

Trimestral — Junho 1986



ACTA

REUMATOLÓGICA
PORTUGUESA

Vol. XI

2

Sociedade
Portuguesa de
Reumatologia

Construa o MOVIMENTO



Indocid[®]
(Indometacina, MSD)

SUPOSITÓRIOS

MSD
MERCK
SHARP &
DOHME

30 supositórios 100 mg
P.V.P. 3.455\$00
S.M.S. 691\$00



ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA

(TRIMESTRAL)

Volume XI — Tomo 2

1986 — Junho

N.º 39

Sumário

EDITORIAL

- *Células natural Killer, interleucinas e doenças reumáticas auto-ímmunes*
Viana Queiroz 67

ARTIGOS ORIGINAIS

- *Fisiopatologia de la osteoporosis primitiva*
H. Rico Lenza 71
- *Artrite psoriática*
A. Lopes Vaz, Albino Teixeira, Domingos Araújo, Carlos Resende, J. Vaz Saleiro e J. Mesquita Guimarães 83
- *Estudo radiológico e por cintigrafia quantificada das articulações sacroiliacas e das entesis calcaneanas nas espondilartrites seronegativas*
A. Aroso Dias, A. Guedes, A. Lopes Vaz e Isolett Amaral 86
- *Avaliação crítica dos métodos de medição da dor nas doenças reumáticas*
A. Albino Teixeira, Domingos Araújo, A. Lopes Vaz 91

TEMAS INTERDISCIPLINARES

- *Manifestações oculares dos reumatismos inflamatórios*
Palmares, J. Vieira, J.C. Araújo D., Almeida, M. e Lopes-Vaz, A. 94

CASOS CLÍNICOS

- *Erythema nodosum and brucelar spondylodiscitis*
José A. Melo-Gomes, J. Teixeira da Costa e Mário Viana-Queiroz 97
- *Fascelte difusa com eosinofilia*
J.A. Melo Gomes, A. Silva Graça, Artur Costa e Silva, M. Mesquitela, J. Pereira da Silva e M. Viana Queiroz 101
- *Poliarterite nodosa cutânea*
A.C. Alves de Matos, J.M. Espírito Santo, e M. Viana de Queiroz 111

TEMAS DE INTERNATO

- *Ossificação*
Jaime C. Branco, José A. Pereira da Silva 117

Registo: Inscrita na Direcção-Geral da Comunicação Social com o n.º 101897.

EDIÇÃO E PROPRIEDADE: Sociedade Portuguesa de Reumatologia (Liga Portuguesa contra o Reumatismo)

REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO: Sociedade Portuguesa de Reumatologia — Rua de D. Estefânia, 187-189 — 1000 Lisboa — Telef. 57 23 26 - 4 07 64

COMPOSIÇÃO E IMPRESSÃO: Editorial Império, Lda. — Rua do Salitre, 155-1.º — 1296 Lisboa Codex — Telef. 57 31 73/57 34 74

Sommaire

EDITORIAL	
— Les cellules natural Killer. Les interleukines et les maladies reumatique auto-immunes <i>M. Viana Queiroz</i>	67
MÉMOIRES ORIGINAUX	
— Fisiopatologie de l'ostéoporose primaire <i>H. Rico Lenza</i>	71
— Arthrite psoriasique. Une Étude morphologique et par immunofluorescence de la membrane synoviale du genou <i>A. Lopes Vaz, Albino Teixeira, Domingos Araújo, Carlos Resende, J. Vaz Saleiro and J. Mesquita Guimarães</i>	83
— L'étude radiologique et par cintigraphie quantifiée des articulations sacro-iliaques et des entheses calcanéennes dans les spondyloarthropathies séronégatives <i>A. Aroso Dias, A. Guedes, A. Lopes Vaz and Isolett Amaral</i>	86
— Une évaluation critique des méthodes de mensuration de la douleur dans les maladies rhumatismales <i>A. Albino Teixeira, Domingos Araújo, A. Lopes Vaz</i>	91
THEMES INTERDISCIPLINAIRES	
— Les manifestations oculaires des rhumatismes inflammatoires <i>Palmares, J. Vieira, J.C., Araújo D., Almeida and A. Lopes-Vaz</i>	94
FAITS CLINIQUES	
— L'érythème noueux associé à une spondylodiscite brucellième <i>José A. Melo-Gomes, J. Teixeira da Costa and Mário Viana-Queiroz</i>	97
— La fasciite diffuse avec éosinophilie <i>J.A. Melo Gomes, A. Silva Graça, Artur Costa e Silva, M. Mesquitela, J. Pereira da Silva and M. Viana Queiroz</i>	101
— A propos de deux cas de paratuberculose cutanée <i>A.C. Alves de Matos, J.M. Espírito Santo and M. Viana de Queiroz</i>	111
THEMES DE L'INTERNAT	
— Ossification <i>Jaime C. Branco, José A. Pereira da Silva</i>	117

Contents

FOREWORDS	
— Natural killer cells interleukines and autoimmune rheumatic diseases <i>M. Viana Queiroz</i>	67
ORIGINAL PAPERS	
— Physiopathology of primary osteoporosis <i>H. Rico Lenza</i>	71
— Psoriatic arthritis. A morphologic and immunofluorescence study of the knee synovial membrane <i>A. Lopes Vaz, Albino Teixeira, Domingos Araújo, Carlos Resende, J. Vaz Saleiro and J. Mesquita Guimarães</i>	83
— Radiologic and scintigraphic study of sacro-iliac and calcaneal entheses in seronegative spondyloarthropathies <i>A. Aroso Dias, A. Guedes, A. Lopes Vaz and Isolett Amaral</i>	86
— A critical evaluation of the methods of pain quantification in the rheumatic diseases <i>A. Albino Teixeira, Domingos Araújo, A. Lopes Vaz</i>	91
INTERDISCIPLINARY THEMES	
— Ocular manifestations of inflammatory rheumatic diseases <i>Palmares, J. Vieira, J.C., Araújo D., Almeida and A. Lopes-Vaz</i>	94
CASE REPORTS	
— Erythema nodosum and brucellar spondylodiscitis <i>José A. Melo-Gomes, J. Teixeira da Costa and Mário Viana-Queiroz</i>	97
— Diffuse fasciitis with eosinophilia <i>J.A. Melo Gomes, A. Silva Graça, Artur Costa e Silva, M. Mesquitela, J. Pereira da Silva and M. Viana Queiroz</i>	101
— Cutaneous poliarteritis. About two cases <i>A. C. Alves de Matos, J. M. Espírito Santo and M. Viana de Queiroz</i>	111
INTERNSHIP THEMES	
— Ossification <i>Jaime C. Branco, José A. Pereira da Silva</i>	117

FICHA TÉCNICA:

DIRECTOR: Doutor M. Viana Queiroz. REDACTOR-CHEFE: Dr. Robert Pereira Martins.

REDACTORES: Drs. Adriano Neto, A. C. Alves de Matos, António Vilar, Aurora Marques, C. Miranda Rosa, Jaime C. Branco, João Ramos, J.F. Ribeiro da Silva, J. Espírito Santo, J. Canas da Silva, J. A. Melo Gomes, J. Teixeira da Costa, M.^ª Cristina Catita e Mário Bexiga. REDACTOR CORRESPONDENTE EM FRANÇA: Dr. João Rego (Toulouse).

CONSELHO CIENTÍFICO: O Conselho Científico da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

DISTRIBUIÇÃO: Aos membros da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e, sempre que possível, a Instituições Médicas, de Reumatologia ou não, nacionais e estrangeiras (Ligas, Faculdades, Centros Científicos, Sociedades Médicas, Hospitais e Serviços), Revistas e Jornais Médicos e a outras instituições Culturais).

PUBLICAÇÃO: Trimestral (Março, Junho, Setembro e Dezembro). Faz e solicita a permuta. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA: *Acta Reuma. Port.*, volume (tomo): pág.-pág., ano.

Assinatura anual (1 volume 4 tomos): Portugal 800\$00; Espanha 1.200 Pst; Resto do Mundo, US\$20.

Número avulso: 280\$00; US\$5.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO:

- A Redacção aceita trabalhos clínicos ou de investigação da especialidade ou a ela ligados. Reserva-se o direito de só aceitar artigos ainda inéditos.
- Os artigos publicados e os textos das comunicações apresentadas em sessões científicas da Sociedade, ou por ela organizadas, são propriedade da «Acta», reservando-se a Redacção o direito de autorizar a sua inserção total ou parcial, noutra publicação.
- A doutrina dos artigos publicados é da exclusiva responsabilidade dos autores.
- Os artigos devem ser redigidos em português, e sempre que possível também em francês, inglês ou espanhol, dactilografados a dois espaços, numa só face do papel, com margens largas e em duplicado.
- Referenciados com o título em português, francês e inglês, (e facultativamente em espanhol ou alemão), nome do(s) autor(es) e seus títulos académicos e profissionais; instruções onde foi executado ou a que pertence o autor e respectivo director; localidade e país.
- O texto deve ser precedido de um resumo sucinto, curto mas suficientemente esclarecedor, em português, francês e inglês (facultativamente, em espanhol e/ou alemão).
- Cada artigo tem direito até cinco gravuras; além deste número a Redacção reserva-se o direito de as debitar pelo custo. As fotografias devem ter nitidez suficiente para dar reprodução e os gráficos e desenhos a tinta preta e em papel branco ou vegetal; em folhas separadas, anotadas no verso, a respectiva legenda, dactilografada, e a ordem numérica.
- As referências bibliográficas, conforme o index medicus: apelido (maiúsculas), nome e pronomo do(s) autor(es); título; nome da publicação ou editor; localidade; volume; página; ano. Deve observar-se a ordem alfabética do último nome do autor (ou do 1.º autor).
- Cada autor tem direito a 25 separatas. Para além deste número, serão debitadas pelo preço de custo, se forem requisitadas com a devida antecedência.
- É da competência e responsabilidade da Redacção, a revisão das provas.

EDITORIAL

CÉLULAS NATURAL KILLER, INTERLEUCINAS E DOENÇAS REUMÁTICAS AUTO-IMUNES

As doenças difusas do tecido conjuntivo podem conceituar-se modernamente como um conjunto de entidades clínicas apresentando em comum uma desregulação do sistema imunitário. Esta desregulação da resposta imune varia de doença para doença, e o seu conhecimento poderá contribuir para compreender melhor a sua patogenia e para estabelecer uma terapêutica mais correcta das conectivites.

Nos últimos anos a investigação destas doenças centrou-se muito em torno dos circuitos reguladores das células T, sobretudo após a introdução na experimentação clínica dos anticorpos monoclonais. Depois de terem verificado que as doenças auto-imunes apresentam quer uma diminuição da função T supressora, quer uma exaltação da função T auxiliadora, de que o melhor exemplo talvez seja a relação entre as células OKT4 e a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), os diferentes grupos de investigação têm-se voltado mais nos últimos anos para o estudo das células natural Killer (NK) e das interleucinas.

As células NK são volumosos linfocitos granulados, funcional e fenotipicamente diferentes das outras células mononucleadas (linfocitos B e T, monocitos e macrófagos).

Estas células possuem a capacidade de lisar espontaneamente, isto é, sem ajuda de anticorpo, as células tumorais e as células infectadas por vírus, sem que estas células alvo tenham sido previamente sensibilizadas. Desempenham, assim, um papel decisivo na protecção do hospedeiro contra infecções e neoplasias. Efectivamente, as células NK e outras células efectoras tais como os neutrófilos e os macrófagos têm capacidade de responder imediatamente aquando da reacção do organismo contra células tumorais e células infectadas por microrganismos até se gerar uma resposta imune mais potente e mais específica.

As células NK actuam, também, regulando a produção de anticorpos.

As células NK estão sujeitas à acção de vários factores que podem alimentar ou diminuir a sua acção citotóxica. A sua actividade é aumentada pelos interferões α e β , pela interleucina 2 e pela β endorfina. Adicionalmente alguns agentes terapêuticos como os retinóides são susceptíveis de incrementar a sua actividade "in vivo". Contrariamente, as prostaglandinas sintetizadas por algumas células tumorais, têm um papel supressor das células NK nos doentes cancerosos.

Todas as acções das células NK podem ter implicação na génese de algumas doenças reumáticas auto-imunes, como na artrite reumatóide (A.R.) e no lupus eritematoso sistémico (L.E.S.). Assim, por exemplo, um trabalho relativamente recente incriminando um parvovírus na etiologia da A.R., pode explicar melhor a susceptibilidade destes doentes a este vírus mercê da diminuição das defesas do hospedeiro por carência de células NK. Muitas doenças reumáticas auto-imunes como a A.R., o L.E.S., a esclerose sistémica (E.S.) e a síndrome de Sjogren (S.S.), apresentam uma diminuição do número e/ou da função das células NK.

A diminuição da função das células NK nas doenças auto-imunes parece ser multifactorial, perfilando-se como susceptíveis de serem importantes, uma diminuição do número destas células, o aumento da sua sequestração nos tecidos, a existência de células NK imaturas, a presença de anticorpos linfocitotóxicos anti-células NK, uma deficiência da interleucina 2, uma prolongada exposição ao interferão, a diminuição do factor citotóxico das células NK, etc. A disfunção das células NK pode ser, também, induzido por factores exógenos como os corticosteróides; os antimetabolitos e as prostaglandinas.

No caso particular da A.R. a maioria dos Autores considera não haver alteração do número e da função das células NK no soro. Todavia, no líquido sinovial das articulações reumatóides há à volta de 35% de células NK ou de células "NK-like", as quais poderão traduzir a resposta do hospedeiro a um antigénio viral ou, alternativamente, uma resposta secundária não específica que pode contribuir para a destruição da cartilagem articular.

As interleucinas são moléculas produzidas por células imunocompetentes que agindo sobre outras células do sistema imunitário estabelecem uma comunicação entre os diferentes elementos deste sistema.

A interleucina 1 (IL1) anteriormente designada por L.A.F. (Lymphocyte activating factor), é uma glicoproteína de peso moléculas compreendido entre 12.000 e 18.000 daltons produzida pelos macrófagos, os queratinócitos, os sinoviócitos e outras células sendo a sua produção pelos macrófagos estimulada pelo interferão.

As suas principais acções biológicas são a indução de febre e de neutrofilia, a estimulação da produção de proteínas de fase aguda pelo fígado aquando de infecção, inflamação e outras agressões e actuando conjuntamente com o antigénio constitui um potente estímulo para a produção de interleucina 2.

Nas doenças reumáticas a IL1 tem sido implicada na inflamação, na imunoreactividade e na destruição articular em doentes com A.R. e outras artropatias inflamatórias crónicas.

Efectivamente, a IL1 que está aumentada na A.R. promove a destruição articular agindo sobre os sinoviócitos reumatóides e estimulando a produção da prostaglandina E2, de colagenase, de um activador do plasminogénio e de diversas proteases parecendo, também, ser capaz de aumentar a síntese de colagénio e de fibronectina pelas células sinoviais. Sobre a cartilagem activando os condrócitos leva-os a produzir um activador do plasminogénio, prostaglandinas, colagenase e proteoglicanases e outras proteases favorecedoras de destruição cartilágnea mas, também, colagénio e glicosaminoglicanos susceptíveis de reparar a cartilagem. A IL1 tem, ainda, uma acção sobre as células ósseas estimulando por um lado a reabsorção óssea pelos osteoclastos e, por outro lado, a síntese do colagénio e dos proteoglicanos pelos osteoblastos. Parece, também, modular a produção de osteocalcina.

A IL1 pela sua acção estimulante directa sobre as células sinoviais, os condrócitos e as células ósseas, favorece a degradação da cartilagem e a reabsorção óssea. Todavia, como tem uma acção estimuladora da síntese do colagénio e dos glicosaminoglicanos pelas células sinoviais, cartilágneas e ósseas, parece não contribuir somente para a destruição articular, mas ter antes um papel regulador do "turn-over" do tecido conjuntivo.

Dada a sua acção sobre a síntese hepática da proteína amilóide A, é possível que a IL1 tenha um papel patogénico na génese da amiloidose.

Na esclerose sistémica esta monocina parece ser particularmente importante regulando a produção de colagénio e de glicosaminoglicanos pelos fibroblastos.

A interleucina 2 (IL2) anteriormente designada por T.C.G.F. (T Cell Growth Factor) é, também, uma glicoproteína de 13.000 daltons de peso molecular.

É produzida principal, mas não exclusivamente, pelas células OKT4 após a estimulação destas células pela IL1 e por antigénio ou mitogénio.

A IL2 desempenha um papel importante na regulação da resposta imune estimulando a actividade das células B, das células T, em particular das células OKT8, e das células NK.

Diversos trabalhos demonstraram uma produção insuficiente de IL2 no L.E.S., na A.R., nas Síndromas de Sjogren e de Scharp e na polimiosite. Na esclerose sistémica a IL2 está normal ou aumentada.

A causa da diminuição da IL2 é controversa. Alguns Autores pensam que esta anomalia se deve a um defeito intrínseco das células T, enquanto outros pensam que ela é devida a uma desregulação mais complexa do sistema imunitário.

O facto da injeção da IL2 em ratinhos atímicos levar a uma reconstituição quase completa do sistema imunitário, tem levado alguns Autores a utilizar a IL2 no tratamento das conectivites, do cancro e da S.I.D.A.

ARTIGOS ORIGINAIS

SECTOR DE OSTEOPATÍAS
DEL HOSPITAL CLÍNICO DE SAN CARLOS
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
28040 MADRID — ESPAÑA

FISIOPATOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS PRIMITIVA**

H. RICO LENZA*

INTRODUCCION

Hace ahora 50 años, cuando Chiewitz y Hevesy (1) descubrieron la capacidad del hueso para captar Estroncio radioactivo, que no solo se inicia la gammagrafía isotópica como técnica para el estudio del esqueleto, sino que se destierra el concepto de que el hueso es un sistema orgánico metabólicamente inactivo. A partir de entonces comienza una época de investigación ósea que, en estos últimos años, podemos decir que es desbordante. Surgen así, en gran parte ayudados por el estudio hormonal gracias al RIA y por la de la histomorfometría, gran número de trabajos sobre distintos aspectos de la patología ósea, y se profundiza más en el estudio de la osteoporosis.

Hoy la osteoporosis se reconoce como la enfermedad que más afecta a la especie humana (2, 3) y que conlleva unos tremendos costes (4), principalmente derivados de sus complicaciones, las fracturas óseas, las que Wallace (5) denominó como una epidemia ortopédica. Lindsay et al. (6), uno de los grupos más importantes de estudio de la osteoporosis en USA, indicaban en el Symposium sobre Osteoporosis celebrado en Copenhague en 1984, que en 1970 había habido 197.000 fracturas de cuello de fémur en USA por causa de la osteoporosis, con un coste aproximado de medio billón de dólares USA; en 1980 las fracturas fueron 267.000 y el coste 1.2 billones de dólares, y las previsiones para el año 2000, teniendo en cuenta la mayor supervivencia de la población, daban unas cifras de 500.000 fracturas y un coste aproximado entre 5 a 10 billones de dólares, coste superponible al de otras naciones como Francia donde se calcula el coste de las fracturas de cadera en 1.350.000.000 de francos franceses, en el Reino Unido es superior a los 200 millones de libras al año y en Italia se centra entre 80 a 140 billones de liras/año (7). Todo esto nos demuestra la importancia de la enfermedad y nos obliga a una toma de conciencia hacia ella, para intentar paliar, en lo posible, las tremendas consecuencias socio-

(*) Jefe del Sector de Osteopatías.

(**) Lição proferida no 3.º curso de Reumatologia para Pós-Graduados do Núcleo de Reumatologia do H.S. Maria, Lisboa, Novembro de 1985.

economicas que conlleva, incluso para administraciones tan pudientes como la americana. Si a estos gastos anadimos los ocasionados por otras fracturas (Colles, humero y vertebrales), todavia es mas alucinante el perjuicio de la enfermedad. Por ello es necesario la consideracion de estos aspectos dentro de la enfermedad, en grand parte desconocidos por la clase biomedica y nos obliga a desarrollar programas de educacion a medicos y poblacion, para que sepan aquellos diagnosticarla adecuadamente y todos hacer uso de las medias profilacticas necesarias para paliar, en lo posible, este tremendo problema que tienen todas las administraciones y la sanidad en particular.

Pero no solamente la osteoporosis es la enfermedad de mas indice de morbilidad, tambien ocasiona una alta tasa de mortalidad, la que segun varios autores es tremendamente importante. Weis et al. (8), estudian la tasa de mortalidad en 168 mujeres con fractura de cadera y en 217 con fractura de Colles; mientras que la tasa de mortalidad en estas era la misma que en la poblacion normal de similar edad, la de aquellas se cuadruplicaba. Jensen y Tandevold (9), en un trabajo considerado en estos aspectos como clasico, a pesar de su juventud, ven como en 1592 casos de fractura de cadera la mortalidad hospitalaria fue del 8,6%, y que se iba aumentando hasta un 21,5% a los 6 meses de haber padecido la fractura despues de un tratamiento correcto de la misma. Esta tasa de mortalidad diferia significativamente de la observada en mujeres de similar edad normales y se mantenia mas elevada, incluso a los 7 anos de haber padecido la fractura. Mas alarmante puede ser la sentencia del Colegio Americano de Obstetras y Ginecologos (10), que senalan que el 20% de las mujeres con fractura de cadera por osteoporosis muere en los 3 meses siguientes a la misma por complicaciones propias de la fractura.

No solo es, como acabamos de ver, la osteoporosis la enfermedad de mas alta tasa de morbilidad, sino que tambien lo es de mortalidad, por ello una vez mas es necesario recalcar la importancia de una toma de conciencia, de la necesidad de desarrollar medidas sanitaria para evitar el problema que conlleva, medidas como ya dijimos hacia la poblacion en sentido educativo, pero tambien medidas hacia la clase medica para concienciarlos de la enfermedad, de que hay que hacer su diagnostico, de que tenemos que colaborar al desarrollo de las campana de prevencion, obviamente exigiendo a la administracion que, por su imperante responsabilidad, ponga a nuestro alcance los medios necesarios para ello.

OSTEOPENIA FISIOLÓGICA Y OSTEOPOROSIS COMO PATOLOGÍA

Una vez senalada la trascendencia de la osteoporosis como enfermedad, tendremos que indicar como se llega a ella, y lo que es la enfermedad en si misma.

Bajo un punto de vista fisiologico el individuo, en su evolucion, tiene un modelamiento de su hueso con el que adquiere el maximo desarrollo de su esqueleto, lo que generalmente finaliza a los 20 anos; a partir de entonces se inicia un proceso, el denominado remodelamiento oseó (11), que conlleva a una perdida fisiologica de masa oseá, la osteopenia fisiologica; y la osteoporosis difiere de la misma en que es una acentuacion de ella, con una mas acusada perdida de hueso, que es lo que va a dar lugar a la fragilidad del mismo y a la posibilidad de existencia de fracturas, como antes hemos comentado. Asi podemos definir a la osteoporosis como una mas acusada perdida de hueso de la habida fisiologicamente, y que conlleva un riesgo para la salud, la fractura oseá.

Es obvio que una mas acusada perdida de hueso, que lleve a la osteoporosis, solo puede realizarse por una acentuacion de la misma, causa esta, como ya hemos comentado, que define a la enfermedad. Parece logico en consecuencia analizar como es el proceso de remodelamiento fisiologico del hueso, para despues observar como, por sus desviaciones, se cae en la osteoporosis como patologia. El remodelamiento oseó ha sido muy bien explicado por Parfitt (11), consta este de una secuencia en 6 etapas, que dan lugar a un proceso inicial de resorcion oseá que se sigue de la formacion; en un principio una zona de hueso inactiva, por un estimulo determinado (sistemico o local, hormonal o humoral) sufre una activacion de los osteoclastos adyacentes a su superficie que profundizan dando lugar a una laguna de resorcion, las lagunas de Howship, fase esta que se denomina de resorcion; finalizada esta hay una de inversion del estimulo donde los osteoclastos se vuelven quiescentes y se inicia la activacion osteoblastica, estos generan hueso nuevo que intenta rellenar la laguna de resorcion hecha por los osteoclastos, para finalizar en una fase de reposo, o inactiva del principio del remodelamiento, con lo que finaliza el mismo, hasta que nuevos estimulos, dependientes de las necesidades organicas, lo ponen nuevamente

UM SIGNIFICATIVO AVANÇO NA TERAPÊUTICA ANTI-REUMÁTICA

- ANTI-INFLAMATÓRIO
- RELAXANTE MUSCULAR
- ANALGÉSICO



Latesil[®]

CREME

Comprovado no
INSTITUTO PORTUGUÊS DE REUMATOLOGIA

Composição:

100 g de creme contém:

Ácido Flufenâmico 3 g
Salicilato de Dietilamina 10 g
Nopoxamina 1 g

Apresentação:

Bisnagas com 100 g
PVP 1053\$00
SMS/ADSE 526\$50

 **KALICHEMIE**

Representante: Quimifar, Lda.
Av. Estados Unidos da América, 51-D
Tel. 80 33 31 / 1700 LISBOA

Gastrozepina[®] 50

Antimuscarínico
Gastro-selectivo

Pirenzepina

Na
Clínica
Reumatológica

A agressividade gástrica dos anti-inflamatórios não esteróides poderá, por mecanismos diversos, expor a mucosa gástrica à acção lesiva destes fármacos e à corrosão provocada pelo ácido clorídrico e pepsina.

