados Unidos, 11-15 de Setembro de 2009**

**Data limite para envio de resumos:**

**14 de Abril de 2009**

# ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

## COLABORADORES NO BIÉNIO 2007-2008

A Acta Reumatológica Portuguesa agradece o contributo que deram, durante o biénio 2007-2008:

Alberto Suli  
Alves de Matos  
Ana Cordeiro  
Ana Filipa Mourão  
Ana Rita Cravo  
Anabela Barcelos  
Cândida Silva  
Carlos Cotrim  
Carlos Vasconcelos  
Catarina Resende  
Cátia Duarte  
Ching-Yuang Lin  
Elsa Sousa  
Fátima Godinho  
Fernando P Santos  
Fernando Saraiva  
Filipa Ramos  
Filipe Brandão  
Filipe Vinagre  
Frauke Förger  
Isabel Abreu  
JA Melo Gomes  
Joana Costa  
Lúcia Costa  
Luís Inês  
Luís Mendes Pedro

Luís de Miranda  
Manuel Branco Ferreira  
Manuel Caneira  
Manuel Salgado  
Maria Inês Cunha  
Maria João Águas  
Maria João Aleixo  
Maria José Loureiro  
Marta Barreto  
Miguel Nobre  
Milton Severo  
Mónica Bogas  
Nuno Jalles  
Pamela Weinmann  
Paulo Coelho  
Patrícia Nero  
Pedro Gonçalves  
Pedro Machado  
Raquel Lucas  
Rui André Santos  
Sandra Garcês  
Sara Cortes  
Susana Capela  
Susana Lopes da Silva  
Vaz Patto  
Viviana Tavares

■ **XVI Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia**

**Local e Data:** Centro de Congressos de Lisboa, 11-12 de Dezembro de 2008

■ **3rd EULAR/EUSTAR Course on Scleroderma**

**Local e Data:** França, Paris, 22-25 de Janeiro de 2009

■ **18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis**

**Local e Data:** França, Lyon, 3-5 de Fevereiro de 2009

■ **4th International Conference on NeuroEndocrine Immunology in Rheumatic Diseases: Translation from Basics to Clinics**

**Local e Data:** Itália, Santa Margherita Ligure, Génova, 8-10 de Maio de 2009

■ **BSR (British Society of Rheumatology) BHPR Annual Conference**

**Local e Data:** Reino Unido, Glasgow, 29 de Abril a 1 de Maio de 2009

■ **36th European Symposium on Calcified Tissues**

**Local e Data:** Austria, Viena, 23-27 de Maio de 2009

**Data limite para envio de resumos: 12 de Janeiro de 2009**

■ **EULAR 2009**

**Local e Data:** Dinamarca, Copenhaga, 10-13 de Junho de 2009

**Data limite para envio de resumos: 31 de Janeiro de 2009**

■ **PRES Annual Meeting 2009**

**Local e Data:** Dinamarca, Copenhaga, 10-13 de Junho de 2009

**Data limite para envio de resumos: 31 de Janeiro de 2009**

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

**Local e Data:** Reino Unido, Oxford, 8-9 de Julho de 2009

■ **OARSI 2009 World Congress of the Osteoarthritis Research Society International**

**Local e Data:** Canadá, Montreal, 10-13 de Setembro de 2009

■ **ASBMR 31st Annual Meeting**

**Local e Data:** Denver, Estados Unidos, 11-15 de Setembro de 2009

**Data limite para envio de resumos: 14 de Abril de 2009**

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

A Acta Reumatológica Portuguesa subscreve os requisitos para apresentação de artigos a revistas biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*Internacional Committee of Medical Journal Editors*), publicada na íntegra inicialmente em *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28 e actualizada em Fevereiro de 2006 e disponível em [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). A política editorial da Acta Reumatológica Portuguesa segue as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidos pelo Conselho de Editores Científicos (*Council of Science Editors*), disponíveis em [www.councilscienceeditors.org/services/draft\\_approved.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

Os artigos podem ser redigidos em português ou inglês.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores devem declarar potenciais conflitos de interesse financeiro.