GASTROZEPINA controla as queixas dispépticas, com eficácia e boa tolerância, dos doentes submetidos a terapêuticas anti-inflamatórias prolongadas.

Bibliografia:

M. VIANA QUEIRÓS – Anti-inflamatórios e mucosa gástrica
O Médico n.º 1540 – Ano 30, Vol. 98, 5.3.81

ADJAN, M.: Investigations on the improvement of gastric tolerance of non-steroid antiphlogistic agents. Results using pirenzepin
Therapiewoche 29, 5931-5932 (1979)

BACH, G.L.: Use of pirenzepine in the elimination of gastro-intestinal side-effects produced by antiphlogistic agents.
Therapiewoche 30, 5960-5967 (1980)

Apresentação: Embalagem com 60 comprimidos a 50 mg – P.V.P. 2.120\$00

**Medicamento Comparticipado
a 50%**

(Decreto-Lei n.º 68/84)

Preparado por Unifarma,
sob licença de

**Boehringer
Ingelheim**



Serviços de Informação Médica:

Av. António A. de Aguiar, 104-1.º – 1000 Lisboa
R. Fonseca Cardoso, 20-1.º – 4000 Porto

en marcha. Esta secuencia puede observarse histologicamente, y hoy se denomina "cutting conne" a la zona inicial de la resorcion u osteoclastica, que seguida de la osteoblastica "closing conne" formara la pared traecular o MWT (de Mean Wall Thicknes de los anglosajones), tambien denominado paquete de formacion oseoblastica. Muy recientemente Eriksen et al. (12) estudian esta secuencia dinamica y senalan que en un periodo de 200 dias, de los cuales 50 son de actividad resortora, se completa el ciclo fisiologico del remodelamiento. Los mismos autores (13) anaden un nuevo concepto en cuanto a la resorcion se refiere, dado que observan que si bien los osteoclastos inician la misa, esta se sigue de una ocasionada por unas celulas mononucleares y finaliza por otras, aun no bien definidas, que denominan, por su similitud, celulas pre-osteoblasticas-like. De esta forma, en el complejo mecanismo de la resorcion osea hay 3 posibles estirpes celulares y cada una de ellas con un fase de actividad. Mas recientemente todavia, estudios realizados por el mismo grupo (14), no indican que fisiologicamente la profundidad de la resorcion oseoclastica no cambia con la edad, que la de las celulas mononucleares disminuye significativamente ($p < 0,001$) con la edad y que tambien lo hace la pre-osteoblastica-like ($p < 0,05$) y que en las mujeres la profundida de la laguna de resorcion es mayor que en los hombres y que se acentua pasada la menopausia. Esto ya nos hace comprender, en cierto sentido, el porque las mujeres padecen mas de osteoporosis que los hombres.

En cuanto a la formacion osea se refiere, esta tambien disminuye con la edad, circunstancia puesta en evidencia por Lips et al. (15) al comprobar una menor anchura del MWT con la edad y observar, tambien como en las mujeres, esta es menor que en los hombres. De esta forma con la edad vemos que hay una menor formacion osea, que la resorcion de las celulas mononucleares y preosteoblasticas-like disminuye, mientras que no cambia la osteoclastica, lo que se traduce en un aumento neto de la resorcion osea, que conlleva a la perdida fisiologica del hueso. Es logico presumir que a la osteoporosis solo puede llegarse por un desequilibrio en este proceso fisiologico, ya sea derivado de una mayor resorcion, una menor formacion, o de ambos. Esto nos lleva a comentar que ocurre en la osteoporosis bajo el punto de vista del remodelamiento.

Hace anos, en 1979 la osteoporosis se definia como una enfermedad heterogenea y multifactorial (16-18) y se veia a la misma como una entidad clinica caracterizada en un 50% por una normalidad histomorfometrica de los paramentos del remodelamiento, en un 25% por disminuido remodelamiento y en el otro 25% por un aumento del mismo, lo que parece paradójico y dificil de comprender. Esta concepcion estaba derivada de los hallazgos histologicos, y de los estudios bioquimicos y hormonales que hasta entonces se habian encontrado. Kruse y Kuhlencordt (19) encuentran tambien este tipo de cambios histologicos en la osteoporosis, pero observan que siempre, aunque haya una menor formacion osea, coexiste una mayor resorcion. Parfitt (20) mas recientemente, en un analisis de las diferencias entre modelamiento y remodelamiento, da un punto de apoyo para la comprension adecuada de estos cambios, asi el modelamiento es continuo, comprende la totalidad de la economia y esta sujeto a influencias sistemicas, mientras que el remodelamiento es ciclico, comprende solamente el 20% de la economia esqueletica y esta regido, prioritariamente, por estímulos locales, de esta forma se puede comprender como, en el momento de la realizacion de la biopsia, la zona en estudio puede estar en remodelamiento, en reposo, o en otra fase de actividad, lo que justifica que los hallazgos sean heterogeneos, circunstancia esta reconocida por los mas prestigiosos estudios de la histomorfometria, como son Meunier (21), Melsen y Mosekilde (22) y Jaworski (23), senalando recientemente Elias et al. (24), la no existencia de tal heterogeneidad.

Que ocurre histologicamente hablando en la osteoporosis?

Si tomamos como base los mas recientes trabajos podemos ver como Nordin (25), en 1983, veia, cuando comparaba a mujeres normales premenopausicas con postmenopausicas, que en estas el volumen trabecular oseo (VTO), cuantificado por histomorfometria, era significativamente menor, no habia cambios en la formacion de hueso y aumentaba, tambien significativamente, la resorcion osea. Cuando comparaba a postmenopausicas normales con osteoporoticas, el VTO era menor en estas, no cambiaba la formacion osea y aumentaba significativamente la resorcion; resultados similares los encontraba en varones. Un ano despues, en 1984 (26), senala la existencia de una mayor formacion osea con una mas acusada resorcion, y tambien en ese

ano, el grupo de Meunier de Lyon (27), uno los mas prestigiosos en el estudio de la histomorfometria del hueso, senalan los mismos hallazgos que Nordin y cols. (26). Todo ello justifica que por una mayor resorcion osea se pierda mas hueso y se produzca la osteoporosis. Tambien Keshawarz y Recker (28), en ese mismo ano, observan una menor formacion osea y una mayor resorcion.

Si valoramos lo que ocurre con la cinetica del calcio radioactivo que, aunque de una forma compleja, valora el turnover esqueletico, podemos ver, segun senala Wallach (29), el que revisa los para el mas fiables trabajos al respecto, como la aposicion de calcio, indicativa de formacion de hueso, es normal en la osteoporosis, lo que quiere decir que si hay perdida de hueso, esta tiene que ser, de forma obligada, derivada de una mayor resorcion osea.

Otra forma de interpretacion de como es la perdida de masa osea en la osteoporosis, es la valoracion de los estudios bioquimicos y sus desviaciones. Si tomamos como ejemplo lo que ocurre con la hidroxiprolina, considerada como el mejor marcador biologico de resorcion osea (30), podemos ver como ya Nordin hace anos (31) indicaba que estaba aumentada, circunstancia que sigue senalando repetidas veces (25, 26), lo mismo dicen otros autores, pero siempre refiriendose a la hidroxiprolina en indice con la creatinina (OHP/Cr) y analizada en la orina recogida en ayunas, no a la hidroxiprolina de la orina de 24 horas. Esto mismo pudimos comprobar nosotros (32) en un estudio sobre cambios bioquimicos en la osteoporosis, y en otro (33) sobre diferencias entre postmenopausicas normales y osteoporoticas, en las que teniamos en consideracion el tiempo de la menopausia y el peso de las estudiadas, dada la influencia de ambos factores en el desarrollo de la osteoporosis; nuestros resultados demostraron que no se observaba ningun cambio hormonal, pero si que habia, tanto en las osteoporoticas con menos de 10 anos de menopausia, como en las de mas de 10 anos, una mayor y significativa eliminacion urinaria de OHP/Cr.

Un nuevo marcador biologico, la BGP, de Bone Gla Protein, tambien denominada osteocalcina, puede ser un fiel reflejo de lo que acontece en el remodelamiento oseo en la osteoporosis. Asi, trabajos desarrollados en la Clinica Mayo, para dilucidar cual es el mecanismo patogenico de la osteoporosis, les llevaron a cuantificar la BGP y la hidroxiprolina (34); al observar una estrecha correlacion entre ambas, llegan a la conclusion de que el mecanismo de la enfermedad es una aumentada resorcion y que no puede mantenerse el criterio de que una menor formacion osea, sea el factor prioritario que conlleva a la osteoporosis.

Es evidente que, por lo anteriormente comentado, tanto bajo el punto de vista histologico, como por los estudios del calcio cinetico, como por los datos bioquimicos, a la osteoporosis solo se llega por una mayor resorcion osea, y esto es lo que conlleva a la predisposicion a las fracturas, lo que le da a la enfermedad su extraordinaria importancia en morbilidad y mortalidad.

LA ENDOCRINOLOGIA DE LA OSTEOPENIA FISIOLÓGICA

Bajo el punto de vista endocrinologico como se regula la masa osea fisiologicamente, y como, consecuentemente, por las desviaciones hormonales se puede llegar a la osteoporosis. Las denominadas hormonas calciotropas, parathormona, calcitonina y vitamina D, juegan un importantísimo papel en el mantenimiento de la homeostasis calcica, gracias al cual, y por su accion a nivel oseo, renal y digestivo, el llamado pool de calcio se mantiene en limites normales, de esta forma el individuo no sufre una determinada patologia. Con la edad, y de forma fisiologica, disminuye la absorcion intestinal de calcio (35), y tambien, como magnificamente han demostrado Irelan y Fordtram (36), se pierde la acomodacion a la absorcion dependiente de la cantidad de calcio de la dieta; esto, obviamente, conlleva a una disminucion del calcio en el pool organico, el que debe ser mantenido para el normal fisiologismo del individuo. Esta disminucion de la absorcion de calcio es dependiente, como se ha demostrado repetidas veces, de la existencia, con la edad, de menores niveles sericos del metabolito de la vitamina D, el 1,25(OH)₂D₃, que es el mas importante en promover la absorcion intestinal de esta ion (37), ello hace que existe un balance negativo de ese pool de calcio y que, consecuentemente, el organismo reaccione para su compensacion, aun a traves de ocasionar un perjuicio, como es la perdida de masa osea. De esta manera, como se ha podido demostrar repetidas veces, con la edad aumenta la parathormona (38, 39), y mas significativamente en las mujeres que son las que con mas frecuencia padecen de osteoporosis (40), lo que ocasiona una mayor resorcion osea que se ve favorecida por una

paralela disminucion de la calcitonina (41), hormona antagonista a la parathormona, de esa forma, y bajo una concepuacion fisiologica, la disminuida absorcion intestinal de calcio que ocasionaria un balance negativo del mismo en el pool organico, se compensa con una mayor liberacion del calcio del hueso, a expensas de una mayor resorcion osea mediatizada por unos niveles mas altos de parathormona y mas disminuidos de calcitonina, con ello, aun ante una menor absorcion del calcio ingerido, la compensacion por mayor liberacion de calcio del hueso, equilibra el pool organico y el balance de calcio es normal.

Otras hormonas, independientemente de las calciotropas, pueden estar imbricadas en estos mecanismos. Si tomamos como ejemplo la osteoporosis postmenopausica, vemos que en ella el condicionamiento especial es la caida de las hormonas gonadales derivada del cese de la funcion ovarica. Los estrogenos se ha visto que potencian la sintesis del 1,25(OH)2D3 (42), lo que en cierto sentido puede, a su vez, justificar los menores niveles de este metabolito senalado en la menopausia (43), y por este mecanismo la menor absorcion de calcio en el intestino. Este puede ser un factor importante, dado que la principal sintesis del 1,25(OH)2D3 es dependiente de la parathormona (44) y esta, que aumenta con la edad, no ocasiona unos mayores niveles del metabolito de la vitamina D. Asi en la postmenopausia, donde mas frecuentemente acontece la osteoporosis, hay una menor absorcion intestinal de calcio, unos niveles disminuidos de vitamina D, unos mayores de parathormona, y unos menores de calcitonina, todo ello conlleva a una perdida fisiologica de hueso que compensa, con una mayor liberacion de calcio esquelético, como ya comentamos anteriormente, el balance negativo de calcio ocasionado por la menor absorcion intestinal del mismo. Parece obvio que en la osteoporosis, donde, como ya hemos visto existe una mas acusada perdida de masa osea, el mecanismo condicionante de la misma sea consecuencia de una desviacion, y por ello patologica, de estos cambios que, de una forma homeostatica, hace el organismo para el mantenimiento de un pool de calcio adecuado. Ello nos lleva a revisar que acontece con las hormonas calciotropas, y tambien con otras homonas, en la osteoporosis postmenopausica, como ejemplo de osteoporosis dado que es las mas frecuente.

LA ENDOCRINOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS

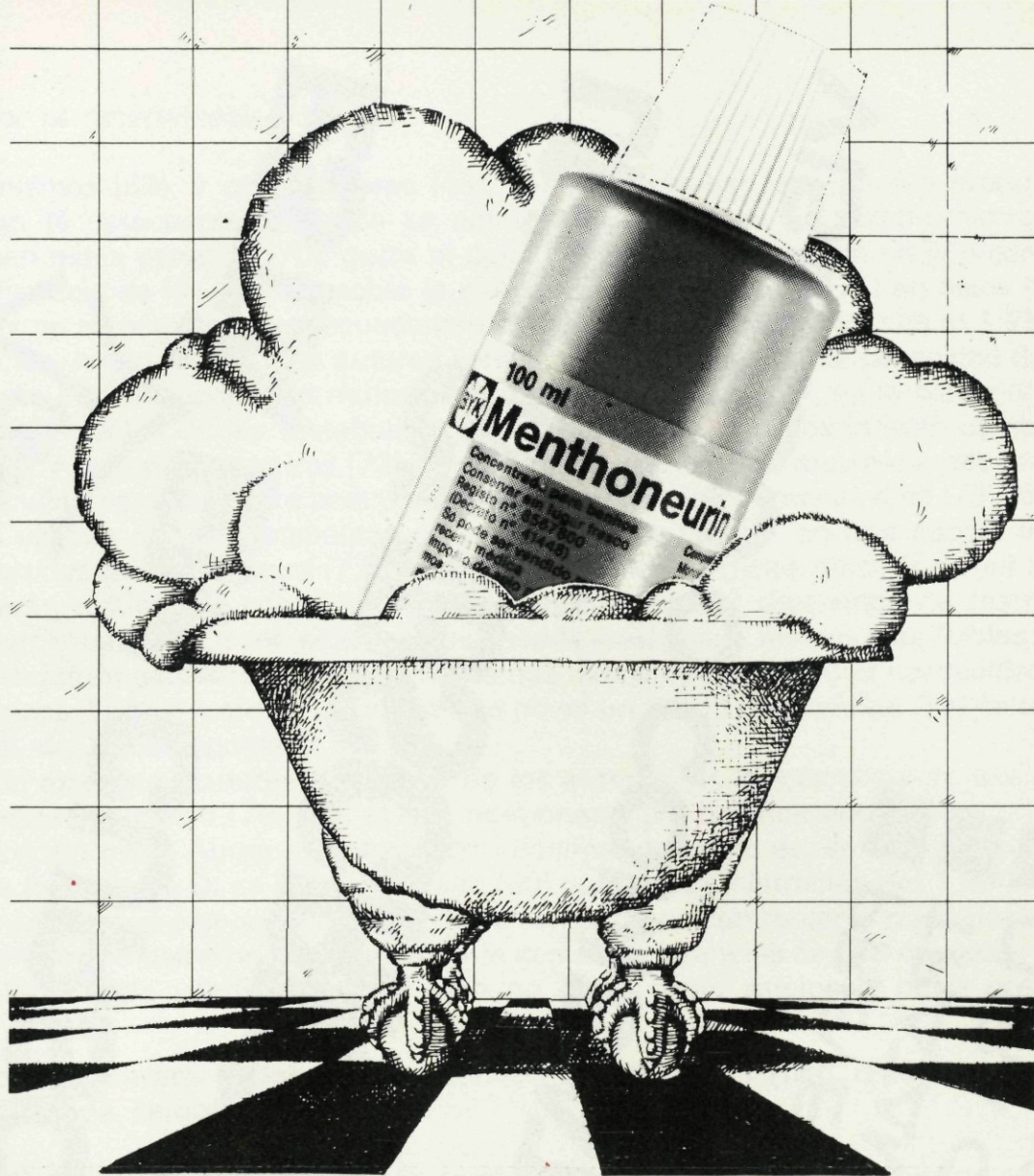
Si tomamos como punto de partida el mecanismo patofisiológico de la osteoporosis tipo I, o postmenopausica, de la Clínica Mayo (45), podemos ver que nos senalan que, en un principio, el factor desencadenante es la privacion estrogenica, circunstancia con la que no estamos de acuerdo, por cuanto significa que todas las mujeres, al hacerse postmenopausicas y tener menos estrogenos, tendrian que, obligatoriamente, ser osteoporoticas, y es bien sabido que no todas llegan a padecer la enfermedad. Conjuntamente a este deficit indican la existencia de uno de calcitonina, lo que es mas adecuado en razon a la existencia de amplias referencias bibliograficas (46-49); por ambos deficits, dada la accion de ambas hormonas como inhibidoras de la resorcion osea, ya sea directamente por la calcitonina (50) o indirectamente por los estrogenos (51), postulan los mencionados autores que hay un aumento del calcio serico, lo que conlleva a una disminucion de la parathormona, como asi encuentran en su forma biologicamente activa (la PTH-amino terminal); esto ocasionaria una deficiente sintesis del 1,25(OH)2D3 a nivel renal, lo que se traduciria en una menor absorcion intestinal de calcio, un balance negativo del mismo, y consecuente mayor resorcion osea, que compensadora, ocasionaria la osteoporosis. Es decir, un mecanismo patogenico que ocasiona una mayor resorcion osea, causa esta que, ya hemos visto, es lo que lleva a la osteoporosis; esto, a nuestro modo de ver, solo podemos explicarlo por el deficit de calcitonina, dado que si la vitamina D o sus metabolitos estan disminuidos y tambien la parathormona, ambas destructoras de hueso (52), es obvio que no son las que mediatizan la aumentada resorcion del mismo, lo que solo puede comprenderse por los menores niveles de calcitonina, circunstancia ya senalada por nosotros en 1981 (53), y un ano despues puesta en evidencia por los estudios de Taggart et al. (46) y de Zeseli et al. (47), y mas recientemente confirmada por unos magnificos estudios de Torring et al. (48), del Instituto Karolinska de Estocolma, que demuestra como, cuando se infunde calcio por un sistema de bomba que consigue unos niveles de calcio ionico altos, la respuesta secretora de calcitonina endogena es practicamente nula en mujeres postmenopausicas con osteoporosis, mientras que es normal en las no osteoporoticas; un deficit de calcitonina, como causa de la osteoporosis, han senalado recientemente en Espana Galan et al. (49), lo que avala nuestro planteamiento hecho en 1981 (53).

Podría decirse que los estrógenos, por su acción antiresortora ósea, podrían estar implicados en la osteoporosis, pero esto no puede ser así; los estrógenos no tienen receptores en el hueso (54), y, aunque in vivo inhiben la resorción ósea (55), in vitro no lo hacen (56), lo que justifica que in vivo su acción está mediada a través de algún mecanismo, y hoy es de general consideración que es a través de que ocasionan una mayor secreción endógena de calcitonina (57, 58), señalada hace años por Klotz et al. (59), y hoy ampliamente confirmada (60).

El mismo grupo de la Clínica Mayo que en 1984 postulaba un déficit de calcitonina, dentro del mecanismo etiopatogénico de la osteoporosis, más recientemente señalan lo contrario (61), basándose para ello en los estudios que hacen, valorando calcitonina total y monomérica, en mujeres normales y osteoporóticas, indicando que no hay diferencias en ambos grupos. Este trabajo, a pesar del prestigio de la Clínica Mayo, y de su publicación en el afamado *New England Journal of Medicine*, es, a nuestro modo de ver, una mala publicación que, de no ser bien analizada, puede conllevar a tremendos errores de interpretación, circunstancia que nosotros hemos criticado por considerarnos obligados (62). Los autores de la Clínica Mayo realizaron su estudio valorando la calcitonina basal y estimulada a los 10 minutos de una infusión de calcio intravenoso, al no haber diferencias significativas, ni para la calcitonina total ni para la monomérica, dicen que en la osteoporosis no existe un déficit de la hormona; aquí está su gran equivocación, en que solo estudian la respuesta secretora endógena de calcitonina, a un estímulo dado, en 10 minutos. El mismo trabajo de Zeseli et al. (47) ya señalaba similares hallazgos, pero observaba como posteriormente, pasados 30 minutos, había un acusado déficit de secreción de calcitonina en las osteoporóticas, que persistían con el calcio alto, mientras que no lo había en las normales, en las que además se normalizaba la calcemia por la mayor respuesta secretora de calcitonina, y lo mismo, en el tiempo, señalan los autores del Instituto Karolinska (48), que también observan como las normales y algunas osteoporóticas tienen una respuesta inicial fisiológica a los estímulos de la infusión de calcio, pero que a posteriori es muy deficitaria, pasados 30 minutos, en las osteoporóticas. Por ello el trabajo de la Clínica Mayo, por no prolongarse adecuadamente en la valoración de las respuestas fisiológicas de secreción de una hormona ante estímulos inductores de la misma, carece de credibilidad científica y no contradice los contrarios, y amplios (46-49), que existen en la literatura. Así, hoy solo puede comprenderse que en la osteoporosis postmenopáusica o tipo I, el principal mecanismo patogénico sea el déficit de calcitonina hace años apuntado por nosotros (53).

En cuanto a la osteoporosis tipo II o senil, siguiendo también con el planteamiento de la Clínica Mayo bajo un punto de vista etiopatogénico, vemos como señalan que el principal factor es una deficiente formación ósea a nivel celular, es decir, una disminuida actividad osteoblástica, conjuntamente con un fallo metabólico en la conversión del 25(OH)D₃ en 1,25(OH)₂D₃, lo que genera una malabsorción intestinal de calcio, balance negativo del mismo con desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, y consecuente pérdida de masa ósea por un aumento de la resorción del hueso. Este tipo de osteoporosis, según los autores, se corresponde a la denominada osteoporosis senil, la que se acompaña de una pérdida de hueso cortical y trabecular, siendo su más importante complicación la fractura de cadera, conceptualmente esta que se adapta perfectamente a la anterior denominación dada por Newton-John y Morgan en 1968 (63). Buchanan y cols (64), discuten este planteamiento de la Clínica Mayo, e indican que no se adaptan sus estudios a los postulados por ellos.

Sobre el primer condicionamiento, disminuida formación ósea a nivel celular, hay varios trabajos que histológicamente lo confirman. El MWT, como ya hemos señalado, es uno de los mejores parámetros para valorar la formación del hueso, y disminuye con la edad, pero más significativamente, de forma patológica, en la osteoporosis (65). La formación ósea es dependiente de la actividad osteoblástica, y estas células, en la osteoporosis, conservan su capacidad de respuesta a estímulos adecuados (66); su inhibición se justificaría por el aumento de la parathormona que dicen encuentran en la osteoporosis senil, teniendo en cuenta la acción inhibitoria de la hormona sobre el osteoblasto (67), así podría comprenderse la disminuida formación que señalan existe y la aumentada resorción ósea habida, pero no parece ser así si tenemos en cuenta que, aunque la parathormona inhibe al osteoblasto, induce un aumento del remodelamiento con uno paralelo de la actividad osteoformadora (68). Por otro lado señalan la existencia de menores niveles del metabolito renal de la vitamina D, el 1,25(OH)₂D₃, cuya síntesis, en su mayor parte, es dependiente de la parathormona, lo que no se comprende adecuadamente



Menthoneurin[®]

concentrado para banhos

o alívio rápido, eficaz e prolongado das dores reumáticas

Composição

Monossalicilato de glicol	30 mg
Nicotinato de benzilo	40 mg
Nicotinato de metilo	40 mg
Cânfora	14 mg
Excipiente q.b.p.	1 ml

Indicações

Dores reumáticas de qualquer etiologia. Reumatismo muscular e articular.

Nevrites, lumbago, ciática, etc.

Perturbações da circulação periférica. Terapêutica complementar de lesões traumáticas.

Posologia

Para uma apreciação da reacção individual do doente, o primeiro banho deverá ser feito com 5 ml de **Menthoneurin** concentrado (conteúdo de 1/2 tampa do frasco) em cerca de 200 l de água. A dose poderá ser aumentada para 8 ou 10 ml.

A duração do banho deverá ser, em média, de 10 minutos; para obter um efeito mais intenso poderá prolongar-se para 15 ou 20 minutos.

Os banhos devem repetir-se com intervalos de 2 ou 3 dias.

Precauções

Os banhos com **Menthoneurin** pouco antes da menstruação podem adiantar o ciclo. Os doentes com tuberculose, doenças febris, perturbações cardiovasculares graves, tensão arterial instável ou hipertensão, só devem tomar banhos com **Menthoneurin** concentrado após autorização médica. Os banhos para estes doentes devem ser de curta duração, com dose reduzida e, de preferência, sob vigilância.

Menthoneurin, concentrado para banhos, só deve ser utilizado em solução e por pessoas de pele intacta, evitando-se o contacto com os olhos, nariz e a boca.

Apresentação

Frasco plástico com 100 ml de concentrado.
P.V.P. 715\$00 (S.M.S. 357\$50)



**Byk Gulden
Pharmazeutika
Konstanz**

Rua Sampaio e Pina, 12 - 8.º Esq. - 1000 Lisboa - Tel. 68.37.81

LIGA PORTUGUESA CONTRA O REUMATISMO
RUA D. ESTEFANIA, 187-189-1000 LISBOA • TELEF. 57 23 26
TODOS OS DIAS DAS 9h-12h E DAS 14h-18h

Tomás

ESTÁ EM CURSO UMA SUBSCRIÇÃO NACIONAL VISANDO O COMBATE AO REUMATISMO

- PREVENÇÃO DA DOENÇA
- TRATAMENTO CORRECTO E A TEMPO
- CURA OU RECUPERAÇÃO ESPECIALIZADOS
- FORMAÇÃO DE TÉCNICOS E SEUS
- INFORMAÇÃO DOS DOENTES E SEUS
- FAMILIARES E DOS CONDIÇÕES DE
- CRIAÇÃO DE MELHORES CONDIÇÕES DE
- CRIAÇÃO DE 800 MIL REUMÁTICOS
- CRIAÇÃO DE 800 MIL REUMÁTICOS
- CRIAÇÃO DE 800 MIL REUMÁTICOS

cuando ellos mismos (69), y otros autores (43), señalan que hay una normal producción del 1,25(OH)2D3 en la osteoporosis cuando se administran extractos de parathormona, aunque otros contradicen estos estudios (70); quizá el déficit de estrógenos habido en la postmenopausia, dada la influencia de los mismos sobre la síntesis del 1,25(OH)2D3 (71) en estos hallazgos, de todas formas no se comprende adecuadamente, como con parathormona alta el 1,25(OH)2D3 esta bajo teniendo, como los mismos autores señalan, una normalidad de capacidad de síntesis en la osteoporosis. Por otro lado, son múltiples los autores que señalan, en la osteoporosis, una normalidad de los niveles de los metabolitos de la vitamina D, algunos indican cambios entre premenopausicas y postmenopausicas (72), pero ninguno, y son datos muy recientes en la literatura médica, señalan cambios entre postmenopausicas sean osteoporóticas o no (73-76), bien es sabido que los valores de los metabolitos de la vitamina D, fueron, en una época, tremendamente controvertidos en la literatura (77), derivado de que las técnicas, difíciles de por sí para su cuantificación, eran distintas y consecuentemente podrían arrojar diversidad de resultados, el mejor logro y perfeccionamiento de ellas, en los pasados años, hace mucho más fiables los datos reeridos en la literatura actualizada, que, como hemos indicado, refieren una normalidad en sus niveles plasmáticos. Lo que justifica el pensar que no es un déficit de vitamina D el factor etiopatogénico causal de la osteoporosis.

En lo que si están de acuerdo la mayoría de los autores, es la existencia de ese déficit de absorción intestinal de calcio (78, 79), el que ocasionaría un balance negativo y daría lugar a una mayor resorción ósea. Aunque la absorción intestinal de calcio es, en su práctica totalidad, dependiente de la vitamina D; se ha demostrado (80) que la administración del 1,25(OH)2D3 no la corrige en mujeres con osteoporosis, cuando se comparaban con mujeres normales de similar edad, lo que viene a demostrarnos, conjuntamente con las referencias de que no existe un déficit de los metabolitos de la vitamina D, que este no es el factor etiológico de la enfermedad.

Como podemos explicarnos la deficiente absorción intestinal de calcio, repetidamente señala por varios grupos de estudiosos?

Hace años Smith (81) había postulado la posibilidad de un déficit de hormona de crecimiento como causa de la osteoporosis, lo que nosotros pudimos confirmar posteriormente (82) al observar, con dos estímulos distintos (L-Dopa y Arginina), en mujeres con osteoporosis comparadas con normales de similar edad, trabajo este que fue argumentado por prestigiosos estudiosos como un factor causal de la enfermedad (83, 84), y que más recientemente señala Heaney (85). Aunque la acción de la hormona de crecimiento sobre el hueso, se piensa esta mediatiza vía somatomedinas, y no se han descubierto receptores para la hormona de crecimiento en los osteoblastos, recientemente se pudo comprobar la existencia de la misma en el interior de ellos (86), lo que es claramente indicativo de que ejercen alguna influencia en estas células, y si su función es estimuladora, por lo que generan crecimiento óseo, es lógico pensar que un déficit de la misma puede ocasionar, como se ha indicado, el mencionado déficit de actividad osteoformadora de dichas células en la osteoporosis; pero este déficit, a su vez, justificaría otros planteamientos de la teoría de la Clínica Mayo, relativos, en este caso, a la deficiente absorción intestinal de calcio que señalan existe.

En la acromegalia hay niveles elevados de 1,25(OH)2D3 (87), los que disminuyen cuando la misma se trata con cirugía o bromocriptina (87, 88). Esto ya puede justificar, dado que hemos visto que no hay déficit de 1,25(OH)2D3 en la osteoporosis, una menor absorción del calcio. Independientemente de esta acción, que podría estar mediatizada por el 1,25(OH)2D3, la hormona de crecimiento tiene una influencia directa sobre la absorción intestinal del calcio (89-91), facilitando durante el crecimiento su absorción intestinal, al igual que lo hace con la reabsorción tubular de fosfatos, con lo que colabora a un adecuado aporte de minerales en la etapa del crecimiento esquelético (92). De esta forma puede comprenderse, como el déficit de hormona de crecimiento, se adapta a los mecanismos patogénicos de la Clínica Mayo, aunque por otra vía, en cuanto justifica la deficiente actividad de los osteoblastos y la disminuida absorción de calcio a nivel intestinal.

Otros cambios endocrinológicos también pueden colaborar en estos mecanismos etiopatogénicos. Ya hemos señalado el déficit de calcitonina como factor causal del tipo I de osteoporosis, pues también en el tipo II puede jugar un efecto muy importante, que nosotros pensamos prioritario. En la década de los 60 aparecieron los primeros trabajos que señalaban un efecto estimu-

lante de la calcitonina sobre la osteoformacion, evidenciada por una mejor mineralizacion y por un aumento de los constituyentes de la matriz osea (93-96), estos trabajos sin embargo no merecieron la adecuada consideracion, y era este un aspecto, de la calcitonina, que no era tema de comentario en la literatura medica. Muy recientemente, Glowacki y Defetos (95), uno de los grupos mas importantes en el estudio de la hormona, demuestran que esta tiene una potente actividad osteoformadora, y a partir de aqui se le reconoce esta actividad de una forma incuestionable, y surgen trabajos como los de Toccafondi et al. (96), que confirman los previos de Glowacki y Defetos (95) y de otros autores (93-96, 97-99); y proponen que se denomine a la hormona como un "growth factor esquelético" (96). Mas importante todavia, en este sentido, es la demostracion, al igual que ocurría para la hormona de crecimiento, de la existencia de calcitonina en el interior de los osteoblastos (86), pero de mayor relieve científico, es el haber encontrado receptores para la hormona en los osteoblastos (Miravet, comunicacion ersonal), todas estas amplias referencias vienen a demostrar el prioritario papel de la hormona en la formacion osea, circunstancia puesto en evidencia por otros estudios de reconocidos autores dedicados al tema (100, 101), y hoy en dia, por ellos y la calidad de los mismos, incuestionables.

En resumen podemos ver como en la osteoporosis, y dentro de las denominadas hormonas calciotropas, el deficit de calcitonina tiene un papel prioritario como factor etiologico de la misma, siendo totalmente discutible el papel de las otras hormonas calciotropas; los estrógenos pueden descartarse como factores causantes de la enfermedad pudiendo jugar la hormona de crecimiento un importante papel en la forma senil; pero en la denominada postmenopausica y considerada idiopatica, en mejor conocimiento de su etiopatogenia hace que ya se cuestione, como recientemente indican Frame y Mckenna (102), el que sea primaria o secundaria.

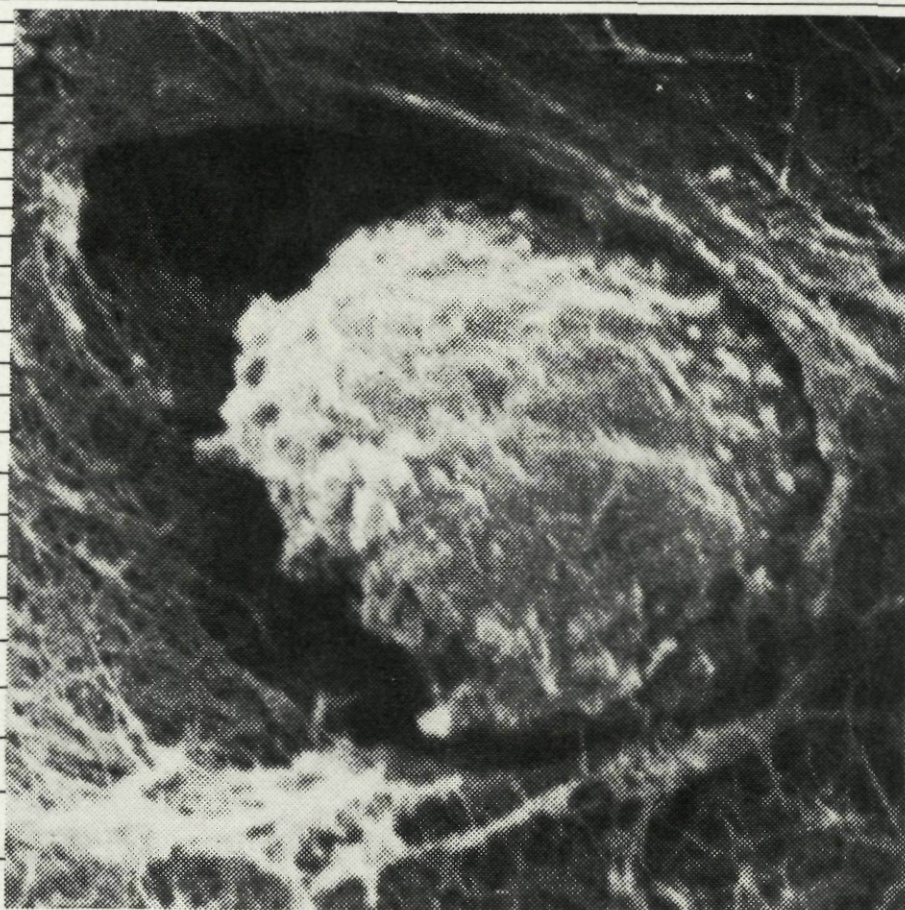
BIBLIOGRAFIA

1. CHIEWITZ O., HEVESY G.—Radioactive indicators in the study of phosphorous metabolism in rats. *Nature* 1935: 136, 754-755.
2. EDITORIAL—The old women with a broken hip. *Lancet* 1982: 2, 419-420.
3. GOLDSMITH N.F., JOHNSTON J.O., GARCIA C., PICETTI G.—Use of miniature roentgenograms of the abdomen to detect aortic calcification osteoporosis and other radiologic abnormalities in an insured population. *Int. J. Epidemiol.* 1973: 2, 303-310.
4. WINGATE M.B.—Postmenopausal osteoporosis: concerns and costs in clinical management. *J. Med.* 1984: 15, 323-332.
5. WALLACE W.A.—The increasing incidence of fractures of the proximal femur: an orthopaedic epidemic. *Lancet.* 1983: 1, 1413-1414.
6. LINDSAY R., DEMPSTER D.W., CLEMENS T., HERRINTONG B.S., WILT S.—Incidence, cost, and risk factors of fracture of proximal femur in the USA. En: Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. (eds). *Osteoporosis. Aalborg Stiftsbootrukkeri, Denmark. 1984: 311-315.*
7. PASSERI M.—Social importance and cost of osteoporosis. *Second Int. Conf. Osteoporosis. Atenas. 7-9 Noviembre 1984.*
8. WEISS N.S., LIFF J.M., JRE C.L., BALLARD J.H., ABBOT G.H., DALING J.R.—Mortality in women following hip fracture. *J. Chron. Dis.* 1983: 36, 879-882.
9. JENSEN J.S., TONDEVOLD E.—Mortality after hip fractures. *Acta Orthop Scand* 1979: 50, 161-167.
10. American College of Obstetrics and Gynecology. *Thecnical Bulletin No. 72. 1983.*
11. PARFITT A.M.—The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab. Bone. Dis. Rel. Res.* 1982: 4, 1-6.
12. ERIKSEN E.F., GUNDERSEN H.J.G., MELSEN F., MOSEKILDE L.—Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metab. Bone Dis.* 1984: 5, 243-252.
13. ERIKSEN E.F., MELSEN F., MONSEKILDE L.—Reconstruction of the resorptive site in iliac trabecular bone: a kinetic mode for resorption in 20 normal individuals. *Metab. Bone Dis* 1984: 5, 235-242.
14. ERIKSEN E.F., MOSEKILDE L., MELSEN F.—Trabecular bone resorption depth decreases with age: differences between normal males and females. *Bone* 1985: 6, 141-146.
15. LIPS P., COUPRON P., MEUNIER P.J.—Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest, change with age. *Calcif. Tissue Int.* 1978: 26, 13-17.
16. AVIOLI L.V., BARAN D.T., WHYTE M.P., TEITELBAUM S.L.—The biochemical and skeletal heterogeneity of postmenopausal osteoporosis. en: Barzel U. (Ed.). *Osteoporosis II. Grune & Stratton. New York, 1979: 49-64.*
17. RIGGS B.L.—Hormonal factors in the pathogenesis pf postmenopausal osteoporosis. En osteoporosis II. Barzel U. (Ed.). *Grune Sitraton. New York 1979: 111-121.*
18. MEUNIER P.J., COURPRON P., EDOUARD C., ALEXANDRE C., BRESSOT C., LIPS C., BOYCE B.F.—Bone histomorphometry in osteoporotic states. En: Barzel U. (ED). *Osteoporosis II. Grune & Sitraton, New York, 1979: 27-47.*
19. KRUSE H.I.P., KUHNLENCORDT I.—Studies in primary osteoporosis. En Dixon A.S.J., Russel R.G.G., Stamp T.B.C. *osteoporosis multi-disciplinary problem. Academic Press. London. 1983: 149-152.*
20. PARFITT A.M.—The cellular basis of bone remodeling: the quantum concept reexamined in light of calcif. *Tissue Int.* 1984: 36, S 37-S 45.

21. BRIANCON D., MEUNIER P.J. — Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium and vitamin D. *Orthop Clin. North. Am.* 1981; 12, 629-648.
22. MELSEN F., MOSEKILDE L. — The role of bone biopsy in the diagnosis of metabolic bone disease. *Orthop. Clin. North. Am.* 1981; 12, 571-602.
23. JAWORSKI Z.E.G. — Physiology and pathology of bone remodeling. *Clin. Orthop. North. Am.* 1981; 12, 485-512.
24. ELIAS C., HEANEY R.P., RECKER R.R. — Placebo therapy for postmenopausal osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* 1985; 37, 6-13.
25. NORDIN B.E.C. — The menopausal patient. En: Avioli L.V. (Ed). The osteoporotic syndrome. *Grune & Stratton. New York.* 1983: 1-11.
26. NORDIN B.E.C., CRILLY R.G., SMITH D.A. — Osteoporosis. En: Nordin B.E.C. (Ed). Metabolic bone and stone disease. *Churchill-Livingstone. London.* 1984: 1-70.
27. BROWN J.P., DELMAS P.D., MALAVAL L., EDOUARD C., CHAPUY M.C., MEUNIER P.J. — Serum bone gla-protein: A specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984; 1, 1091-1093.
28. KESHAWARZ N.M., RECKER R.R. — Expansion of the medullary cavity at the expense of cortex in postmenopausal osteoporosis. *Metab. Bone Dis.* 1984; 5, 223-228.
29. WALLACH S. — Bone turnover in osteoporosis. En: Gennari C., Segre G. (Eds). Osteoporosis, social and clinical aspects. *Excerpta Medica. Amsterdam.* 1984: 186-192.
30. WHARTON B.A., GOUCH G., WILLIAMS A., KITTS S., PENNOCK C.A. — Urinary total hydroxyproline: creatinine ratio. *Arch Dis. Child* 1972; 47, 74-79.
31. NORDIN B.E.C. — Diagnostic procedures in disorders of calcium metabolism. *Clin. Endocrinol.* 1978; 8, 55-67.
32. RICO LENZA H., TORRUBIANO ARANGUREN J., NUNEZ-TORRON LOPEZ M. — Desviaciones analíticas en la Osteoporosis involutiva. *An. Med. Intern.* 1984; 5, 183-185.
33. RICO H., CHARRO A., DEPABLOS I., BORDIU E., HERNANDEZ E., ESPINOS D. — Lack of hormonal changes in postmenopausal women of equal weigh with and without osteoporosis, including relation to time of menopause. *Clin. Rheumatol.* 1984; 3, 337-343.
34. DELMAS P.D., STENNER D., WAHNER H.W., MANN K.J., RIGGS B.L. — Increase of serum bone gamma-carboxyglutamic acid protein with aging in women. Implications for the mechanism of age related bone loss. *J. Clin. Invest.* 1983; 71, 1316-1321.
35. BRONNER F., RICHELLE L.J., SAVILLE P.D., NICHOLAS J.A., COBB J.R. — Quantitation of calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis and in scoliosis. *J. Clin. Invest.* 1963; 42, 898-905.
36. IRELAND P., FORDTRAN J.S. — Effect of dietary calcium and age on yeyunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion. *J. Clin. Invest.* 1973; 52, 2672-2681.
37. DELUCA H.F. — Vitamine D: The vitamin and the hormone. *Fed. Proc.* 1974; 33, 2211-2219.
38. INSOGNA K.L., LEWIS A.M., LIPINSKI B.A., BRYANT C., BARAN D.T. — Effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone and its biological effects. *JCEM* 1981; 53, 1072-1075.
39. ORIMO H., SHIRAKI M. — Role of calcium regulating hormones in the pathogenesis of senile osteoporosis. *Endocrinol. JPN.* 1979; 26 Suppl., 1-6.
40. CANN C.E., GENANT H.K., KOLB F.O., ETTINGER B. — Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone* 1985; 6, 1-7.
41. SAMAAAN N.A., ANDERSON G.D., ADAM-MAYNE M.E. — Immunoreactive calcitonin in the mother, neonate, child and adults. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975; 121, 622-625.
42. BAKSY S.N., KENNY A.D. — Vitamine D3 metabolism in immature Japanese quail: effects of ovarian hormone. *Endocrinology.* 1977; 101, 1216-1220.
43. SORENSEN O.H., LUMBOLTZ B., LUND B., HJELMSTRAND I.L., MOSEKILDE L., MELSEN F., BIST J.E., NORMAN A.W. — Acute effects of parathyroid hormone on vitamin D metabolism in patients with the bone loss of agino. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 54, 1258-1261.
44. GARABEDIAN M., HOLLICK M.F., DELUCA H.F., BOYLE I.T. — Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by the parathyroid glands. *Proc. Natl. Acad. Bol. USA.* 1972; 69, 1673-1676.
45. RIGGS B.L. — Therapeutic approach on the basis of pathogenetic factors in involutional osteoporosis. En: Gennari C., Segre G. (Eds). Osteoporosis, social and clinical aspects. *Excerpta Medica. Amsterdam.* 1984: 225-234.
46. TAGGART H.M., IVEY J., SISOM K., CHESNUT C.H., BAYLINK D.J., ROOS B.A. — Deficient calcitonin response to calcium stimulation in postmenopausal osteoporosis? *Lancet* 1982; 1, 475-477.
47. ZSELI J., HORVARTH S., SZUCS J., HOLLO I. — Effect of intravenous calcium load on plasma calcitonin levels in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1982; 1, 1022-1023.
48. TORRINO O., BUCHT E., SJOEBERG H.E. — Can a relative calcitonin deficiency contribute to the development of postmenopausal osteoporosis? En: Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. (Eds). Osteoporosis. Aalborg Stiftsbogtrykkeri. *Denmark.* 1984: 393-395.
49. GALAN GALAN F., PEREZ CANO R., RODRIGUEZ R., VARGA B., JIMENEZ A., ARAMBURU O., GARRIDO M. — Deficit de calcitonina en la osteoporosis postmenopausica. *Med. Clin. (Barc).* 1985; 35, 221-224.
50. GAILLARD P.J., THESINGH C.W. — Bone culture studies with thyrocalcitonin. En: Taylor S. (Ed). Calcitonin. *Heinemann. London.* 1968: 238-245.
51. JASANI C., NORDIN B.E.C., SMITH D.A., SWANSON I. — Spinal osteoporosis and the menopause. *Proc. Royal Soc. Med.* 1965; 58, 441-444.
52. HOLTROP M., COX K., HOLICK M., ANAST C. — Effects of hormones on the activity of osteoclast. En osteoporosis. De Luca H., Frost H., Jee W., Johnston C., y Parfitt A. (Ed). *University Park Press. Baltimore.* 1981: PP 59-66.
53. RICO LENZA H. — Osteoporosis SD: Arnone farmaceutica. *Madrid* 1981.
54. VAN PAASEN H.C., POORTMAN J., BORGART-CREUTZBURG I.H.A.C., THIJSEN J.H.H., DUURSMA S.A. — Oestrogen binding proteins in bone cell cytosol. *Calcif. Tiss. Res.* 1978; 25, 249-254.
55. HENNEMAN P.H., WALLACH S. — A review of the prolonged use of estrogens and androgens in postmenopausal and senile osteoporosis. *Arch. Inter. Med.* 1957; 100, 715-723.
56. CAPUTO C.B., MEADOWS D., RAISZ L.G. — Failure of estrogens and androgens to inhibit bone resorption in tissue culture. *Endocrinology.* 1976; 98, 1065-1068.