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

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

- 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 todos as questões colocadas. Deverá ainda enviar uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.**

#### Instruções aos Autores

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

**Todos os trabalhos devem ser enviados por e-mail para [arp@spreumatologia.pt](mailto:arp@spreumatologia.pt). Poderá ser também enviada cópia impressa para:**

Editor  
Acta Reumatológica Portuguesa

**(para o biénio 2009-2010):**

**para a morada permanente:**

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

**ou para:**

Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas  
Hospital de Santa Maria  
Av. Prof. Egas Moniz  
1600-190 Lisboa  
E-mail: [arp@spreumatologia.pt](mailto:arp@spreumatologia.pt)

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

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

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

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

#### Página 1

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

#### Página 2

- 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 após o resumo.

#### Página 3 e seguintes

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

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

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

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

**Referências:** As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. As abreviatu-

ras usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo *Index Medicus*.

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

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

– *Revista*

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

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

– *Capítulo de livro*

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

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

– *Livro*

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

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

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

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

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

**Figuras:** As figuras a inserir devem ser assinaladas no texto em numeração árabe. As legendas das figuras devem ser dactilografadas a dois espaços numa folha separada, depois da bibliografia. As figuras devem ser enviadas em suporte informático com ficheiros separados para cada figura, em formato JPEG ou TIFF; em alternativa, devem ser enviados três originais das figuras, que deverão apresentar uma boa qualidade de desenho ou serem feitas em impressora de alta resolução. As fotografias devem ser em papel brilhante, bem contrastado, com as dimensões 10°×15 cm. Todas as figuras devem apresentar no verso uma etiqueta autocolante com o número da figura, o nome do 1° autor, o título breve do artigo e a indicação da parte superior da figura.

**Modificações e revisões:** No caso da aceitação do ar-

tigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos autores no prazo de quinze dias.

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

**Editoriais:** A maioria dos editoriais será solicitada pelo Editor. Os editoriais serão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. O texto dos editoriais não deve exceder as 1.200 palavras, um máximo de 15 referências e não deve conter quadros ou figuras.

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

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

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

#### Minuta da carta a enviar ao Editor

Enviar este documento com o manuscrito para:

Editor

Acta Reumatológica Portuguesa

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

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

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

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

#### Todos os autores devem assinar

Data: \_\_\_\_\_

Nome (maiúsculas): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

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

Acta Reumatológica Portuguesa subscribes the requirements for the acceptance of manuscripts in biomedical journals proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, published initially in *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28, updated in February 2006 and available in [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org). The editorial policy of Acta Reumatológica Portuguesa follows the Editorial Policy Statements published by the Council of Science Editors, available in [www.councilscienceeditors.org/services/draft\\_approved.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

The articles can be written in Portuguese or in English.

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

Authors have to disclose financial conflicts of interest.

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

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

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

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

#### Instructions to authors

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

**All manuscripts must be sent by e-mail to [arp@spreumatologia.pt](mailto:arp@spreumatologia.pt).** In addition they can also be sent to:

Editor  
Acta Reumatológica Portuguesa

*(for 2009-2010):*

**to the permanent address:**

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

**or to:**

Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas  
Hospital de Santa Maria  
Av. Prof. Egas Moniz  
1600-190 Lisboa  
E-mail: [arp@spreumatologia.pt](mailto:arp@spreumatologia.pt)

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

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

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

Manuscripts should be organized as explained below:

#### Page 1

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

#### Page 2

- a) Title (without authors)
- b) Abstract

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

- c) Keywords

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

#### Page 3 and following pages

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

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

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

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

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

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

Authors are responsible for the accuracy of the references.

#### Examples:

– *Journal article*

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

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

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

– *Chapter in Book*

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

Ex: Stewart 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 TIF, in alternative three copies of each figure should be send. Figures should be professional drawn and photographed. Photographs should be 10x15 cm and on the back should be labelled with the number, article title, first author name, and have top indicated.

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

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

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

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

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

**Letter draft:**

Send with manuscript to The Editor:

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

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

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

**All authors must sign.**

Name (capitals): \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_