57. DELORME M.L., DIGIOIA Y., FANDARD J., MERCEROM R., RAYMOND J.Y., KLOTZ H.P. — Estrogens et calcitonine. *Ann Endocrinol.* 1976; 37, 503-504.
58. WHITEHEAD M.I., LANE G., TOWNSEND P.T. ET AL. — Effects in postmenopausal women of natural and synthetic estrogens on calcitonin and calcium-regulating hormone secretion. Relevance to postmenopausal op. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1982; Suppl. 106, 27-32.
59. KLOTZ H.P., DELORME M.L., OCHOA F., AUSSENARD C. — Hormones sexuelles et secretion de calcitonine. *Sem. Hop. Paris* 1975; 51, 1333-1336.
60. STEVENSON J.D. — The possible role of calcitonin in the pathogenesis and treatment of postmenopausal osteoporosis. En: Christiansen C., Arnaud C.A., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L., (Eds). *Osteoporosis. Aalborg Stiftsbogtrykkeri. Denmark.* 1984, 269-274.
61. TIEGS R.D., BODY J.J., WAHNER H.W., BARTA J., RIGGS B.L., HEATH H. — Calcitonin secretion in postmenopausal osteoporosis. *N. Eng. J. Med.* 1985; 312, 1097-1100.
62. RICO H. — Calcitonina y osteoporosis. *Med. Clin. (en prensa)*.
63. NEWTON-JOHN J.F., MORGAN D.B. — The loss of bone with age, osteoporosis and fractures. *Clin. Orthop.* 1970; 71, 229-251.
64. BUCHANAN J.R., CAUFFMAN S.W., GREER R.B. — Relation of calcium regulating hormones to the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. En: Christiansen C., Arnaud C.A., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L., (Eds). *Osteoporosis. Aalborg Stiftsbogtrykkeri. Denmark.* 1984: 275-280.
65. DARBY A.S., MEUNIER P.J. — Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in idiopathic osteoporosis calcif. *Tissue Int.* 1981; 33, 199-204.
66. CHRISTIANSEN C., RODBRO P., TJELLEN L. — Serum alkaline phosphatase during hormone treatment in early postmenopausal women. *Acta Med. Scand.* 1984; 216, 11-17.
67. Parfitt A.M. — The actions of parathyroid hormone on bone: relations to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. Part III of IV parts: PTH and osteoblast, the relationship between bone turnover and bone loss, and the state of the bones in primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 1976; 25, 1033-1069.
68. JAWORSKI Z.F.G. — Editorial: Coupling of bone formation to bone resorption: A broader view *Calcif. Tissue Int.* 1984; 36, 531-535.
69. RIGGS B.L., HAMSTRA A., DELUCA H.F. — Assessment of 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase reserve in postmenopausal osteoporosis by administration of parathyroid extract. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981; 53, 833-835.
70. SLOVIK D.M., ADAMS J.S., NEER R.M., HOLLICK M., POTTS J.T. — Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. *N. Eng. J. Med.* 1981; 305, 372-374.
71. SELBY P.L., PEACOCK M., BARKWORTH S.A., BROWN W.B., TAYLOR G.A. — Early effects of ethinylloestradiol and norethisterone treatment in post-menopausal women on bone resorption and calcium regulating hormones. *Clin Sci* 1985; 69, 265-271.
72. CRILLY R.G., HORSMAN A., PEACOCK M., NORDIN B.E.C. — The vitamin D metabolites in etiopathogenesis and management of osteoporosis. *Curr. Med. Res. Opin.* 1981; 7, 337-348.
73. HAUSSLER M.R., DONALDSON C.A., ALLEGRETTO E.A., MARION S.L., MANGELSDORF D.J., KELLY M.A., PIKE J.W. — New actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: possible clues to the pathogenesis postmenopausal osteoporosis. En: Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. (Eds). *Osteoporosis. Aalborg Stiftsbogtrykkeri. Denmark.* 1984: 5-736.
74. HORI M., ONODA T., NIWA S. — Vitamin D3 and the fracture of the femoral neck of the old. En: Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. (Eds). *Osteoporosis. Aalborg Stiftsbogtrykkeri. Denmark.* 1984: 791-793.
75. FOLDES J., KIDRONI G., MENZEL J., STEINBERG R., SCHWATRZ L., FRUTKOFF I. — Serum levels of 25(OH)D, 24, 25(OH)2D and 1,25(OH)2D in postmenopausal osteoporosis. En: Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. (Eds). *Osteoporosis. Aalborg Stiftsbogtrykkeri. Denmark.* 1984: 825-827.
76. CHRISTIANSEN C., RODBRO P. — Serum vitamin D metabolites in younger and elderly postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 1984; 36, 19-24.
77. HADDAD J.G. — Survey of competition assays for the vitamin D metabolites. En: Bikle D.D. (Ed). *Assay of calcium-regulating hormones. Springer-Verlag. New York.* 1983: 49-64.
78. NORDIN B.E.C., PEACOCK M., NEED A.G., HOROWITZ M., HARTLEY T.F., PHILCOX J.C. — The relationship between calcium absorption and fasting urinary calcium and hydroxyproline excretion in postmenopausal women in Ledds and Adelaide. En: Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. (Eds). *Osteoporosis. Aalborg Stiftsbogtrykkeri. Denmark.* 1984: 513-515.
79. SEVASTIK J.A., LINDGREN J.U. — Osteoporosis. *Clin. Orthop.* 1984; 191, 35-42.
80. FRANCIS R.M., PEACOCK M., TAYLOR G.A., STORER J.H., NORDIN B.E.C. — Calcium Malabsorption in elderly women with vertebral fractures: evidence for resistance to the action of vitamin D metabolites on the bowel. *Clin. Sat.* 1984; 66, 103-107.
81. SMITH R.W. — Dietary and hormonal factor in bone loss. *Fed. Prod.* 1967; 26, 1737-1746.
82. RICO H., DEL RIO A., VILA T., PATINO R., CARRERA F., ESPINOS D. — The role of growth hormone in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Arch. Intern. Med.* 1979; 139, 1263-1265.
83. AVIOLI L.V. — The endocrinology of involuntal osteoporosis. En: Deluca H.F., Frost H.M., Jee W.S.S., Johnston C.C., Parfitt A.M. (Eds). *Osteoporosis, recent advances in pathogenesis and treatment. University Park Press. Baltimore.* 1981: 343-351.
84. RAISZ L.G. — Bone metabolism and its hormonal regulation. *Triangle.* 1983; 22, 81-89.
85. HEANEY R.P. — Risk factors in age-related bone loss and osteoporotic fracture. En: Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. (Eds). *Osteoporosis. Aalborg Stiftsbogtrykkeri. Denmark.* 1984: 245-253.
86. BOIVIN G., MOREL G., DUBOIS P.M., MEUNIER P.J. — Localization of endogenous calcitonin and other hormones in osteoblast of neonatal mice calvaria. An immunocytochemical study after cryoultramicrotomy. En: Ecile A. (Ed). *Calcitonin 1984. Ricerza Scientifica ed Educacione Permanente.* Milan. 1984: 34 Suppl., 26.
87. ESKILDSEN P., LUND D., SORENSEN D.H., BISHOP J.E., NORMAN A.W. — Acromegaly and vitamin D metabolism: effect of Bromocriptine treatment *JCEM* 1979, 49, 484-486.

Quando começa a falhar aqui...



condrócito descoberto;
imagem ao microscópio
electrónico de varredura
(Neumüller, J.),
ampliação cerca de 3000 x.

ARTROSE RUMALON®

Composição

1 ml contém substâncias biológicas activas de 0,25 g de tecido cartilaginoso, 0,15 g de medula óssea, excipiente q. b.

Indicações

Artroses digitais. Gonartroses. Coxartroses. Espondilartroses. Poliartrroses. Artroses da menopausa.

Apresentação:

5 Ampolas: P.V.P. 433\$00 (S.N.S. 86\$50)
25 Ampolas: P.V.P. 1.624\$00 (S.N.S. 325\$00)



Posologia

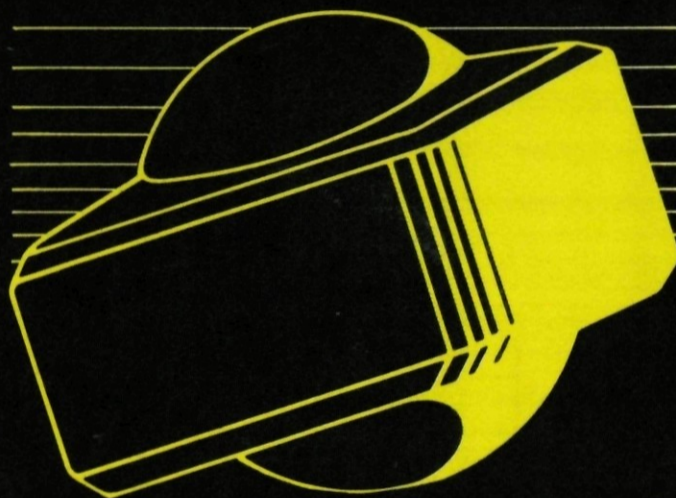
2 ml, por via intramuscular profunda, em dias alternados, durante 6-8 semanas.

ROBAPHARM S.A.
Basileia

Delegação científica
em Portugal:
Robapharm Portuguesa, Lda.
Rua D. João V, 27 - 2º Dto.
1200 Lisboa
Telefone 65 21 93

Ridaura[®]

O TRATAMENTO ESPECÍFICO DA ARTRITE REUMATÓIDE



MELHORA OS PARÂMETROS

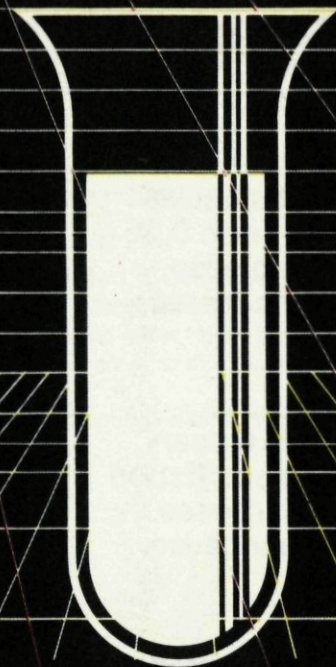
CLINICOS



RADIOLÓGICOS



LABORATORIAIS



SK&F
uma companhia SmithKline

P.V.P. 60 comp. 4355\$00 (S.N.S. 2177\$50)
P.V.P. 100 comp. 6650\$00 (S.N.S. 3325\$00)

88. SPENCER E M., TOBIASEN O. — The effects of hypophysectomy on 25 hidroxyvitamin D3 metabolism in rat. En Norman et al (Eds) Vitamin D biochemical and clinical aspects related to calcium metabolism. *Degruiter. New York 1977*: 197-199.
89. IKKOS D., LUFT R., GEMZELL C.A. — The effect of human growth hormone in man. *Lancet 1958*: 1, 720-721.
90. BRUNS M.E.H., VOLLMER S.S., BRUNS D.E., OVERPECK J.G. — Human growth hormone intestinal vitamin dependent calcium-binding protein in hypophysectomized rats. *Endocrinology 1983*: 113, 1387-1392.
91. HARRISON M.T., JOPLIN G.F., HARTOG M., FRASER R. — Acromegaly treated by needle-implantation of AU198 seeds into the pituitary gland, showing changes in growth, carbohydrate and calcium metabolism. *Proc. Roy. Soc. Med. 1960*: 24, 214-217.
92. CORVILAIN J., ABRAMOW M., BERGANS A. — Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J Clin Invest. 1962*: 41, 1230-1235.
93. WASE A.W., SOLEWSKI J., RICHES E., SELDENBERG J. — Action of thyrocalcitonin on bone. *Nature 1967*: 214, 383-384.
94. DEBASTIANI B., MANZIN G., NOGARIN L. — The local effect of calcitonin on bone formation. *Exp. Med. Int. Cong. Sen. 1981*: 540, 307-313.
95. GLOWACKI J., DEFTOS L. — The effects of calcitonin on bone formation. En Gennari C., Segre G. Ed. The effects of calcitonin on man. *Masson Italia. Milan 1983*: 133-140.
96. TOCCAFONDI R., BRANDI M.L., MAVILIA C., ZONFRATI R. — Biological effects of salmon calcitonin in osteoblastic-like cells. En Pecile A. (Ed) Calcitonin 1984. *Ricerca Sci. Educ. Permanente. Milano 1984*: 27 ABS.
97. ZIEGLER R., DELLING G. — Effect of calcitonin on the generation of a circumscribed bone defect. *Acta Endocrinol. 1972*: 69, 497-507.
98. BORIS A., HURLEY J.F., TRMAL T., MALLAN J.P., MATUSZEWSKI D.S. — Inhibition of diphosphonate-blocked bone mineralization. Evidence that calcitonin promotes mineralization. *Acta Endocrinol. 1979*: 91, 351-361.
99. LUPULESCU A. — Effect of calcitonin on fibroblast and collagen formation in rabbits: an ultrastructural and scanning electron microscopy study. *J. Morphol. 1973*: 142, 447-466.
100. BURCH W.M. — Calcitonin stimulates growth and maturation of embryonic chick pelvic cartilage in vitro. *Endocrinology 1984*: 114, 1196-1202.
101. BURCH W.M., DORDA G. — Calcitonin stimulates maturation of mammalian growth plate cartilage. *Endocrinology 1985*: 116, 1724-1728.
102. FRAME B., MCKENNA M.J. — Osteoporosis postmenopausal or secondary. *Hosp. Prac. 1985*: 20, 37-51.

ARTIGOS ORIGINAIS

HOSPITAL DE S. JOÃO
FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO
PORTO - PORTUGAL

ARTRITE PSORIÁTICA

Estudo morfológico e com fluorescência da sinovial do Joelho

A. LOPES VAZ, ALBINO TEIXEIRA, DOMINGOS ARAÚJO, CARLOS RESENDE, J. VAZ SALEIRO
e J. MESQUITA GUIMARÃES

Procedeu-se ao exame histológico de fragmentos de sinovial colhidos por biópsia com trocarte de Polley Bickel em 10 doentes com artrite psoriática, 6 homens e 4 mulheres, de idades compreendidas entre os 35 e os 54 anos. Os doentes distribuíram-se pelos grupos clínicos de Moll e Wright incluindo-se 1 doente no grupo I, 5 no grupo III, 2 no grupo IV e 2 no grupo V. A sinovial foi processada para estudo morfológico em microscopia óptica (fixada em Bouin e corada pela hematoxilinaeosina), preparada para imunofluorescência pelo método de Dorset e para detecção de IgG, C3, e fibrinogénio pela técnica da imunoperoxidase.

Efectuou-se estudo análogo em doentes com artrite reumatóide, comparando-se os resultados obtidos bem como os referentes aos valores do complemento no líquido sinovial, em ambas as situações.

Nos fragmentos de sinovial dos psoriáticos, observados em microscopia óptica, verificou-se espessamento do mesotélio, infiltrado inflamatório pouco intenso de células predominantemente mononucleadas (linfócitos e plasmócitos), distribuindo-se preferencialmente em redor e na parede dos vasos. A maior parte destes apresentava espessamento da parede a qual era circundada por áreas de densificação fibrosa (Fig. 1).

Na artrite reumatóide o infiltrado inflamatório era mais intenso, com distribuição em toalha ou nodular e sem fibroplasia marcada (Figs. 2 e 3).

A imunofluorescência directa efectuada em 5 psoriáticos demonstrou a presença de depósitos granulares de IgG perivascularares e em elementos celulares não identificados. Não se observaram depósitos de complemento (C3), nem de fibrinogénio (Fig. 4).

Unidade de Reumatologia (Dir.: Prof. Lopes Vaz), Serviço de Dermatologia (Dir.: Prof. Mesquita Guimarães) e Serviço de Anatomia Patológica (Dir.: Prof. Daniel Serrão)

NOTA: Não foram entregues os originais das figuras deste artigo, mas apenas as respectivas fotocópias

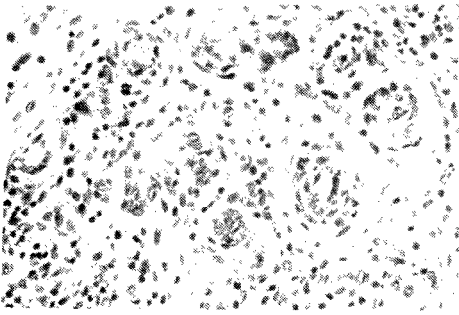


Fig 1 — Infiltrado inflamatório pouco intenso de células predominantemente mononucleadas (linfócitos e plasmócitos), distribuindo-se preferencialmente em redor e na parede dos vasos. Muitos destes apresentam espessamento da parede a qual é circundada por áreas de densificação fibrosa

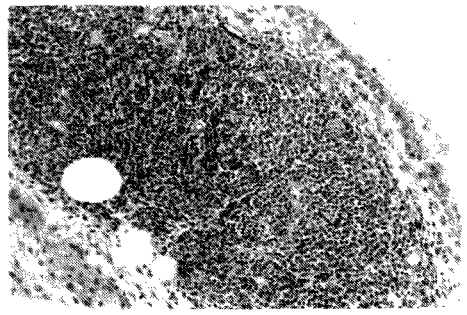


Fig 2 Artrite reumatóide — infiltrado inflamatório intenso, com distribuição em toalha

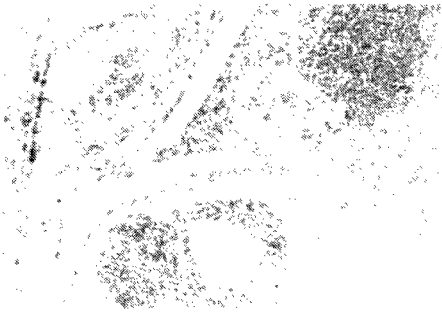


Fig 3 — Artrite reumatóide — infiltrado inflamatório com distribuição nodular



Fig 4 Depósitos de IgG peri-vasculares

A técnica da imunoperoxidase executada nos fragmentos de sinovial dos mesmos doentes confirmou a positividade dos depósitos de IgG e a ausência de complemento, permitindo ainda a identificação dos elementos celulares que continham os depósitos (plasmócitos e células mesoteliais).

Na artrite reumatóide demonstraram-se numerosos plasmócitos com depósitos de IgG e deposição de complemento no mesotélio (Fig. 5).

O valor médio do complemento articular de 18 doentes com artrite psoriática foi de 18.6 U/ml (variando de 6 a 28.4 U/ml) enquanto que em 50 doentes com artrite reumatóide foi de 4.8 U/ml (variando de 1.2 a 14.6 U/ml). (Tabela 1).

Os resultados da morfologia conjugados com os dados clínicos-radiológicos e imunogenéticos por nós obtidos e de acordo com outros autores (Moll e Wright, Sanny) confirmam que a artrite psoriática é uma entidade clínica distinta da artrite reumatóide (Tabela 2).

A sinovite psoriática individualiza-se da sinovite reumatóide, quer no exame de microscopia óptica (infiltrado inflamatório pobre em redor dos vasos e predomínio de densificação fibrosa) quer nos estudos de imunofluorescência directa ou pela técnica da imunoperoxidase (depósitos sinoviais de IgG e ausência de complemento).

TROLISATE®

TRISSALICILATO DE COLINA E MAGNÉSIO

NA ARTRITE

- Mais efectivo que o ac. acetil-salicílico³
- Mais efectivo como anti-inflamatório que o ibuprofeno⁴
- Mais efectivo que a indometacina nas articulações da coluna lombar²
- Pelo menos tão efectivo como o naproxeno⁵

- Erosão gástrica não significativa^{6,7}
- Perdas sanguíneas fecais não significativas⁸
- Sem acção na agregação plaquetária nas doses terapêuticas^{9,10}

APRESENTAÇÃO:

Caixas de 100 comprimidos de trissalicilato de colina e magnésio equivalente a 500 mg de salicilato por comprimido. P.V.P. 1034\$00

INDICAÇÕES:

Alívio dos sinais e sintomas na artrite reumatóide, na osteoartrite e outras artroses.

DOSAGEM:

2 comprimidos duas vezes/dia na osteoartrite e na artrose moderada.
3 comprimidos duas vezes/dia na artrite reumatóide e nas artroses mais severas.

CONTRA-INDICAÇÕES:

Hipersensibilidade aos salicilatos.
Úlcera péptica activa. Hemofilia.

REFERÊNCIAS:

1. Cohen, A., *et al.* Curr. Ther. Res., (1978), 23,358
2. Goldenberg, A., *et al.* Curr. Ther. Res., (1978), 24,245
3. Giuliano, V. and Scharff, E.U., Curr. Ther. Res. (1980) 28,61
4. Ehrlich, G.E., *et al.* Rheumatol. Rehabil., (1980), 19,30
5. Multicentre Study. On file, Napp Laboratories Ltd.
6. On file, Napp Laboratories Ltd.
7. Sun, D., On file, Napp Laboratories Ltd.
8. Cohen, A. and Garber, H.E., Curr. Ther. Res. (1978), 23,187
9. Zucker, M.B. and Rothwell, K.G., Curr. Ther. Res. (1978), 23,194
10. Stuart, J.J. and Pisko, E.J. Pharmatherapeutica, (1981), 2,547
11. Gibson, T., *et al.* Br. J. clin. Pharmac. (1975), 2,233

DAGRA DAGRA PORTUGUESA, LDA
Largo João Vaz, 11
1700 LISBOA

na terapêutica anti-reumática



alívio

tolerância

posologia
cómoda e
flexível

segurança

eficácia

colaboração

persistente eficácia



persistente segurança



persistente colaboração



Duraprox[®]
(oxaprozin, Wyeth)

muitos doentes não vão precisar de outro

emb. 60 comprimidos 600 mg (30 dias de tratamento) PVP 3071\$00 (SMS 614\$00)



Informação detalhada será fornecida à classe médica a pedido
INSTITUTO PASTEUR DE LISBOA
Av. Marechal Gomes da Costa, lote 9 - 1899 Lisboa Codex

*

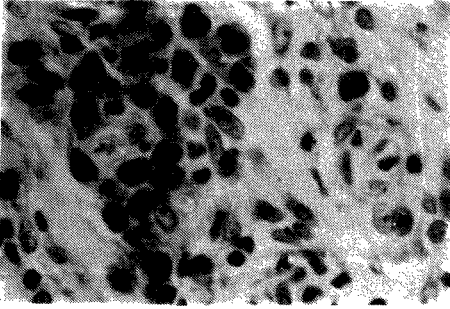


Fig. 5 — (Sinovite da Artrite Reumatóide). Depósitos IgG em plasmócitos

In the present report synovial tissue from patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis have been studied by light microscopical examination and for the presence of immunoglobulins and complement factor C3 by direct immunofluorescence and immunoperoxidase.

Immunoglobulins were found in psoriatic arthritis but in contrast to rheumatoid arthritis no C3 complement factor could be demonstrated.

In accordance with this data psoriatic arthritis is now established as an specific entity.

PSORIATIC ARTHRITIS Acta Reuma. Port. XI (2): 81-83; 1986.

TABELA 1

COMPARAÇÃO DO COMPLEMENTO ARTICULAR NA ARTRITE PSORIÁTICA E NA ARTRITE REUMATÓIDE

	Variações (u/ml)	Média (u/ml)
Artrite Psoriática n = 18	6 - 28.4	18.6
Artrite Reumatóide n = 50	1.2 - 14.6	4.8

TABELA 2

COMPARAÇÃO ENTRE ARTRITE PSORIÁTICA E ARTRITE REUMATÓIDE

	A. Psoriática	A. Reumatóide
Complemento articular	±	muito baixo
Imunocomplexos séricos	±	++
Depósitos sinoviais de IgG	±	++
Depósitos sinoviais C ₃	-	++
Infiltrado linfoplasmocitário	±	++
Sinovite fibrose	+ +	-

ARTIGOS ORIGINAIS

FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO
HOSPITAL DE S. JOÃO
PORTO - PORTUGAL

ESTUDO RADIOLÓGICO E POR CINTIGRAFIA QUANTIFICADA DAS ARTICULAÇÕES SACROILÍACAS E DAS ENTESIS CALCANEANAS NAS ESPONDILARTRITES SERONEGATIVAS*

A. AROSO DIAS, A. GUEDES, A. LOPES VAZ e ISOLETT AMARAL

RESUMO — Avaliamos radiologicamente e por cintigrafia quantificada as articulações sacroilíacas e as entesis calcaneanas em 40 doentes com o diagnóstico de espondilartrite seronegativa e em 25 controlos.

O estudo feito nos dois grupos, permite salientar o interesse destas técnicas radioisotópicas como método muito sensível, na demonstração precoce de sacroileite ou de entese calcaneana sem tradução radiológica.

INTRODUÇÃO

As diferentes entidades clínicas englobadas sob a designação de Espondilartrites Seronegativas, exibem semelhanças genéticas de que é paradigma a alta frequência do HLA B₂₇ (1), a par de um substrato anátomo-clínico que se traduz pelo frequente envolvimento inflamatório das articulações sacroilíacas e das entesis, particularmente das entesis clacaneanas (2, 3).

Apesar da radiologia constituir o método mais prático e objectivo para a demonstração de tais lesões, é no entanto na maior parte dos casos, tardia e por vezes de difícil interpretação (4, 5), pelo que se tem procurado encontrar técnicas mais sensíveis, capazes de fundamentarem um diagnóstico num estágio mais precoce da doença.

Nesse sentido, procedemos ao estudo radiológico e por cintigrafia computadorizada das articulações sacroilíacas e das entesis calcaneanas.

(*) Trabalho da Secção de Reumatologia (Director: Prof. Dr. A. Lopes Vaz) e Laboratório de Radio-isótopos (Director: Dra. Isolett Amaral) da Faculdade de Medicina de Lisboa.

NOTA: Não foram entregues originais das figuras deste artigo, mas apenas as respectivas fotocópias.

MATERIAL E MÉTODOS

Avaliamos as articulações sacroilíacas e as entesises calcaneanas radiologicamente e por cintigrafia quantificada em 40 doentes com o diagnóstico definido ou provável de espondilartrite seronegativa e em 25 controlos.

O grupo controlo era constituído fundamentalmente por pessoal médico, auxiliar ou de enfermagem, e ainda por alguns doentes do foro cardiorespiratório, e do qual procuramos excluir indivíduos com queixas reumáticas, lesões cutâneas de psoríase, lesões oculares ou intestinais inflamatórias ou com uretrite. A idade variava entre os 20 e os 62 anos (média: 37), sendo 10 mulheres e 15 homens.

A idade dos doentes estava compreendida entre os 18 e 58 anos (média: 33), sendo 13 do sexo feminino e 27 do sexo masculino. Este grupo era constituído por 21 doentes com o diagnóstico definido ou provável (em 9) de Espondilite anquilosante idiopática, 11 Espondilartrite psoriática, 6 síndromes de Reiter, 1 síndrome de Behçet e 1 com Espondilartrite da doença de Crohn. Foram excluídos os doentes sob corticoterapia e aqueles que antecipadamente sabíamos apresentarem doença sacroilíaca avançada, nos quais o diagnóstico é fácil e a cintigrafia computadorizada não tem mais indicação.

Os critérios de diagnóstico da doença basearam-se em sinais clínicos (raquialgias inflamatórias, psoríase, uretrite, manifestações oculares ou intestinais inflamatórias, etc), radiológicos e biológicos (VSG, ausência de factor reumatóide e procura do antigénio B₂₇).

As radiografias das sacroilíacas obtidas segundo uma incidência de face da bacia, foram graduadas de 0 a 4 de acordo com o Atlas of Standard Radiographs of Arthritis (6).

As radiografias dos calcâneos foram efectuadas em perfil interno, oblíqua externa e incidência posterior.

Para obter o cintilograma quantificado, efectuamos imagens sobre as sacroilíacas e sobre os calcâneos 2 a 3 horas após injeção intravenosa de 30 mCi de pirofosfatos marcados com ^{99m}Tc, recorrendo a uma gama-câmara Toshiba com colimador, sendo os dados analisados por um computador digital PDP-11/34. Os índices para as sacroilíacas foram obtidos fazendo-se a razão das captações nas regiões mais quentes sobre as sacroilíacas, direita (D) e esquerda (E), e sobre o sacro (S) × 2, ou seja: $SI/S = \frac{D + E}{2S}$

Do mesmo modo se procedeu para os calcâneos, fazendo a razão entre a captação nas regiões mais quentes das inserções tendinosas dos calcâneos e numa área de igual superfície na intercepção do terço médio com terço inferior da tibia (superfície interna).

RESULTADOS

No grupo controle, o índice sacroilíaco médio (IM) foi de 1.33 ± 0.20 , não se encontrando variações significativas em relação com o sexo, nem com a idade. Fig. 1A.

Nos doentes, o índice sacroilíaco médio foi de $IM = 1.57 \pm 0.39$, valor estatisticamente significativo ($p < 0.001$ por t de Student) quando comparado com o grupo testemunho, não se verificando também variações significativas com a idade ou o sexo. Fig. 1B.

Na comparação dos índices radioisotópicos com os diferentes graus radiológicos das sacroilíacas, encontramos os valores mais elevados nos doentes com alterações radiológicas duvidosas ou mínimas, isto é com graus 0-1 ($IM = 1.60$) e naqueles em que estas são ainda moderadas, isto é, com grau radiológico II ($IM = 1.65$). Pelo contrário, nos estádios mais avançados, graus III e IV, os índices eram sensivelmente sobreponíveis aos controlos ($IM = 1.38$) ou manifestamente inferiores ($IM = 1.21$) respectivamente. Fig. 2.

Em relação às entesises calcaneanas o índice médio foi de $IC = 1.24 \pm 0.56$ no grupo controle e de $IC = 1.79 \pm 1.47$ no grupo dos doentes ($p < 0.005$). Fig. 3.

Apresentavam talalgias, dor espontânea e/ou à pressão das entesises, 52% dos doentes, aos quais correspondia um índice calcaneano médio de $IC = 2.16 \pm 1.46$, valor extremamente significativo para permitir falar em "índice inflamatório radioisotópico" das entesises calcaneanas. Des-

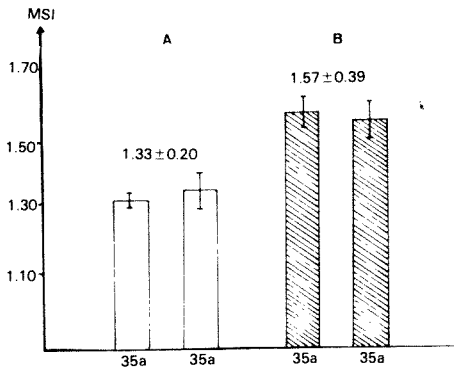


Fig. 1 — Índices sacroilíacos médios (MSI) no grupo controlo (A) e no grupo de doentes (B), em função da idade.

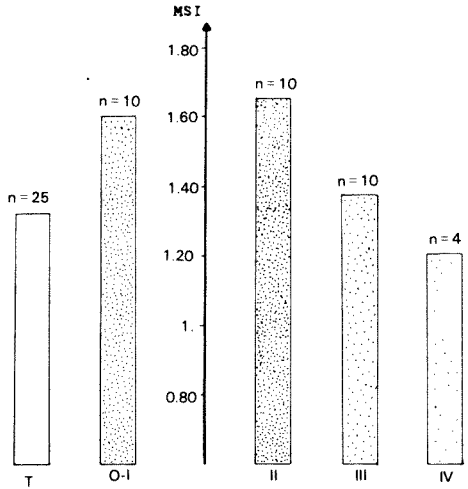


Fig. 2 — Índices sacroilíacos médios (MSI) no grupo controlo (T) e nos doentes segundo os diferentes estádios radiológicos.

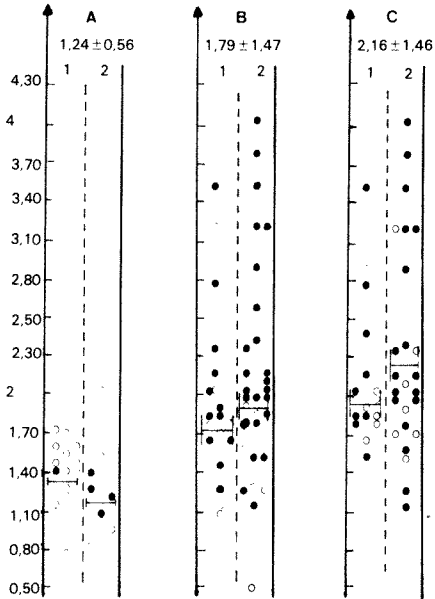


Fig. 3 — Índices calcaneanos no grupo controlo (A), nos doentes (B) e nos calcâneos dolorosos (C). 1: indivíduos com menos de 30 anos; 2: indivíduos com mais de 30 anos. • calcâneos com lesões radiológicas.

tes, apenas 64% dos calcâneos mostravam lesões radiológicas, sob a forma de esporões em 14, de erosões em 3, de periostite em 3 e de lesões mistas em 7. Fig. 4.

DISCUSSÃO

Em relação ao envolvimento inflamatório das articulações sacroilíacas, os resultados apresentados estão de acordo com os encontrados noutros trabalhos nomeadamente de Russell, Namey e outros autores (7, 8).

Calcitonina-Sandoz

(calcitonina sintética de salmão)

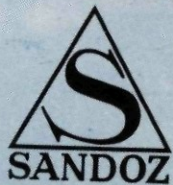
100 U MRC/ampola = VALOR TERAPÊUTICO!



- grande actividade biológica
- 100% sintética: pureza absoluta
- flexibilidade de administração



PVP 2400\$00 (SMS 960\$00)



PRODUTOS SANDOZ, LDA. — R. S. Caetano, 4 — 1296 LISBOA — Telef. 605011

viartiril-S[®]

SULFATO DE GLUCOSAMINA

ANTIARTRÓSICO

**CORTA O CÍRCULO
vicioso das
artroses**

**TRAVA A DEGENERESCÊNCIA
DA CARTILAGEM**

VIARTRIL - S Capsulas — P.V.P. 1 373\$00 (P.S.N.S. 687\$00)
VIARTRIL - S Injectavel — P.V.P. 661\$50 (P.S.N.S. 331\$00)
VIARTRIL - S Duo — P.V.P. 2 495\$00 (P.S.N.S. 1 248\$00)

DELTA
LABORATÓRIOS MASSAMÁ - QUELUZ

Grupo **ROTTA RESEARCH**

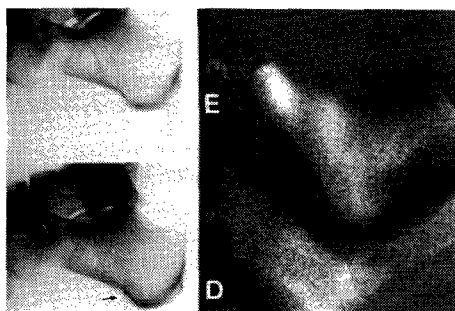


Fig. 4—MCCP, 48 anos, sexo feminino, Espondilartrite psoriática. Talalgia plantar à direita. RX calcâneos-espório plantar quiescente no esquerdo (E) e mal definido no direito (D). Cintigrafia quantificada: IC E = 1.26; IC D = 2.27.

Assim, encontramos nos doentes com quadro clínico de Espondilartrite seronegativa, índices sacroilíacos significativamente superiores aos do grupo de controle, muito particularmente quando as lesões radiológicas das sacroilíacas eram ainda mínimas ou moderadas (graus 0-I e II). Nos estádios radiológicos mais avançados (graus III e IV), os índices caíam na franja ou mesmo abaixo dos nossos valores normais.

A importância de um diagnóstico tão precoce quanto possível neste grupo nosológico de doenças, parece-nos, e de acordo com este estudo, permitir aconselhar a avaliação cintigráfica quantificada das articulações sacroilíacas, na detecção de sacroileíte numa fase pré-radiológica.

Nas entesopatias calcaneanas, os valores encontrados, sobretudo nos doentes com talalgias inflamatórias, são suficientemente significativos para permitir falar em "índices inflamatórios radioisotópicos dos calcâneos" (9), permitindo não só um diagnóstico precoce, mas ainda a análise da evolução terapêutica, constituindo também um meio que poderá contribuir para o diagnóstico diferencial das talalgias (10, 11), cerca de 1/3 dos doentes sem talalgias e sem lesões radiológicas dos calcâneos, apresentavam índices calcaneanos superiores aos valores máximos dos índices do grupo controle, apontam para a possibilidade de diagnóstico de entesites numa fase pré-radiológica e mesmo pré-clínica com a utilização destas técnicas cintigráficas.

Finalmente, o facto de apenas 3 doentes com talalgias e com lesões radiológicas dos calcâneos apresentarem índices calcaneanos normais, sugerem a hipótese de se tratarem de entesopatias inactivas, "arrefecidas" pela terapêutica ou evolução natural, facto bem demonstrado por Sewell e col. (12) no decurso de entesites tratadas por radioterapia.

CONCLUSÕES

Este estudo permite-nos corroborar o indiscutível interesse da cintigrafia quantitativa como meio auxiliar de diagnóstico na detecção precoce de sacroileíte ou de entesite calcaneana, apesar de alguns trabalhos polémicos (13).

A sua interpretação exige no entanto prudência, pois embora constitua um método muito sensível, é inespecífico, pelo que e para além da necessária integração e valorização no contexto clínico, radiológico e de outros eventuais elementos de diagnóstico, a informação cintigráfica quantificada deverá relacionar-se sempre com a face de actividade inflamatória da doença (14).

RÉSUMÉ

Nous avons évalué radiologiquement et par scintigraphie quantifiée les articulations sacroiliaques et les insertions ostéotendineuses du calcaneum dans 40 malades atteints de spondylarthrite séronégative et dans 25 témoins.

L'étude faite sur les deux groupes, nous permet de souligner l'intérêt de ces techniques radioisotopiques comme une méthode très sensible, dans la démonstration précoce de sacroileite ou d'enthésite calcanéenne sans traduction radiologique.

ÉTUDE RADIOLOGIQUE ET SCINTIGRAPHIQUE QUANTIFIÉE DES ARTICULATIONS SACRO-ILIAQUES ET DES ENTHESIS CALCANEENNES DANS LES SPONDYLARTHRES SERONEGATIVES, Acta Reuma. Port., XI (2); 84-88, 1986).

SUMMARY

We have evaluated radiographically and by quantitative scintigraphic analysis, the sacroiliac joints and the calcaneal entheses in 40 patients with any form of seronegative spondylarthritis and in 25 controls.

Our results, allow us to emphasize the advantage of such a scintigraphic technic, which appeared to be very sensitive, although not specific, in the early demonstration of sacroiliitis or calcaneal enthesitis.

A RADIOLOGICAL AND QUANTITATIVE SCINTIGRAPHIC STUDY OF THE SACROILIAIC JOINTS AND CALCANEAL ENTHESIS IN THE SERONEGATIVE SPONDYLARTHROSIS. *Acta Reumatol. Port.*, XI (2); 84-88, 1986).

BIBLIOGRAFIA

1. BREWERTON D.A., JOSEPH J. BUNIM—HLA-B27 and the inheritance of susceptibility to Rheumatic Disease. *Arthritis Rheum.*, 19: 656-668, 1976.
2. BALL J.—Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 30: 213-223, 1971.
3. ALBERT J., LAGIER R. OTT.—Erosions entésopathiques extra-rachidiennes dans la spondylarthrite ankylosante. *Rev. Rhum.*, 50: 573, 1980.
4. WRIGHT V., MOLL. J.M.—Ankylosing spondylitis. *Br. J. Hosp. Med.*, 9: 331-341, 1973.
5. GERSTER J.C., VISCHNER T.L., BENNANI A. et al.—The painful heel. *Ann. Rheum. Dis.*, 36: 343-348, 1977.
6. KELLGREN J.H.—Epidemiology of chronic rheumatism. *Atlas of Standard Radiographs of Arthritis.*, vol. 2, 1963.
7. RUSSELL A.S., LENTLE B.C., TERCY J.S.—Investigation of sacroiliac disease. Comparative evaluation of radiological and radionuclide techniques. *J. Rheum.*, 2: 45-51, 1975.
8. NAMEY T.C., McINTYRE J., BUSE M., et al.—Nucleographic studies of axial spondylarthritides. *Arthritis Rheum.*, 20: 1058-1064, 1977.
9. CHAPPMAN A.H., SEWELL J.R. et al.—Quantitative Scintigraphy in Diagnosis and management of plantar fasciitis (calcaneal periostitis). Concise Communication. *J. Nucl. Med.*, 21: 633-636, 1980.
10. DIBES P.E., WAGNER H.N. *Atlas of Nuclear Medicine. Bone.*, vol. 4: 73, 1978.
11. STRASHUN A., CHAYES Z.—Migratory osteolysis. *J. Nucl. Med.*, 20: 129-132, 1979.
12. SEWELL J., BLACK C., CHAPMAN A., STATHAM J., HUGHES G., LAVANDER J.—Quantitative scintigraphy in diagnosis and management of plantar fasciitis (calcaneal periostitis). Concise communication. *J. Nucl. Med.*, 21: 634, 1980.
13. DEQUEKER J., DE FOO M., et al.—Evaluation of sacroiliitis. Comparison of radiological and radionuclide techniques. *Radiology.*, 128: 687-689, 1978.
14. D'ESHONGUES J.R., DELCAMBRE J., SULMAN C., et al.—Intérêt et limites de la Scintigraphie des sacro-iliaques au pyrophosphate de technetium. *Rev. Rhum.*, 42: 383-389, 1975.

HOSPITAL DE S. JOÃO
FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO
PORTO - PORTUGAL

AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS MÉTODOS DE MEDIÇÃO DA DOR NAS DOENÇAS REUMÁTICAS

A. ALBINO TEIXEIRA, DOMINGOS ARAÚJO, A. LOPES VAZ

A dor, experiência subjectiva, difícil de definir e expressar, é influenciada por factores constitucionais, temperamentais, culturais, pelas experiências álgicas prévias, pelo estado emocional, etc.

A sua importância nos doentes com afecções reumáticas é inegável, constituindo o seu controlo, um dos objectivos da terapêutica (o principal na valoração subjectiva de muitos deles).

A dificuldade de mensuração de uma variável subjectiva acresce a limitação resultante de se ignorar a natureza e intensidade dos estímulos dolorosos, ao contrário do que se verifica na dor experimental. Estas dificuldades não obstaram ao ensaio de múltiplos métodos de quantificação da dor.

Os métodos designados como "objectivos" (provas funcionais, excreção de catecolaminas) são indirectos e não inteiramente correlacionáveis com a dor a avaliar. A execução de provas funcionais depende de outros factores para além da dor e também da vontade e capacidade de aprendizagem do doente. Por outro lado, embora se saiba que a excreção urinária de catecolaminas está aumentada nas experiências álgicas, a sua normalização é consequência indirecta do efeito antiálgico dos fármacos e não é correlacionável de forma quantificada com a intensidade da dor nem com o seu alívio. (Quadro 1).

As escalas descritivas simples, enunciando 4 ou 5 graus de dor não são suficientemente sensíveis. (Os estudos da dor provocada experimentalmente permitiram concluir que o Homem é capaz de distinguir 21 graus desde o limiar de percepção da dor até à sensação de intolerabilidade).

Os métodos percentuais e fraccionais em que o doente expressa a percentagem ou fracção de alívio da dor em relação ao estado prévio, não têm tido aplicação generalizada nem foram submetidos a avaliação.

QUADRO 1

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA DOR

Subjectivos	Objectivos
<ul style="list-style-type: none"> • Escala descritiva simples • Escalas numéricas; métodos percentuais e fraccionais • Escalas visuais analógicas • Métodos não verbais 	<ul style="list-style-type: none"> • Provas funcionais • Excreção de catecolaminas

As escalas visuais analógicas quando aferidas e correctamente empregues, têm permitido avaliações sensíveis e reproduzíveis em 95% dos doentes. Nestas, o doente assinala num segmento de recta ou de circunferência marcados nas extremidades com as indicações, sem dor e dor máxima, a intensidade da dor. O doente pode ter acesso às suas avaliações precedentes.

Uma escala idêntica pode ser utilizada para quantificar o alívio da dor. Esta modalidade permite estabelecer uma mesma linha de base para todos os doentes, podendo afastar-se as reservas quanto ao significado duma variação com as mesmas dimensões verificada em zonas diferentes da escala. Por outro lado, é mais fácil à generalidade dos doentes expressarem o alívio da dor do que a sua intensidade. Esta é, no entanto, imprescindível para a distribuição de doentes por grupos idênticos, a comparar no decurso do ensaio clínico. (Fig. 1).

Para avaliação da dor articular foram projectados vários apetrechos, palpâmetro de Hollander, palpâmetro de Steinbrocker e dolorímetro de MacKarty que têm tido aplicação restrita. A valorização da dor por pressão digital e mobilização (índice de Ritchie) ganhou utilização mais alargada.

É necessário proceder à avaliação de sensibilidade e reprodutibilidade na população Portuguesa dos métodos consagrados internacionalmente porquanto se têm demonstrado variações culturais na aplicação da escala visual analógica.

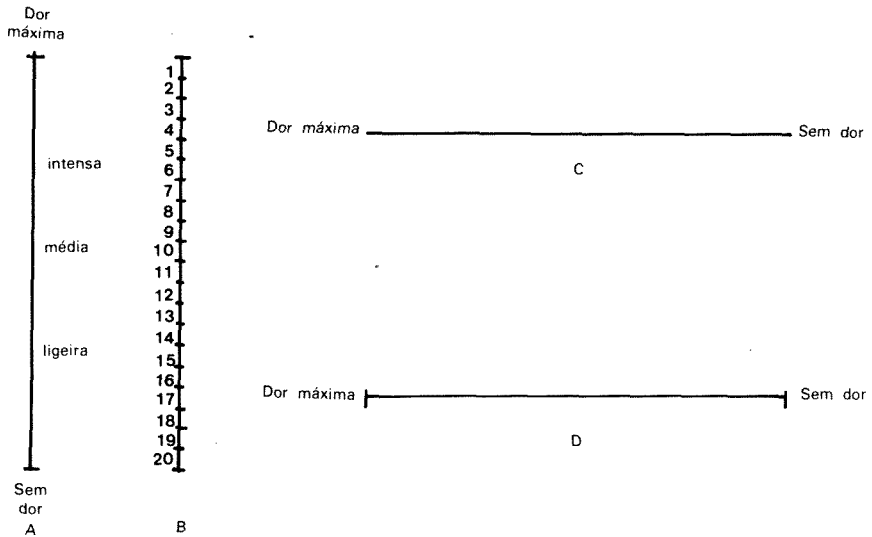
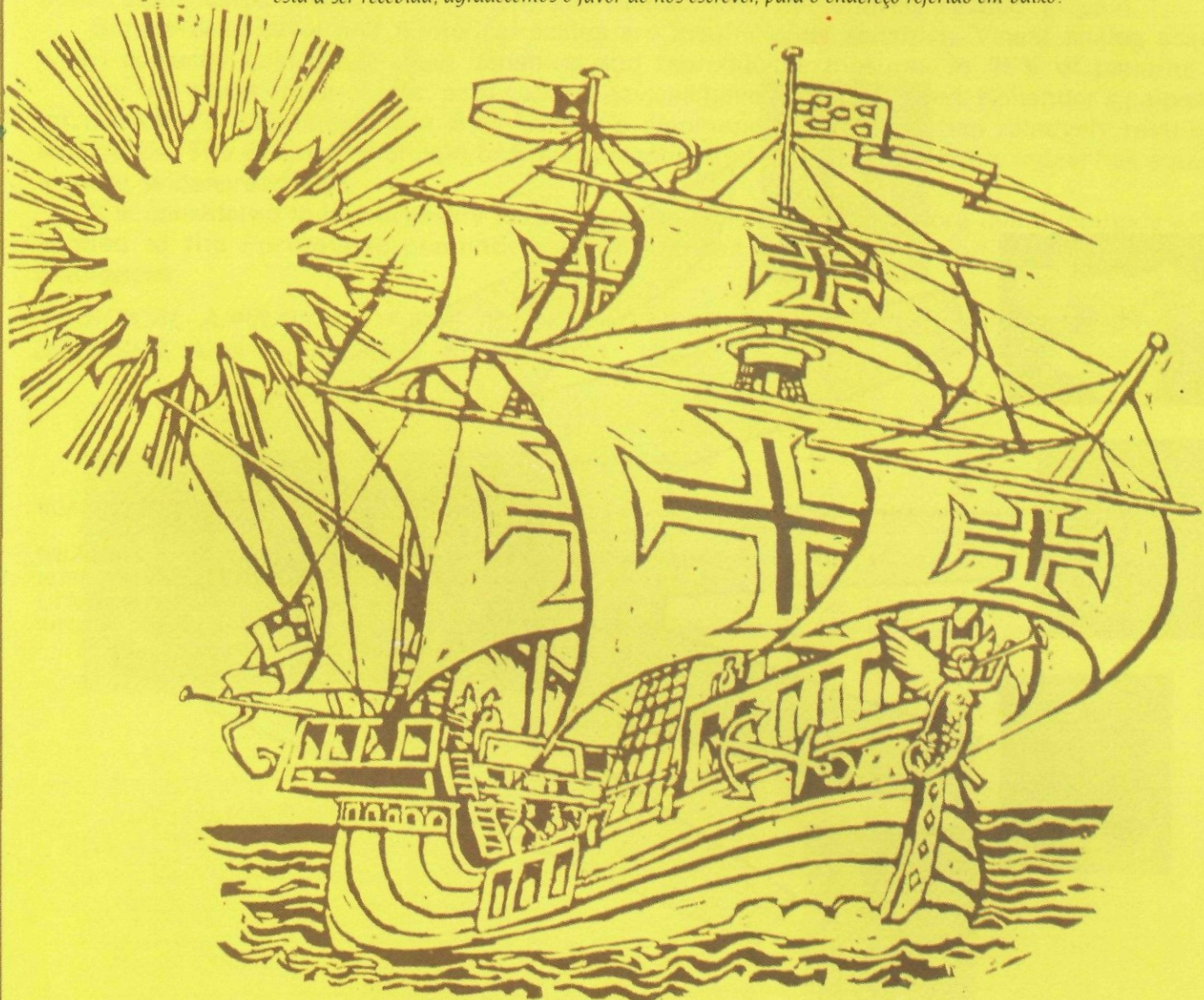


Fig. 1

OS DESCOBRIMENTOS PORTUGUESES

Queira-nos acompanhar na narração das viagens dos primeiros navegadores portugueses. Para o efeito vamos enviar pelo correio uma emissão única limitada, de elevada qualidade na pintura, ilustrada para esta série, com as caravelas daquele tempo. Para sabermos que a série está a ser recebida, agradecemos o favor de nos escrever, para o endereço referido em baixo.



Um potencial a descobrir por si.

BRUFEN Ibuprofen 400

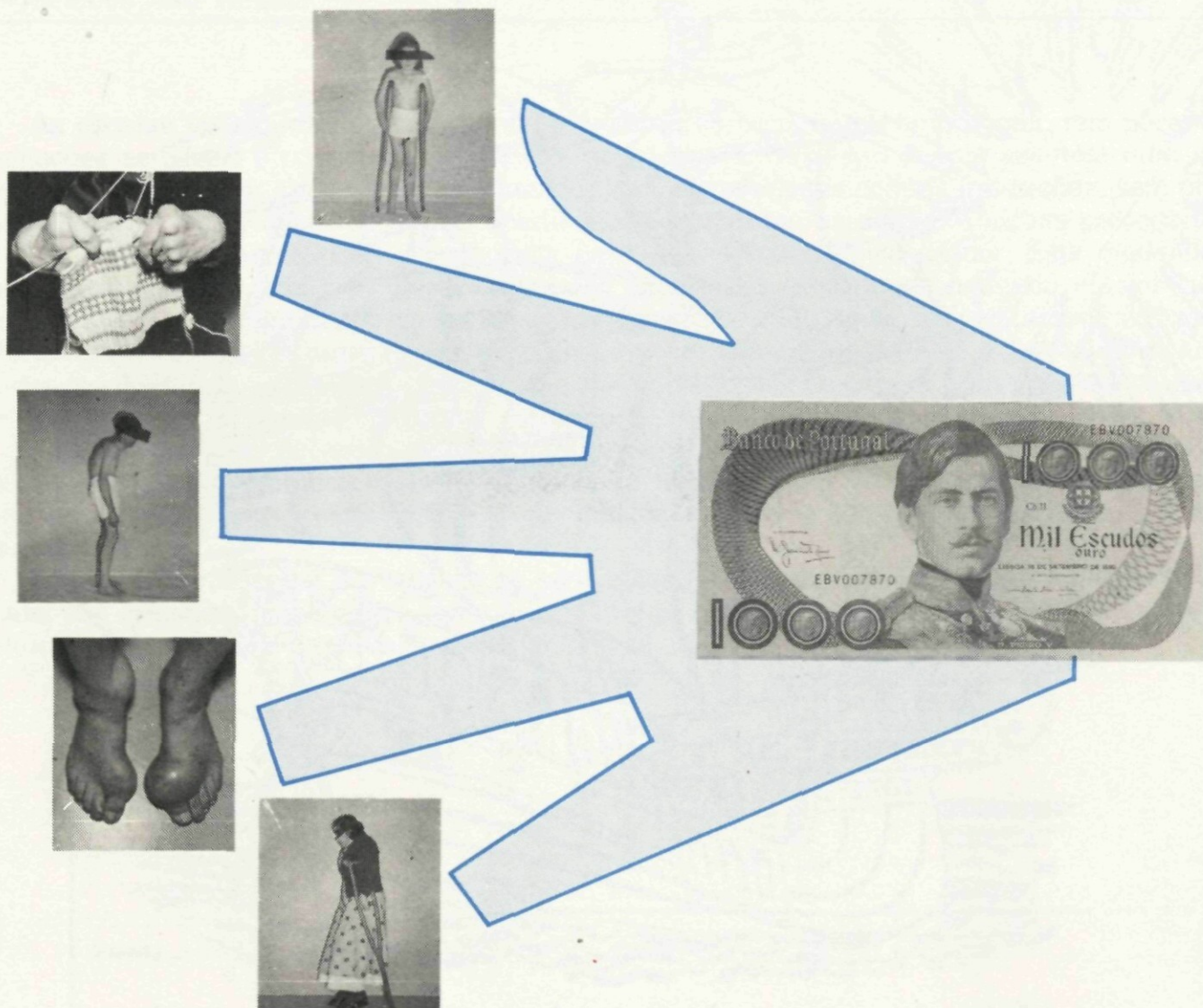
- 18 anos de experiência clínica
- acção analgésica comprovada
- posologia flexível
- excelente perfil de segurança, nos idosos



- bem tolerado em uso prolongado
- baixo risco de acumulação
- baixo risco de interacções medicamentosas

Informações sobre prescrição O Brufen (ibuprofen) é um fármaco anti-reumático não esteróide com actividade analgésica, anti-inflamatória e antipirética necessária para dominar a dor e a inflamação presentes nas artrites e em outras afeições. Uma das características mais importantes do Brufen é a incidência excepcionalmente baixa de efeitos laterais em relação com o seu uso. As investigações laboratoriais realizadas durante os ensaios clínicos com o Brufen não mostram qualquer alteração significativa dos parâmetros hemáticos, urinários ou bioquímicos. Tem-se mesmo verificado uma boa tolerância para o Brufen em doentes que manifestavam fortes reacções gastrointestinais ao tratamento com outros anti-reumáticos. **Composição** Brufen 400: grageias a 400 mg de ibuprofen. **Indicações** Artrite reumatoide, osteoartrite e outras manifestações reumáticas, tais como espondilite anquilosante, doença de Still, reumatismo muscular; lombalgias, prolapso discal, lesões dos tecidos moles, lesões traumáticas e desportivas; dismenorria, dor pós-estrutiva, dor pós-operatória e outras situações dolorosas de intensidade moderada. **Efeitos laterais** A incidência de efeitos laterais é muito baixa; foram apenas referidos casos isolados de sintomas dispepticos, erupção cutânea e, no caso dos supositórios, irritação local passageira. **Posologia** A dose inicial recomendada é de 1200 a 2400 mg/dia, em 3 fracções, ou seja, 3 a 6 grageias de Brufen 400. A dose de manutenção a administrar depois de obtido o êxito desejado, oscila entre 400 a 1200 mg/dia de Brufen 400. O tratamento combinado (via oral + rectal) está particularmente indicado quando as dores são de predomínio nocturno e/ou intensa rigidez matinal. Realiza-se em regra introduzindo um supositório ao deitar, complementarmente à medicação oral acima referida. **Apresentação** BRUFEN 400 Emb. 50 grageias 580\$00 Emb. 100 grageias 1035\$00 Brufen apresenta-se ainda em embalagens de 100 grageias doseadas a 200 mg (Esc. 560\$00) e em 12 supositórios a 500 mg (Esc. 300\$00)

**Está na sua mão, com tão pouco,
ANUALMENTE,
ajudar a evitar, curar ou compensar
situações graves como estas**



**PARTICIPE CONNOSCO
no tratamento e na recuperação possível
DE UM SÓ QUE SEJA
dos 800.000 Reumáticos Portugueses**

LIGA PORTUGUESA CONTRA O REUMATISMO

Rua D. Estefânia, 187-189 — 1000 LISBOA

Telefs. 57 23 26 - 4 07 64

Todos os dias das 9 - 12 e das 14 - 18 h

SUMMARY

Pain is an entirely subjective experience and thus difficult to define. However it is of unquestionable importance and its control one of the therapeutic aims as well as one of the patients expectations.

The limitation of most evaluation techniques so far employed resides in the fact that the intensity and nature of the painful stimuli are ignored. The so called "objective methods" (functional tests, catecholamines excretion) are indirect and not entirely related to pain.

Simple descriptive and numerical scales are insufficiently sensitive. Visual analog scales, when correctly calibrated, allow sensitive and reproducible measures in 95% of patients.

For the assessment of joint pain various devices have been conceived: Hollander's palpometer, McKarty's palpometer and Steinbrocker's algometer, which have had relatively restricted application. The estimation of pain by finger pressure and mobilization (ritchie index) has acquired a more widespread use.

It is considered to be necessary to evaluate the sensitivity of the more usual methods when applied to the Portuguese population as differences have been reported due to ethnical differences.

A CRITICAL APPRAISAL OF THE METHODS EMPLOYED TO ASSESS PAIN IN RHEUMATIC DISEASES, Acta Reuma. Port. XI (2): 89-91; 1986.

BIBLIOGRAFIA

- BOARDMAN, P. J., HART, F. D. — Clinical measurement of the anti-inflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis. *Brit. Med. J.* (1967), IV, 264-268.
- DELBARRE, F. et al. — Étude rationnelle des médicaments anti-inflammatoires chez l'homme. "R" 1982, N.º 58, XII, 1.
- HUSKISSON, E. C. — Measurement of pain. *Lancet* (1974), II, 1127-1131.
- LITTLE JOHNS — The clinical assessment of analgesic drugs. *Br. J. Clin. Pharmac.* (1981), 11, 319-332.
- RITCHIE, D. M., et al. — Clinical studies with an articular index for assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Quart. J. Med.* (1980) 37, 393-460.

FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO
HOSPITAL DE S. JOÃO
PORTO - PORTUGAL

MANIFESTAÇÕES OCULARES DOS REUMATISMOS INFLAMATÓRIOS*

PALMARES, J., VIEIRA, J.C., ARAÚJO D., ALMEIDA, M. e A. LOPES-VAZ

RESUMO — Avaliou-se, num estudo retrospectivo de 138 doentes reumáticos observados no departamento de Oftalmologia, o tipo e a frequência de atingimento ocular. Nas diferentes doenças reumáticas a patologia ocular teve a seguinte distribuição: Artrite Reumatóide, 16,2%; espondiloartropatias seronegativas, 50%; artrite reumatóide juvenil, 21%; lúpus eritematoso disseminado, 16% e 29% em "outros reumatismos" (3 síndromas de Sjogren, 1 panarterite nodosa, 1 conectivite).

Observou-se em 13% dos doentes fazendo terapêutica esteroide, manifestações oculares de causa iatrogénica, enquanto em 19% dos doentes fazendo antimaláricos, mostravam alterações no adaptoelectroretinograma de fluorescência.

INTRODUÇÃO

Para avaliar a frequência e o tipo de atingimento ocular dos reumatismos inflamatórios procedeu-se a um estudo retrospectivo, que envolveu 138 doentes que frequentaram a consulta de Oftalmologia e cujas patologias se distribuíram por: artrite reumatóide (37 doentes) espondiloartropatias seronegativas (32 doentes), artrite reumatóide juvenil (28 doentes), lúpus eritematoso disseminado (24 doentes) e finalmente um grupo heterogéneo que denominamos "outros reumatismos" (17 doentes) (fig. 1).

(*) Trabalho do Departamento de Reumatologia (Director: Prof. Dr. A. Lopes Vaz) e do Serviço de Oftalmologia (Director: Prof. Dr. J. Castro Correia) com a colaboração dos gabinetes de Electrofisiologia, Angiografia, Campimetria e Cores.

FREQUÊNCIA DA PATOLOGIA OCULAR

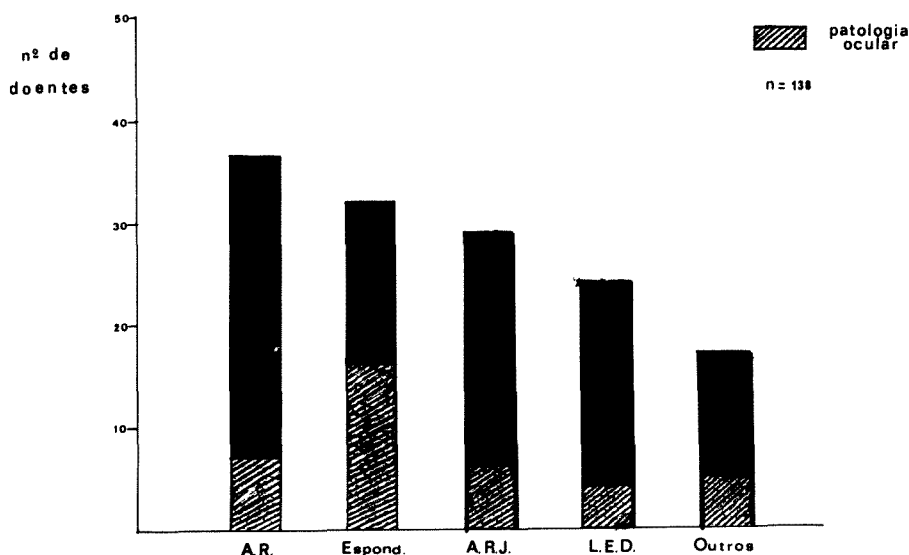


Fig. 1

A avaliação oftalmológica dos doentes compreendeu: o estudo da acuidade visual, exame do segmento anterior com biomicroscópio, fundoscopia, tonometria, teste de Schirmer. I e II e colorações vitais (fluoresceína e Rosa bengala), estudo da visão das cores e a campimetria cinética e estática. O adaptoelectroretinograma de fluorescência e a angiografia fluoresceínica efectuaram-se em todos os doentes a fazer terapêutica antipalúdica e nos doentes cuja realização se mostrou de interesse.

Nos doentes com artrite reumatóide, 16,2 p. cento apresentavam manifestações oculares patológicas: 3 ceratoconjuntivites secas e 3 iridociclites.

Nas espondiloartropatias seronegativas (18 doentes com pelvispondilite anquilosante, 7 com síndrome de Reiter, 6 com artrite psoriática e 1 com artrite da colite ulcerosa) 50 p. cento dos doentes apresentavam iridociclite. A maior incidência de patologia ocular verificou-se em valor absoluto nos doentes com pelvispondilite anquilosante em que mais de metade dos doentes observados (54%) estavam afectados. Nos doentes com síndrome de Reiter todos apresentavam lesões oculares. A menor incidência observou-se nos doentes com artrite psoriática em que apenas cerca de 1/3 dos doentes tinham lesões oculares (fig. 2).

Em 28 doentes com artrite reumatóide juvenil, 6 doentes (21 p. cento) tinham atingimento, tendo-se verificado em 3 doentes a presença de iridociclite e em 3 ceratoconjuntivites secas.

Nos doentes com lúpus eritematoso disseminado verificaram-se: duas retinopatias lúpicas, uma episclerite e uma ceratoconjuntivite seca.

No grupo que denominamos "outros reumatismos" 5 doentes apresentaram patologia ocular (29 p. cento). Estes doentes incluíam 3 com síndrome de Sjogren, 1 doente com panarterite nodosa e outro com uma conectivite não identificada.

Dos doentes a fazer terapêutica esteróide 13 p. cento apresentavam manifestações oculares de provável causa iatrogénica. Não se verificaram diferenças significativas na distribuição pelos diferentes grupos reumáticos à excepção da AR do adulto em que a incidência era percentual-

ESPONDILOARTROPAÍAS

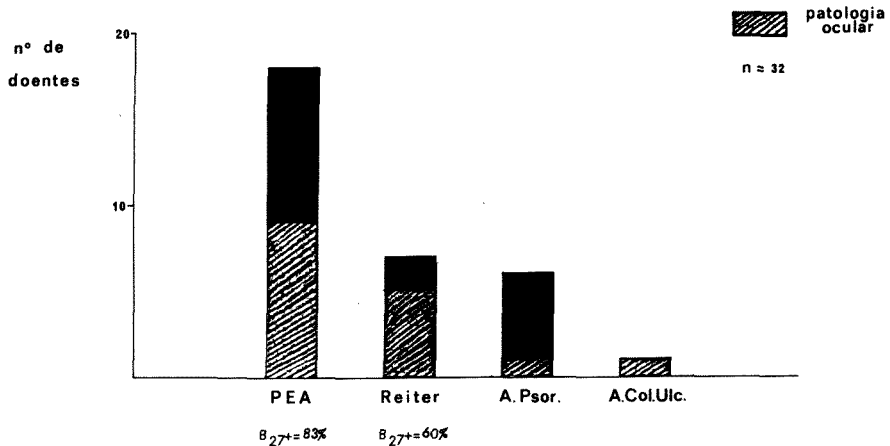


Fig. 2

mente mais baixa (10% versus 30% nos outros grupos: LED, ARJ e Espandiloartropatias). Nos doentes medicados com antipalúdicos de síntese apenas foi necessário suspender a medicação em 8 (19 p. cento) por apresentarem alterações no adaptoelectroretinograma de fluorescência.

Em conclusão, podemos salientar do nosso estudo:

1. a elevada incidência de manifestações oculares patológicas verificada no grupo das espondiloartropatias seronegativas.
2. a ausência de complicações graves com a terapêutica antipalúdica, devido à detecção precoce das lesões, obtida pelo uso do adaptoelectroretinograma de fluorescência.
3. a raridade de ceratoconjuntivites secas (8 p. cento de todos os doentes observados).

SUMMARY

In a retrospective study of 138 rheumatic patients seen at the Ophthalmologic department the type and frequency of ocular involvement was assessed.

The distribution of ocular pathology in different rheumatic diseases was: rheumatoid arthritis, 16,2%; seronegative spondylarthropathies, 50%; juvenile rheumatoid arthritis, 21%; systemic lupus erythematosus, 16% and 29% other rheumatic diseases (3 Sjogren syndromes, 1 panarthritis nodosa, 1 connectivitis).

It was observed that in 13% of patients undergoing steroid therapy, iatrogenic ocular manifestations were present, whilst in 19% of patients treated with synthetic antimalarials fluorescence adaptoelectroretinograms showed pathological alterations.

OCULAR MANIFESTATIONS OF RHEUMATIC DISEASES Acta Reuma. Port. XI (2): 92-94; 1986

Nos síndromas dolorosos reumáticos

ARTRIDOL®

ANALGÉSICO,
ANTI-INFLAMATÓRIO LOCAL

rápido e profundo poder penetrante

na dor
na inflamação

potente **acção**
analgésica
melhoria da
capacidade
funcional
restabelecimento
da **mobilidade**



**NOVO
AROMA**



Apresentação
Frasco auto-aplicador de 50 g — P.V.P. 787\$50

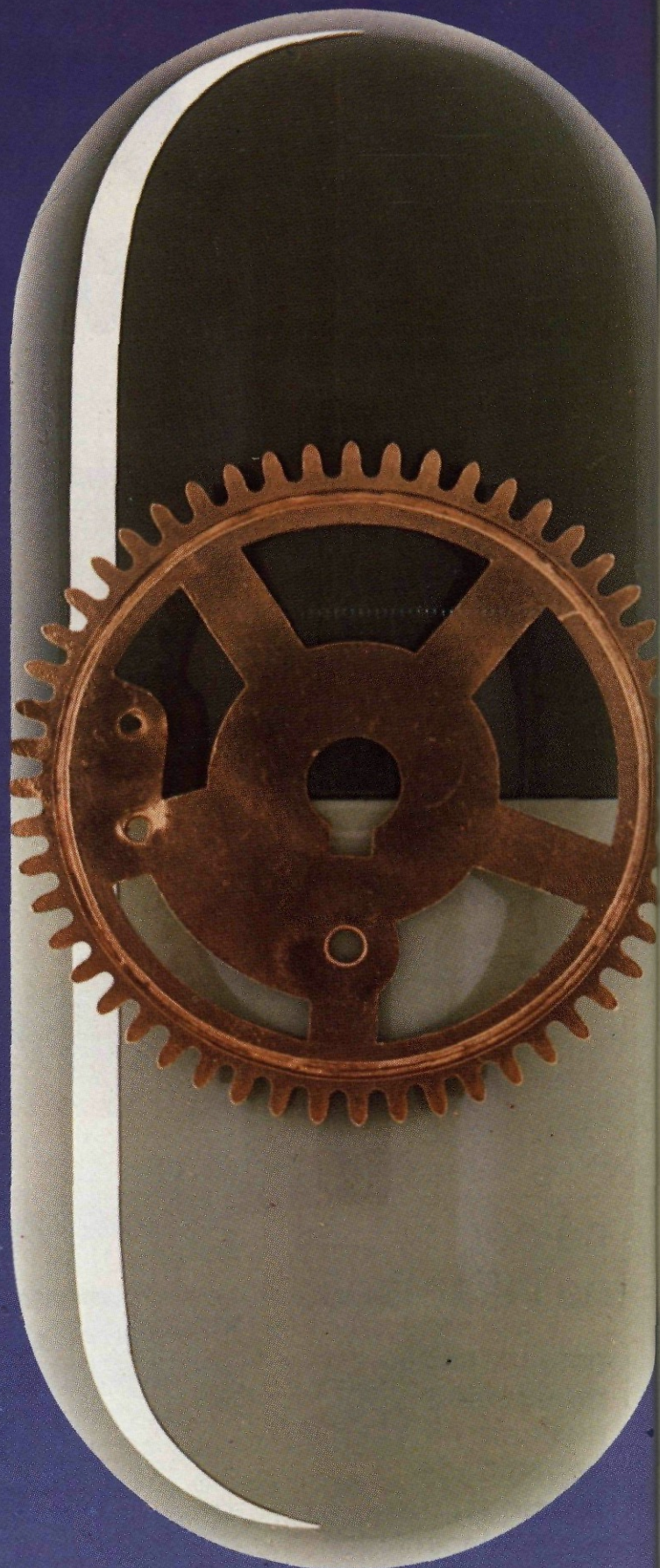
NAS AFECÇÕES REUMATISMAIS

Rantudil

ACOMETACINA

60

Alternativas
de
eleicos



APRESENTAÇÃO: CAIXA DE 50 CÁPSULAS
DOSEADAS A 50mg DE ACOMETACINA
PVP - 2.560\$00 · SNS - 512\$00



Bia

FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA
HOSPITAL DE SANTA MARIA
LISBOA - PORTUGAL

ERYTHEMA NODOSUM AND BRUCELLAR SPONDYLODISCITIS*

JOSÉ A. MELO-GOMES⁽¹⁾, J. TEIXEIRA DA COSTA⁽¹⁾ and MÁRIO VIANA-QUEIROZ⁽²⁾

ABSTRACT — The diagnosis of Brucellar spondylodiscitis preceded by erythema nodosum was made in a 54-year-old portuguese woman. This is the first case of such association reported in the medical literature. The differential diagnosis of this condition is discussed.

Key indexing terms: ERYTHEMA NODOSUM; BRUCELLOSIS; SPONDYLODISCITIS.

Erythema nodosum is a characteristic clinical entity that may be a cutaneous sign of a wide variety of systemic diseases. It is considered as a cell-mediated hypersensitivity reaction (1) and neither its clinical appearance, nor its histopathology have given any clues about the presence or the kind of an underlying systemic illness (2).

Several diseases of unknown etiology (sarcoidosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, Behçet's syndrome), infectious diseases (streptococcal, tuberculosis, leprosy, yersiniosis, psittacosis, lymphogranuloma venereum, coccidioidomycosis, histoplasmosis, North American blastomycosis, trychophyton) and drugs (oral contraceptives, sulfonamides, penicillin, bromides, iodides) are known to have the ability of having erythema nodosum as one of its signs.

However, to our knowledge, an association between erythema nodosum and brucellosis has been reported only rarely (3, 4) in the past fifteen years and is not mentioned in the standard textbooks of rheumatology (5, 6, 7) and medicine (2, 8). Moreover, as far as we know, an association with osteoarticular brucellosis has not yet been reported.

(*) From the Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Fernando de Pádua) do Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

⁽¹⁾ Intern of Rheumatology at the Hospital de Santa Maria—Lisboa.

⁽²⁾ Professor of Medicine Head of the Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do Hospital de Santa Maria.

CASE REPORT

MJMP, a 54-year-old white woman, who works as a primary school teacher in the countryside of Portugal, was first observed in our rheumatologic outpatient clinic on November 13, 1983, complaining of a painful stiff neck.

She referred the onset of her present illness to the beginning of August 1983, when she had several crops of red skin nodules, tender to touch, with 1 to 3 centimeters in diameter, spread on the anterior surface of both legs, together with low-grade fever (37 to 38°C), malaise, loss of appetite and arthritis of knees and ankles.

She was then seen by her family doctor and the diagnosis of erythema nodosum was made. Treatment with aspirin and penicillin was started, without any apparent effect on her illness. Blood and urine analysis were normal with the exception of a ESR of 28 mm on the first hour.

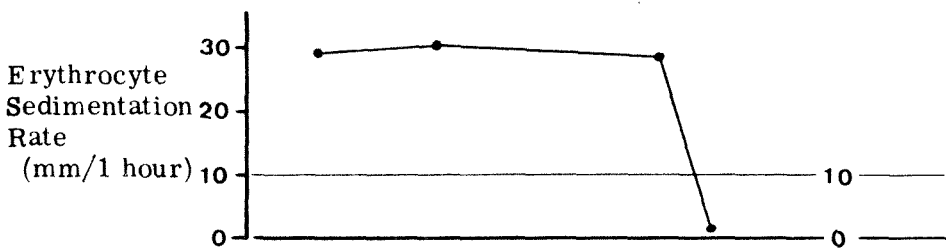
The entire process lasted for about two and a half months and by the beginning of October 1983 she began to complain of a painful and progressively stiffer neck and continued to have low-grade fever (Figure 1).

She lives in the countryside and uses to eat frequently cheese made with unpasteurized goat milk. Her past personal and familiar medical history was otherwise irrelevant.

When we first saw her, the physical examination showed a middle aged white woman with low fever (37,8°C), painful and limited motion of the neck and a brownish round nodule, about 2 centimeters in diameter, on the anterior aspect of her leg. Everything else was normal.

Brucella agglutination titer

>1/320 1/320



Low grade fever



Erythema nodosum



Arthritis/arthralg.



Painful and stiff neck



TETRAC.
RIF.

SYMPTOM FREE

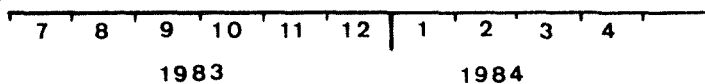


Fig. 1— Clinical and laboratorial evolution of MJMP, a 54-year-old white woman who has had Brucellosis associated with erythema nodosum and oligoarthritis followed by an infectious spondylodiscitis

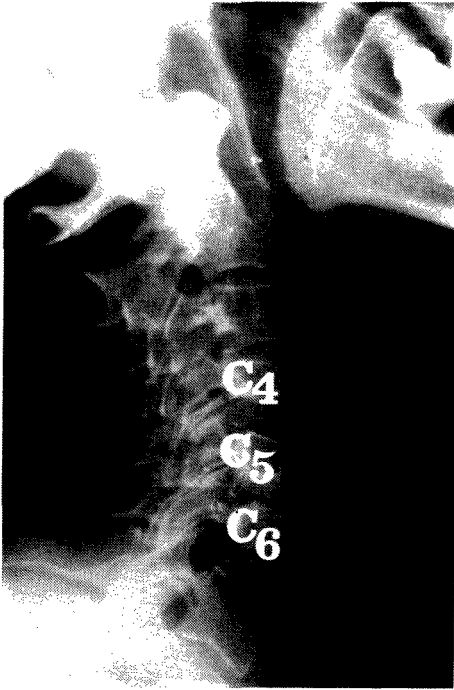


Fig. 2—Cervical spine radiograph of MJMP, a 54-year-old woman with brucellar spondylodiscitis preceded by erythema nodosum. A spondylodiscitis at C₅-C₆ level is evident.

The results of the investigations showed: Haemoglobin 14.0g/dl, white cell count 7900/mm³, ESR 27mm on the first hour; renal and liver function tests were normal; chest radiograph was normal and Mantoux test reaction (1/1000) negative. Cervical spine radiograph (Figure 2) showed a spondylodiscitis at C₅-C₆ level, and Brucella agglutination titer was positive at a dilution greater than 1/320 (a titer equal or superior to 1/160 is considered significant in our hospital).

We treated the patient with Tetracycline (2g daily for 3 months) plus Rifampin (600 mg daily during the first month of treatment). All her symptoms and signs disappeared after the first two weeks of treatment and on February 10, 1984, the ESR fell to 2 mm. Brucella agglutination titer remained abnormal on the same day (1/320).

DISCUSSION

Cutaneous lesions of Brucellosis are rare and were found in only 1.5% of 1288 cases seen in the USA (9). Although rare, numerous forms of skin manifestations of Brucellosis have been described (see Table I, adapted from Berger et al (4)).

The most interesting and peculiar aspect of this clinical case is the association of two different kinds of articular involvement: a mild self-limited arthritis accompanying erythema nodosum, which is thought to represent an hypersensitivity reaction (1, 10) and an infectious spondylodiscitis, one of the most common areas involved in Brucellosis of the bones and joints (11).

Brucellosis is still endemic in Portugal. However, in our country the two infectious agents most frequently associated with erythema nodosum are Mycobacterium tuberculosis and Streptococcus (12). So, if a particular patient has a recent medical history of erythema nodosum and a clinically and radiographically demonstrated spondylodiscitis, such as ours, the first diagnosis sought is tuberculous spondylodiscitis. However, in our case, the normal chest X-ray, negative

TABLE 1

CUTANEOUS LESIONS DESCRIBED IN BRUCELLOSIS (FROM BERGER ET AL.⁴)

CONTACT BRUCELLOSIS	TRANSIENT NONSPECIFIC
Brucella dermatitis	Fine papular or papular urticaria-like eruptions
Primary inoculation abscesses	Erythema nodosum (EN) or EN-like deep dermal nodules
DISSEMINATED LESIONS	
Multiple cutaneous abscesses	Malar SLE-like erythema
Facial and leg eschars and ulcerations	Diffuse rubeoliform or scarlatiniform erythema
CUTANEOUS VASCULAR LESIONS	
Petechiae and purpura	Erysipelas-like
Thromboflebitis (pulmonary emboli)	Psoriasiform
	Impetiginous
	Pityriasis rosea-like
	Eczematous
	Edema

Mantoux test, normal urinalysis and relatively low ESR, together with suggestive epidemiological data and positive agglutination titer for *Brucella* allowed us to make the diagnosis of Brucellosis.

The importance of this differential diagnosis also lies on the fact that drugs (streptomycin and rifampin) used in the treatment of osteoarticular manifestations of either one or the other of these diseases can change their clinical picture although it may not result in a definitive cure.

We think that Brucellosis should be investigated in patients with erythema nodosum, who, despite the usual tests made, do not reveal an underlying systemic illness, and go on having a mild illness (with low-grade fever) for longer than 3 months after the onset of symptoms.

REFERENCES

- 1 SHERMAN W B — Hypersensitivity, Mechanisms and Management Philadelphia, W.B. Saunders, 1968
- 2 Cecil Textbook of Medicine Ed J B WYNGAARDEN and L H SMITH Jr., 16th edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1982 P. 2280
- 3 GOLDSTEIN R S — Erythema Nodosum and Brucellosis *Br. Med J* 1 809, 1976
- 4 BERGER T G, GUILL M A, GOETTE D K — Cutaneous lesions in Brucellosis *Arch Dermatol* 117 40, 1981
- 5 Copeman's Textbook of the Rheumatic diseases Ed J T SCOTT, 5th edn, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978
- 6 Arthritis and Allied Conditions Ed D J McCARTY, 10th edn, W.B. Saunders, Philadelphia, 1985
- 7 Textbook of Rheumatology, Eds W N KELLEY, E D HARRIS, S RUDDY, and C B SLEDGE, 2nd edn., W.B. Saunders, Philadelphia, 1985
- 8 Harrison's Principles of Internal Medicine Eds R G PETERSDORF, R D ADAMS, E BRAUNWALD, K J ISSELBACHER, J B MARTIN and J D WILSON, 10th edn, McGRAW-HILL, New York, 1983.
- 9 Brucellosis Surveillance Annual Summary 1975 Atlanta, Center of Disease Control, 1975.
- 10 HARRIS H J. — Brucellosis Hagerstown, Md, Harper & Row Publishers Inc., 1941, P. 121-125.
- 11 KELLY P J, MARTIN W J, SCHIRGER A, WEED L A — Brucellosis of the Bones and Joints *J.A.M.A* 174: 347, 1960
- 12 RODRIGUES A J C, PEREIRA J J R — Eritema Nodoso *Acta Reuma Port* X 155, 1985



NAPROSYN[®]

500

(Naproxen)

Comprimidos e Supositórios
alta potência

30 comprimidos a 250 mg e a 500 mg - 980\$00 e 1.682\$50
12 supositórios a 250 mg e a 500 mg - 517\$50 e 830\$00

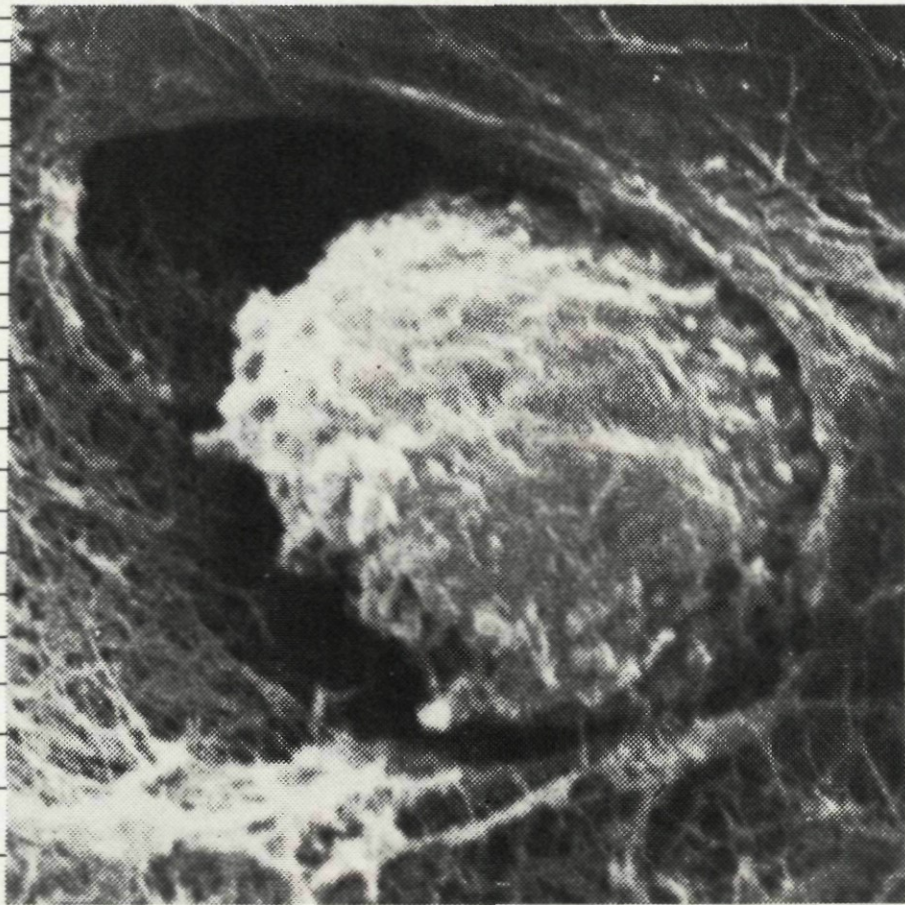
30 supositórios a 250 mg e a 500 mg - 1.135\$00 e 1.815\$00
Duo (30 comp. a 250 + 30 sup. a 500 mg) - 2.655\$00

S. M. S. - participação de 50 %



LABORATÓRIOS MEDICAMENTA, SARL | LISBOA

Quando começa a falhar aqui...



condrócito descoberto;
imagem ao microscópio
electrónico de varredura
(Neumüller, J.),
ampliação cerca de 3000 x.

ARTROSE RUMALON®

Composição

1 ml contém substâncias biológicas activas de 0,25 g de tecido cartilaginoso, 0,15 g de medula óssea, excipiente q. b.

Indicações

Artroses digitais. Gonartroses. Coxartroses. Espondilartroses. Poliartrroses. Artroses da menopausa.

Apresentação:

5 Ampolas: P.V.P. 433\$00 (S.N.S. 86\$50)
25 Ampolas: P.V.P. 1.624\$00 (S.N.S. 325\$00)



Posologia

2 ml, por via intramuscular profunda, em dias alternados, durante 6-8 semanas.

ROBAPHARM
PHARMA

ROBAPHARM S.A.
Basileia

Delegação científica
em Portugal:
Robapharm Portuguesa, Lda.
Rua D. João V, 27 - 2º Dto.
1200 Lisboa
Telefone 65 21 93

Casos Clínicos

HOSPITAL DE SANTA MARIA
FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA
LISBOA - PORTUGAL

FASCEÍTE DIFUSA COM EOSINOFILIA*

J. A. MELO GOMES (1), A. SILVA GRAÇA (2), ARTUR COSTA E SILVA (3), M. MESQUITELA (4),
J. PEREIRA DA SILVA (5) e M. VIANA QUEIROZ (6)

RESUMO— A fasceíte difusa com eosinofilia é um síndrome reumatológico recentemente isolado, cujo diagnóstico se baseia em critérios clínicos, laboratoriais e anátomo-patológicos.

Descrevemos o caso clínico de um homem de 55 anos, de raça branca, com fasceíte difusa atingindo os ante-braços, braços, coxas, pernas e o tronco, acompanhada de eosinofilia (contagens absolutas de 3000 a 9500/mm³) e das alterações anátomo-patológicas típicas na aponevrose sub-cutânea (fascia). O doente tinha também um síndrome ventilatório restritivo.

São discutidos alguns aspectos clínicos e terapêuticos deste síndrome, bem como o seu prognóstico.

INTRODUÇÃO

A *fasceíte difusa com eosinofilia* é uma das doenças do tecido conjuntivo mais recentemente individualizadas, tendo Lawrence Shulman no Congresso PanAmericano de Reumatologia, realizado em Toronto, em 1974 descrito os dois primeiros casos clínicos (1).

Esta entidade clínica caracteriza-se (1) pela associação de manifestações clínicas sugestivas — *endurecimento dos tecidos sub-cutâneos e diminuição da amplitude dos movimentos das*

(*) Núcleo de Reumatologia (Resp. Prof. Viana Queiroz) do Serviço de Medicina IV (Dir. Prof. Fernando de Pádua), Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas (Dir. Prof. Carvalho Araújo) e Serviço de Anatomia Patológica (Dir. Prof. Cortez Pimentel) do Hospital de Santa Maria.

(1) Reumatologista. Interno do Complementar de Reumatologia do H.S.M.

(2) Interno do Complementar de Infecçiology do H.S.M.

(3) Interno do Complementar de Anatomia Patológica do H.S.M.

(4) Assistente Hospitalar de Infecçiology do H.S.M.

(5) Reumatologista. Assistente da Faculdade de Medicina de Lisboa.

(6) Assistente Hospitalar de Reumatologia do H.S.M. Professor Auxiliar Convocado da Faculdade de Lisboa.

articulações adjacentes — alterações laboratoriais — *eosinofilia e hipergamaglobulinemia* — e histopatológicas típicas — *espessamento da aponevrose muscular sub-cutânea, a qual se apresenta infiltrada por linfócitos, histiócitos e plasmócitos (mais raramente também por eosinófilos)*.

Embora a síndrome pareça não ser tão rara como inicialmente se pensava (cerca de 100 casos descritos na literatura médica nos últimos 12 anos), este foi o primeiro caso clínico que observámos num adulto, e não conhecemos outro caso publicado na literatura reumatológica portuguesa.

CASO CLÍNICO

J.A.V., sexo masculino, raça branca, de 55 anos de idade, casado, escriturário, é internado no Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria no dia 17 de Junho de 1985, para esclarecimento de eosinofilia persistente.

Doença Actual—O doente situa o início da doença em Abril de 1985, altura em que, sem causa aparentemente desencadeante, refere o aparecimento de mialgias das duas coxas e, alguns dias depois, edema difuso dos membros inferiores, poupando os pés.

Duas semanas depois houve agravamento das queixas, surgindo diminuição da força dos membros inferiores e envolvimento aditivo do tronco (com mialgias e edema da parede). Devido ao aparecimento concomitante de astenia, anorexia e emagrecimento (cerca de 7 Kg em 2 meses), consulta o seu médico assistente, o qual lhe pede análises de rotina. Face à existência de eosinofilia é então proposto o seu internamento no Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do H.S.M., para investigação de parasitose sistémica.

Durante o internamento a sintomatologia mantém-se, verificando-se o envolvimento aditivo dos membros superiores (com características idênticas às já descritas para os membros inferiores), bem como limitação progressiva da mobilidade dos ombros, cotovelos e joelhos, e também da expansão torácica, devido ao agravamento das mialgias inter-costais.

Antecedentes Pessoais — Escriturário desde os 16 anos de idade. Hábitos tabágicos (5 cigarros/dia) e alcoólicos (2 dl de vinho/dia) ligeiros. Nega esforços físicos intensos ou fora do normal precedendo ou acompanhando o início da sintomatologia. Refere alguns episódios de fenómeno de Raynaud, de curta duração, no inverno que precedeu o início da doença actual.

Tuberculose pulmonar diagnosticada e tratada aos 28 anos de idade.

Antecedentes Familiares — Irrelévantés.

Exame Objectivo — Doente lúcido e colaborante, bem orientado no tempo e no espaço. Altura - 1,67 m; peso - 60 Kg (emagrecido). Marcha muito claudicante e impossível sem apoio. Pele de aspecto geral e coloração normais.

Cabeça e pescoço sem alterações. Ausência de adenomegalias palpáveis.

Tórax — Palpação dolorosa dos músculos inter-costais e das goteiras vertebrais. Elasticidade e expansão torácica diminuídas bilateralmente, de forma simétrica. Sem outras alterações do aparelho respiratório. Auscultação pulmonar — murmúrio vesicular mantido bilateralmente, sem ruídos adventícios.

Aparelho cardio-vascular sem alterações (pulso radial com frequência de 72/min., amplo, regular e rítmico; Tensão arterial - 120/80 mmHg; Auscultação cardíaca — tons cardíacos puros e bem batidos).

Abdómen — Palpação profunda muito dificultada devido à existência de acentuado endurecimento dos músculos da parede abdominal. Ausência de organomegalia ou massas palpáveis.

Membros — Edema, com sinal de godé nos ante-braços e nas pernas (Figs. 1 e 2). Massas musculares dos braços, ante-braços, coxas e pernas, endurecidas e dolorosas à palpação. Mãos e pés sem alterações.

Exame Objectivo Reumatológico — Além dos aspectos já referidos, relativos à marcha e aos membros, verificava-se a existência de limitação da mobilidade dos ombros (flexão - 90°; abdução - 90°), dos cotovelos (arco móvel de 10° a 90°), e dos joelhos (0° a 100°).

Exames psíquico elementar e neurológico normais.



Fig. 1 — Fotografias do ante-braco direito de J.A.V., sexo masculino, 55 anos de idade, com fasciite difusa com eosinofilia. Em Julho de 1985 (A) é visível a existência de edema difuso do ante-braco, evidenciado pelo sinal de godé



(seta). Alterações idênticas estavam presentes no ante-braco esquerdo. Em Agosto de 1985 (B) estava já presente a esclerose sub-cutânea, que dava à pele o típico aspecto de "casca de laranja seca".

Exames complementares de diagnóstico efectuados.

Laboratório: Hemograma: Eritrócitos — 4950000/mm³; Hemogl. — 14,6 g/dl; Ht — 46,3%; VGM — 93 μ³; Leucócitos — 15900/mm³ (20N + 50E + 26L + 4M). Velocidade de sedimentação globular — 15 mm na 1.^a hora. Glicemia — 79 mg/dl; Ureia — 33 mg/dl; Creatinina — 0,8 mg/dl; Uricemia — 4,9 mg/dl; TGO — 26 Un.; TGP — 17 Un.; CK — 12 Un.; LDH — 450 Un.; Fosfatase alcalina — 44 Un. Int.; Ionograma normal; Urina II-normal. Electroforese de proteínas séricas: PT — 6,1 g/dl; A — 3,40 g/dl; α₁ — 0,38 g/dl; α₂ — 0,52 g/dl; β — 0,73 g/dl; γ — 1,04 g/dl. RA teste, reacção de Waaler-Rose, células LE e anti-corpos anti-nucleares negativos. Proteína C-reactiva ++. TSH, T₃ e T₄ normais. Foi excluída parasitose por provas directas (pesquisa de ovos e parasitas nas fezes) e indirectas (serológicas) negativas.

Electrocardiograma normal.

Radiogramas ósteo-articulares e de tórax (projectões postero-anterior e de perfil) normais.

Provas de função respiratória: Diminuição das capacidades vital e total (65% do previsto). Volume residual normal. Resistências brônquicas e bronquiolares no limite do fisiológico. Normoxemia com normocápnia. Conclusão: Alteração ventilatória restritiva, sem repercussão nas trocas gasosas em repouso.

Mielograma-Aumento das percentagens dos precursores eosinófilos, sem distorções ou alterações maturativas.



Fig. 2 — Fotografia das pernas e pés de J.A.V., doente do sexo masculino de 55 anos de idade. Em Junho de 1985 (A) é bem visível o edema das duas pernas, posto em evidência pelo sinal de godé (seta); de notar a

ausência de edemas dos pés

Em Agosto de 1985 (B) verifica-se existir acentuado endurecimento sub-cutâneo, não havendo contudo edemas.

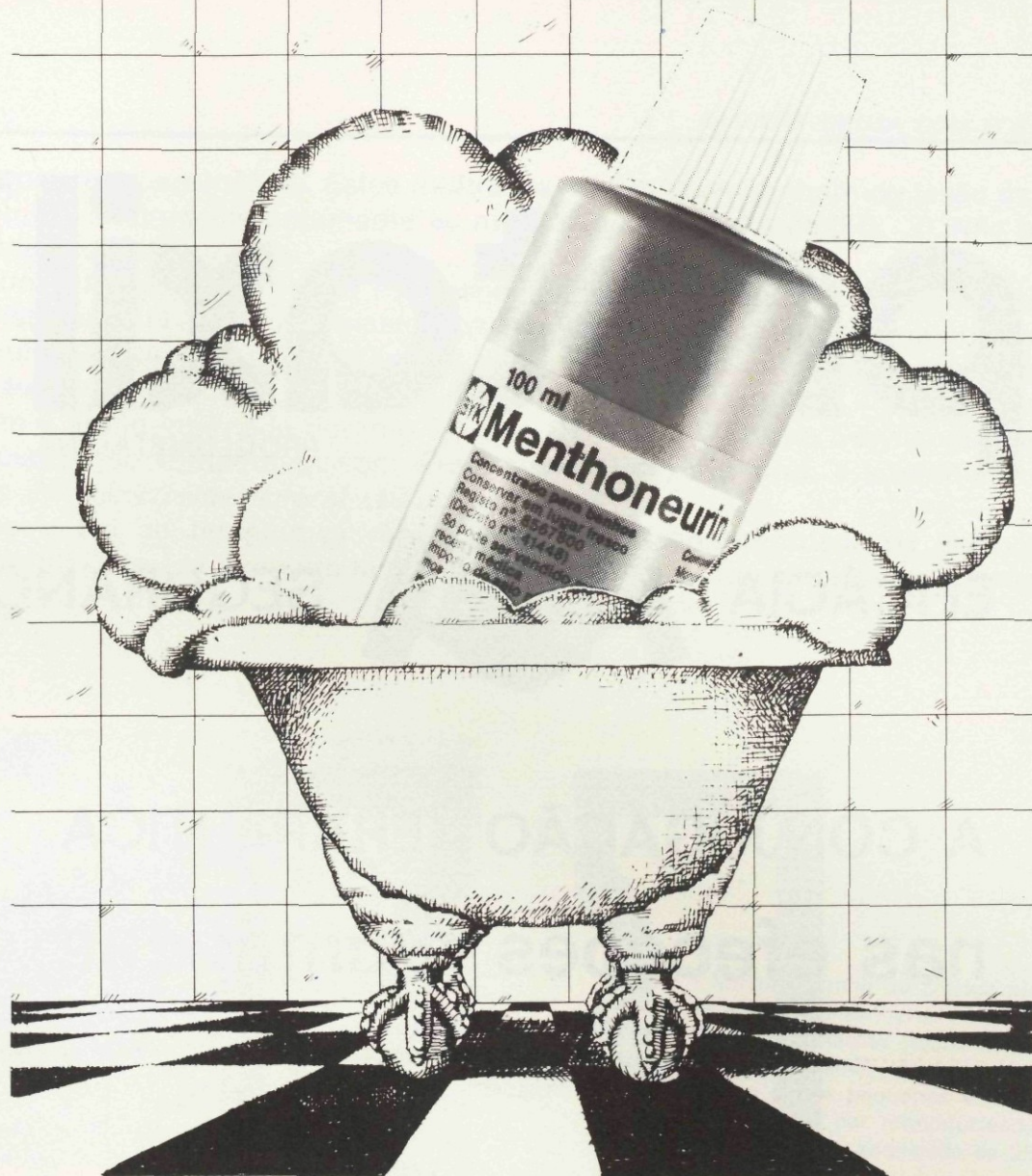
Evolução e Histopatologia

Em 17 de Julho de 1985 é pedido apoio reumatológico e o doente foi observado por um de nós (M.G.), tendo sido posta a hipótese diagnóstica de fasciíte difusa com eosinofilia e sugerida a efectivação de biópsia da pele, tecido celular sub-cutâneo, aponevrose e músculo.

A biópsia foi efectuada e o doente teve alta hospitalar a 2 de Agosto de 1985, continuando a ser seguido em consulta externa de reumatologia. Já em regimen ambulatório, foi recebido o relatório do exame histo-patológico, o qual era inconclusivo (Relatório: "Biópsia da pele, tecido celular sub-cutâneo, aponevrose e músculo, efectuada ao nível do 1/3 médio da superfície anterior da perna esquerda — Ligeiro processo inflamatório crónico inespecífico, constituído predominantemente por linfocitos e plasmóticos, e de localização peri-vascular").

Como a suspeita clínica se mantinha muito forte optou-se, de acordo com o doente, por repetir a biópsia, com as mesmas características mas desta vez ao nível do 1/3 médio da face dorsal do ante-braço esquerdo, a qual permitiu confirmar o diagnóstico clínico.

O exame histopatológico desta 2.^a biópsia (efectuada em 17/8/85) foi feito por um de nós (A.C. e S.), sendo o seguinte o seu relatório: "O material enviado para exame histológico é constituído por dois fragmentos, um deles interessando epiderme, derme e tecido celular sub-cutâneo, e o restante fragmento correspondente a aponevrose e tecido muscular superficial. No fragmento de pele a única alteração consiste em infiltrados peri-vasculares por elementos mono-



Menthoneurin[®]

concentrado para banhos

o alívio rápido, eficaz e prolongado das dores reumáticas

Composição

Monossalicilato de glicol	30 mg
Nicotinato de benzilo	40 mg
Nicotinato de metilo	40 mg
Cânfora	14 mg
Excipiente q.b.p.	1 ml

Indicações

Dores reumáticas de qualquer etiologia. Reumatismo muscular e articular.

Nevrites, lumbago, ciática, etc.

Perturbações da circulação periférica. Terapêutica complementar de lesões traumáticas.

Posologia

Para uma apreciação da reacção individual do doente, o primeiro banho deverá ser feito com 5 ml de **Menthoneurin** concentrado (conteúdo de 1/2 tampa do frasco) em cerca de 200 l de água. A dose poderá ser aumentada para 8 ou 10 ml.

A duração do banho deverá ser, em média, de 10 minutos; para obter um efeito mais intenso poderá prolongar-se para 15 ou 20 minutos.

Os banhos devem repetir-se com intervalos de 2 ou 3 dias.

Precauções

Os banhos com **Menthoneurin** pouco antes da menstruação podem adiantar o ciclo. Os doentes com tuberculose, doenças febris, perturbações cardiovasculares graves, tensão arterial instável ou hipertensão, só devem tomar banhos com **Menthoneurin** concentrado após autorização médica. Os banhos para estes doentes devem ser de curta duração, com dose reduzida e, de preferência, sob vigilância.

Menthoneurin, concentrado para banhos, só deve ser utilizado em solução e por pessoas de pele intacta, evitando-se o contacto com os olhos, nariz e a boca.

Apresentação

Frasco plástico com 100 ml de concentrado.
P.V.P. 715\$00 (S.M.S. 357\$50)



**Byk Gulden
Pharmazeutika
Konstanz**

Rua Sampaio e Pina, 12-8º Esq. - 1000 Lisboa - Tel. 68 37 81

protaxil[®]

PROGLUMETACINA

EFICÁCIA



SEGURANÇA

A CONJUGAÇÃO TERAPÊUTICA
nas efecções reumáticas

DIMINUI RAPIDAMENTE A DOR



SUPERIOR TOLERÂNCIA GÁSTRICA

MAIOR MOBILIDADE
NUM TEMPO REDUZIDO

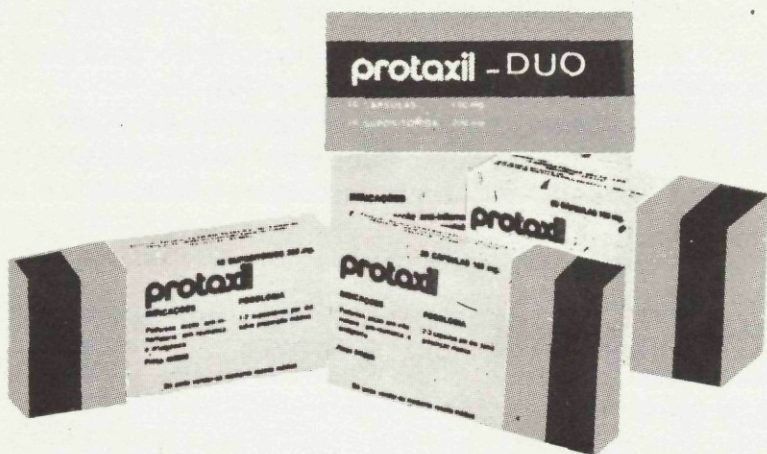


ISENTO DE INTERACÇÃO
COM OUTROS FÁRMACOS

DIMINUI OS COMPONENTES
INFLAMATÓRIOS



O ÚNICO QUE RESPEITA O
METABOLISMO DAS CARTILAGENS



DELTA
LABORATÓRIOS

MASSAMÁ - QUELUZ

Grupo ROTA RESEARCH

Protaxil cap. 20 - 896\$50
Protaxil cap. - 1961\$00
Protaxil cap. 10 - 589\$50
Protaxil Duo - 2675\$00

COMPARTICIPAÇÃO

50%

SMS / ADSE

nucleados, com raros eosinófilos. Estes infiltrados não se acompanham de lesão da parede vascular e localizam-se predominantemente ao nível da derme profunda (Fig. 3). Não há alterações do tecido adiposo sub-cutâneo.

No segundo fragmento, a fascia está espessada, com fibrose e com intensa infiltração por linfócitos, histiócitos, eosinófilos e mastócitos (Fig. 4). Este processo inflamatório estende-se ao tecido muscular vizinho com dissecação das fibras musculares, as quais apresentam igualmente alterações degenerativas" (Fig. 5).

O doente é então internado durante 10 dias (20 a 29/8/85) no Serviço de Medicina IV do H.S.M., iniciando-se terapêutica com *Prednisona* (1 mg/Kg/dia), e suplementos de *cálcio* (0,5g/dia) e *25 (OH) colecalciferol* (40 µg/dia).

Ao terceiro dia de terapêutica verificou-se diminuição acentuada da eosinofilia (3% de 13600 leucócitos/mm³, e aumento lento mas progressivo da força muscular dos membros infe-

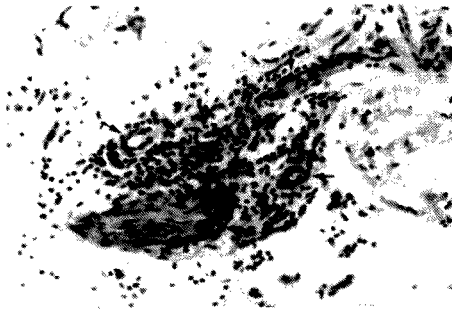


Fig 3 — Microfotografia de biópsia efectuada na face dorsal do ante-braco esquerdo de J.A.V., em 17.8.85, interessando pele, tecido celular sub-cutâneo, aponevrose (fascia) e músculo. Aspecto da derme profunda com feixe nervoso e três pequenos vasos (setas), tendo à periferia infiltração por mononucleados e eosinófilos (Hematoxilina-eosina, ampliação de 250x na película original)

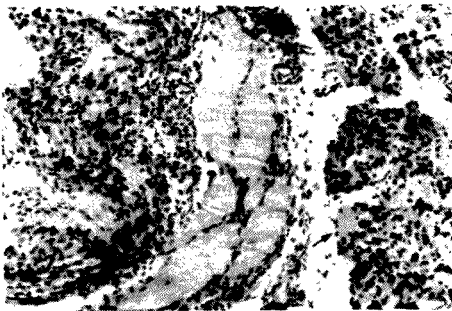


Fig 4 — Microfotografia da mesma peça histológica referida na Fig 4. Aspecto da fascia: espessamento, fibrose e intensa infiltração celular por histiócitos, linfócitos, eosinófilos e mastócitos (Hematoxilina-eosina, 160x na película original)

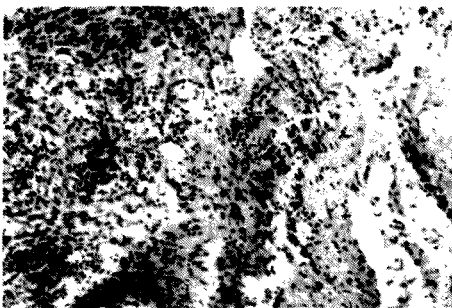


Fig 5 — Microfotografia da peça histológica referida nas Figs 4 e 5. Aspecto do músculo: Fibras musculares em corte longitudinal e transversal, com intensa infiltração inflamatória intersticial. É evidente a atrofia das fibras em corte transversal (setas) (Hematoxilina-eosina, 160x na película original)

riores (um mês depois consegue andar sem apoio), mantendo-se o endurecimento sub-cutâneo dos membros e tronco, mas verificando-se (em Outubro de 1985) o desaparecimento do edema dos ante-braços e das pernas. Surgiu então esclerose sub-cutânea e pele "em casca de laranja seca" nos ante-braços (Fig. 1-B).

Apesar de se continuar a diminuir a dose diária de prednisona (10 mg a partir do fim de Dez./85), o doente continuou a melhorar, e desde o meio de Janeiro/86 começa a notar facilidade em efectuar movimentos respiratórios amplos. Em 31/1/86 as provas de função respiratória estavam dentro dos limites do normal e continuava a não haver eosinofilia.

Em 20/6/86, data da última observação, verificava-se que as massas musculares do tronco tinham consistência normal, estando a elasticidade e expansão torácicas normais, e sendo a palpação abdominal normal, com a parede abdominal facilmente depressível. Mantinha-se contudo o endurecimento sub-cutâneo dos braços, ante-braços, coxas e pernas.

DISCUSSÃO

A evolução clínica do nosso doente foi muito sugestiva do diagnóstico de fascíte difusa com eosinofilia (1), nomeadamente pela presença de mialgias e endurecimento sub-cutâneo bilateral e simétrico, poupando a face e as extremidades (2, 3), com edema das regiões afectadas (sinal de godé nos estádios precoces); (Figs. 1 e 2), estando a pele e anexos normais. As zonas envolvidas foram as mais frequentemente atingidas, no que respeita aos membros (2, 3), isto é, ante-braços, braços, coxas e pernas (Figs. 1, 2 e 6).

A limitação da amplitude dos movimentos de algumas articulações e a impotência relativa para a marcha estavam nitidamente relacionados com o endurecimento sub-cutâneo adjacente, como acontece na maioria dos casos descritos (1, 2, 3). Contudo, em casos pontuais, pode existir uma poliartrite franca (4), a qual contribui também para a limitação da mobilidade articular.

A fadiga acentuada e quebra do estado geral, que verificámos no nosso doente, estão descritas (2, 3), e são acompanhadas por vezes de febre, o que não sucedeu neste caso.

Embora a pele e anexos estejam caracteristicamente normais e o pregueamento cutâneo seja fácil, não é rara a formação de bridas entre a derme e a aponevrose sub-cutânea, as quais levam ao aparecimento de sulcos na pele, tipo "casca de laranja seca" (3), tal como observámos no nosso doente (Fig. 1-B).

O envolvimento do tronco é menos frequente do que o dos membros (cerca de 1/3 dos casos) (2, 3), sendo a limitação da expansão torácica do doente seguramente o elemento responsável pela síndrome ventilatória restritiva detectada no estudo da função pulmonar, pois a função pulmonar normalizou quando desapareceu o endurecimento sub-cutâneo do tronco e a elasticidade e expansão torácicas normalizaram. Apenas conhecemos um outro caso clínico na literatura (5) em que foi descrito uma síndrome ventilatória restritiva nesta entidade clínica.

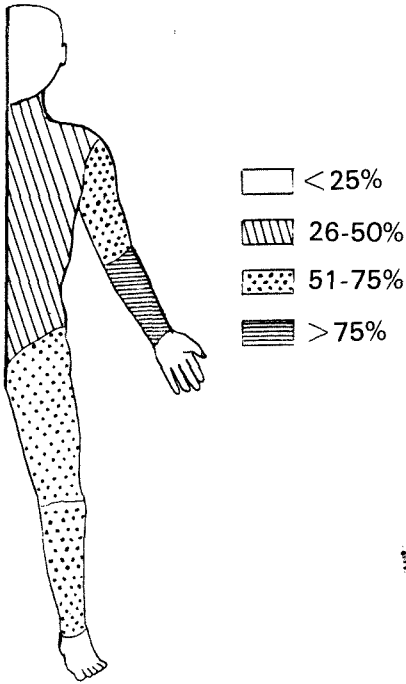
O fenómeno de Raynaud ligeiro e transitório, de que o nosso doente tinha queixas sugestivas alguns meses antes do início da sintomatologia, é excepcional na fascíte difusa com eosinofilia (6). As anomalias viscerais são raras ou inexistentes não estando, nomeadamente, descrito nenhum caso com envolvimento esofágico.

Do ponto de vista laboratorial o exame mais importante é o hemograma, que permite detectar eosinofilia significativa na quase totalidade dos casos (Fig. 6), com contagens absolutas geralmente superiores a 400 eosinófilos por milímetro cúbico (7, 8), e que no nosso doentes oscilaram entre 3000 e 9500 eosinófilos por milímetro cúbico nos meses que antecederam o início da corticoterapia. Verificámos também a existência de eosinofilia medular, já descrita por outros Autores (9).

Raramente (3), o início da sintomatologia pode preceder o aparecimento da eosinofilia, e se uma corticoterapia "às cegas" fôr então utilizada pode-se impedir o aparecimento deste dado, tornando-se o diagnóstico muito difícil ou mesmo impossível.

A hipergamaglobulinemia, presente nos dois casos iniciais de Shulman (1), e então considerada por este Autor como característica, não estava presente no nosso doente, sabendo-se actualmete que a sua frequência é muito inferior à da eosinofilia (Fig. 6).

A velocidade de sedimentação, normal no caso presente, está moderadamente aumentada em metade dos doentes.



Regiões atingidas

Sexo masculino — 63%
Sexo feminino — 37%

Início após exercício físico violento ou fora do normal — 34%

Laboratório

— Eosinofilia $> 400/mm^3$ = 90%
 — Hiperгамaglobulinemia = 45%
 — Velocidade de sedimentação superior a 15 mm na 1.^a hora = 36%

Fig. 6 — Principais características clínicas e laboratoriais da Fasceíte difusa com eosinofilia (baseado no estudo de 72 doentes³).

Outras análises imunológicas, como os complexos imunes circulantes, os anticorpos anti-nucleares, o anticorpo anti-ADN, o doseamento das fracções do complemento, os auto-anticorpos específicos de órgão e os factores reumatóides IgM são, salvo excepções pontuais, negativos (2, 3).

O exame histopatológico constitui a base do diagnóstico. Contudo, para que este possa ser adequadamente efectuado, o cirurgião deve ser informado de que o fragmento extraído deve ser de uma zona clinicamente afectada e incluir, num bloco contínuo, epiderme, derme, tecido celular sub-cutâneo, aponevrose (fascia) e músculo.

Na observação macroscópica da peça de biópsia pode ser já visível o aumento da espessura da aponevrose, mas é o exame microscópico que confirma o diagnóstico (1).

As alterações detectadas são (8, 10, 11): a) Epiderme normal; b) Derme normal ou com infiltrado linfo-plasmocitário, por vezes com eosinófilos; c) Espessamento da aponevrose (fascia) situada entre o tecido celular sub-cutâneo e o músculo subjacente, devido a aumento do colagénio e à presença de infiltrado celular, constituído por linfócitos, plasmócitos, histiócitos, mastócitos e, mais raramente, eosinófilos.

Foi precisamente o facto de haver eosinofilia periférica em quase todos os casos, mas ser muito inconstante a presença de eosinófilos no infiltrado inflamatório da aponevrose que levou

Shulman (1) a propor a designação de "fasceíte difusa com eosinofilia" para esta síndrome.

O espessamento e o infiltrado da aponevrose continuam-se por vezes nos septos inter-fasciculares dos músculos adjacentes (10, 11), constituindo nesses casos um quadro histológico de mioosite intersticial, como sucedeu no nosso doente. Em alguns casos contudo existem lesões musculares mais importantes, de verdadeira mioosite eosinófila (12, 13), associadas à fasceíte já descrita, nos quais os enzimas "musculares" (CK principalmente) podem estar aumentados (14).

Descrita inicialmente como tendo uma evolução clínica favorável, com boa resposta à terapêutica com corticosteróides (1), e sabendo-se que em alguns casos não tratados a evolução foi benigna (15, 16), cada vez se torna mais evidente que é ainda cedo para termos ideias assentes sobre a história natural da a longo prazo.

O tratamento faz-se com prednisona, em doses da ordem de 0,5 a 1 mg/Kg/dia, as quais devem ser reduzidas progressivamente, de acordo com a evolução clínica (endurecimento sub-cutâneo e sua repercussão funcional) e laboratorial (eosinofilia).

Os bons resultados podem surgir rapidamente, em alguns dias (6) ou, pelo contrário, não se notarem senão após alguns meses de terapêutica (7). A cura pode ser completa em alguns casos (6, 16), mas noutros as melhoras podem ser muito lentas (3, 17), persistindo um certo grau de endurecimento sub-cutâneo, como sucede ainda no nosso doentes após 7 meses de corticoterapia. Contudo, parecem poder existir curas muito tardias, após dois a quatro anos de terapêutica (2), e foi descrito um caso (18) com vinte anos de evolução sem que se verificasse remissão clínica.

A eosinofilia desaparece, em geral após alguns dias ou semanas de terapêutica com corticosteróides (2, 7). No nosso doente a normalização da eosinofilia foi bastante precoce (3 dias).

Devido ao facto de alguns casos terem o seu início precedido por exercícios físicos intensos ou inabituais (1, 2, 3) o papel da reabilitação na terapêutica destes doentes é objecto de contro-
vêrsia. Quando utilizada, esta deve ser suave e progressiva (19).

Embora as manifestações viscerais, por via de regra, não ensombrem o prognóstico da fasceíte difusa com eosinofilia, é agora bem evidente que esta síndrome se associa a alterações hematológicas graves, que atingem cerca de 10% dos casos descritos (3) e constituem uma importante causa de morbilidade e mortalidade. São elas a anemia aplásica (20, 21, 22), a púrpura trombocitopénica (22), e a anemia hemolítica (mais rara), todas de etiologia auto-imune e já responsáveis por, pelo menos, três óbitos (20, 21, 23). Este facto torna mandatária a vigilância hematológica periódica destes doentes, mesmo na presença de uma evolução clínica aparentemente favorável.

Os principais diagnósticos diferenciais da fasceíte difusa com eosinofilia são a *dermatomyosite/polimiosite* (ausência de eosinofilia, aponevrose íntegra e presença de mioosite, evidenciada pelo electromiograma e histopatologia), a *fase edematosa da esclerodermia* (fenómeno de Raynaud e acrosclerose frequentes e clinicamente proeminentes, eosinofilia em geral ausente, presença de auto-anticorpos, e exame histopatológico revelando as alterações características na epiderme, hipoderme e derme profunda) e o *escleredema de Buschke* (afecção rara (24), geralmente precedida por infecção bacteriana ou viral, que atinge predominantemente a região proximal dos membros e não se acompanha de eosinofilia nem de lesões da aponevrose).

A etiologia da fasceíte com eosinofilia permanece um enigma, mas não deixa de ser uma constatação interessante a existência de fasceíte e eosinofilia idênticas na síndrome do "azeite tóxico espanhol" (25, 26).

A fasceíte difusa com eosinofilia constitui pois, no momento presente, um desafio ao clínico nos aspectos etiopatogénico, diagnóstico, e terapêutico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 SHULMAN LE Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia. A new syndrome *J. Rheumatol. Suppl* 1: 46, 1974.
- 2 MOORE TL, ZUCKNER J: Eosinophilic fasciitis *Semin Arthr. Rheum* 9: 228, 1980.
- 3 KAHN M-F, GROSSIN M: Fasciite avec eosinophilie (Syndrome de Shulman). Em "Maladies Systémiques Éditeurs M-F KAHN et A. PELTIER 2^{ème} édition, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1985 Pag 318.
- 4 ROSENTHAL J, BENSON MD: Diffuse fasciitis and eosinophilia with symmetric polyarthritis *Ann. Intern. Med.* 92: 507, 1980.
- 5 CAPERTON EM, HATHAWAY DE, DEHNER LP: MORPHEA, fasciitis and scleroderma with eosinophilia. A broad spectrum of disease. *Arthritis Rheum.* 19: 792, 1976.

NOVO

Profenid retard

1
COMPRIMIDO
POR
DIA

Além da

**EFICACIA
E SEGURANÇA,
COMODIDADE
POSOLÓGICA**

APRESENTAÇÃO:

Emb. de 30 comprimidos doseados a 200 mg
de Ketoprofeno

P.V.P. 1.680\$00

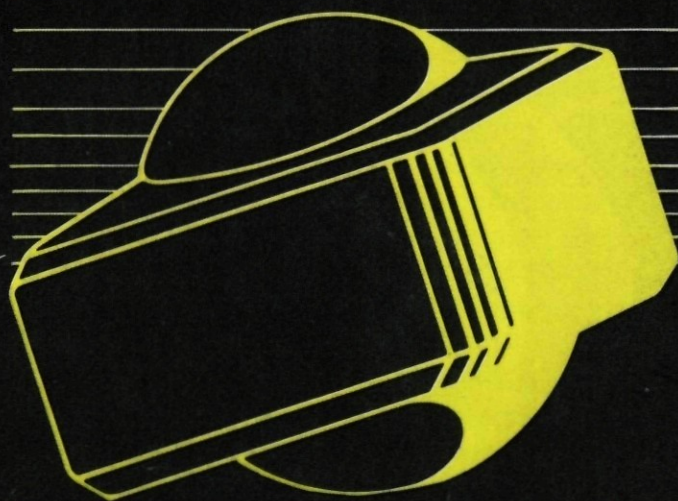
P.S.M.S. 325\$00

Lic. RHÔNE-POULENC, França
LABORATÓRIOS VITÓRIA
VENDA NOVA - AMADORA



Ridaura®

O TRATAMENTO ESPECÍFICO DA ARTRITE REUMATÓIDE



MELHORA OS PARÂMETROS

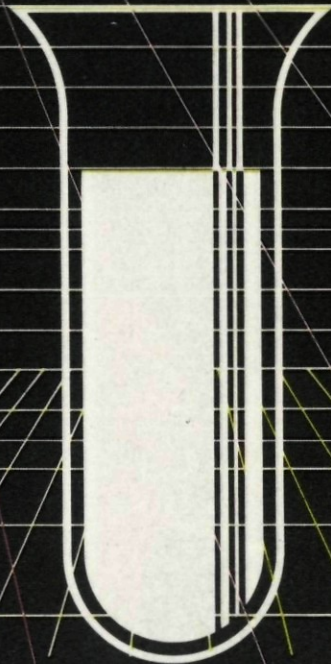
CLINICOS



RADIOLÓGICOS



LABORATORIAIS



SK&F
uma companhia SmithKline

P.V.P. 60 comp. 4355\$00 (S.N.S. 2177\$50)
P.V.P. 100 comp. 6650\$00 (S.N.S. 3325\$00)

6. BENNETT RM, HERRON A, KEOGH L: Eosinophilic fasciitis. Case report and review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.* 36: 354, 1977
7. L'HIRONDEL JL, HÉRON JF, CAILLARD JF, e col.: La fasciite à éosinophiles où syndrome de Shulman. "R" 8: 305, 361 e 459, 1979.
8. MOUTSOPOULOS HM, WEOER BL, PAVLIDIS NA, e col.: Diffuse fasciitis with eosinophilia. A clinicopathologic study. *Am. J. Med.* 68: 701, 1980.
9. GOURVIL J, WECHSLER J, REVUZ J, e col.: Fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulman) associée à un diabète insulino-dépendant. *Nouv. Presse Méd.* 8: 4087, 1979.
10. AOELES M, BELIN DC, ZURIER RB: Eosinophilic fasciitis. A clinicopathologic study. *Arch. Intern. Med.* 139: 586, 1979.
11. BARNES L, RODNAN GP, MEDSGER TA: Eosinophilic fasciitis. A pathologic study of 20 cases. *Amer. J. Path.* 96: 493, 1979.
12. FAUGERE MC, MUSSINI JM, PELISSIER JF, e col.: Myosites à éosinophilic et syndrome de Shulman. *Sem. Hôp. Paris* 57: 158, 1981.
13. NASSANOVA VA, IVANOVA MM, AKHNAZAROVA VD, e col.: Eosinophilic fasciitis. Review and Report of six cases. *Scad. J. Rheum.* 8: 225, 1979.
14. FU TS, SOLTANI K, SORENSEN LB: Eosinophilic fasciitis. *JAMA*: 204: 461, 1978.
15. LUPTON GP, GOETTE DK: Localized eosinophilic fasciitis. *Arch. Derm.* 115: 85, 1979.
16. RODNAN GP, DIBARTOLOMEO A, MEDSGER TA, e col.: Eosinophilic fasciitis. Report of seven casos of a newly recognized scleroderma-like syndrome. *Arthritis Rheum.* 18: 422, 1978.
17. TORRES NM, GEORGE WM: Diffuse eosinophilic fasciitis. A new syndrome or variant of scleroderma? *Arch. Derm.* 113: 591, 1977.
18. BERTKEN R, SAALLER D: Chronic progressive eosinophilic fasciitis: report of a 20-year failure to attain remission. *Ann. Rheum. Dis.* 42: 103, 1983.
19. LEWIS RB, VAN VALKENOURG WB: Eosinophilic fasciitis. *Ann. Intern. Med.* 88: 577, 1978.
20. HOFFMAN R, DAINIAK NS, SIBRACK L, e col.: Antiody-mediated aplastic anemia and difuse fasciitis. *New Engl. J. Med.* 300: 718, 1979.
21. SHULMAN LE, HOFFMAN R, DAINIAK N, e col.: Antiody-mediated aplastic anemia and thrombocytopenic purpura in diffuse eosinophilic fasciitis. *Arthritis Rheum.* 22: 659, 1979.
22. WELTZ M, SALVADO A, ROSSE W, e col.: Humoral suppression of hematopotesis in eosinophilic fasciitis. *Blood* 520 (suppl): 218, 1978.
23. YOUINOUP P, LEGOFF P, LEROY JP, e col.: Diffuse fasciitis. An auto-immune mechanism? *J. Rheumatol.* 7: 424, 1980.
24. ATHERION DJ, WELLS RS: Scleroderma of Buschke? Eosinophilic fasciitis. *Brit. J. Derm.* 95: 36, 1976.
25. WISNIAK J, GHANASSIA JP, REGNIER B, e col.: Le syndrome toxic espagnol. Observation anatomoclinique du premier cas étudié en France. *Ann. Méd. Interne* 134: 3, 1983.
26. RUTZ AA, MENDOZA ACZ, VALLINAS JMS, RIPOLL AR, and GUTIÉRREZ JB: Toxic oil syndrome: A syndrome with features overlapping those of the various forms to scleroderma. *Seminars Arthr. Rheum.* 15: 200-212, 1986.

Casos Clínicos

SERVIÇO DE MEDICINA IV
FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA
LISBOA - PORTUGAL

POLIARTERITE NODOSA CUTÂNEA A Propósito de 2 Casos Clínicos

A.C. ALVES DE MATOS ⁽¹⁾, J.M. ESPÍRITO SANTO ⁽²⁾ e M. VIANA DE QUEIRÓZ ⁽³⁾

RESUMO — Os autores descrevem dois casos de poliarterite nodosa cutânea, confirmados por biópsia cutânea profunda; discutem depois o historial da individualização da doença, bem como as suas principais características clínicas e o seu prognóstico. Apresentam, por fim, as várias modalidades terapêuticas em uso nesta situação, referindo os parâmetros laboratoriais úteis para a sua monitorização.

INTRODUÇÃO

A poliarterite nodosa (PAN), descrita pela primeira vez por Kussmaul e Maier em 1866 (1), é uma doença do tecido conectivo que envolve as artérias musculares de pequeno e médio calibre e cujo quadro clínico inaugural é dos mais variáveis, constituindo um desafio permanente à capacidade diagnóstica do médico. Esta entidade nosológica deve estar sempre presente na lista do diagnóstico diferencial de um quadro sistémico com envolvimento de vários órgãos e aparelhos.

As manifestações cutâneo-articulares, como síndrome inaugural, são relativamente frequentes, atingindo na série de Prohnert, 59% dos 130 doentes estudados (2).

Por vezes, o processo vasculítico fica restrito às artérias da hipoderme sem envolver órgãos viscerais, constituindo então um subgrupo de PAN distinto: a poliarterite nodosa cutânea (PANC) (3).

(1) Interno do Internato Complementar de Reumatologia do H.S. Maria.

(2) Especialista de Reumatologia.

(3) Doutorado em Medicina Professor. Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa. Assistente Hospitalar de Reumatologia do Hospital de Santa Maria. Responsável pelo Núcleo de Reumatologia do Serviço de Medicina IV do Hospital de Santa Maria (Dir.: Prof. Fernando de Pádua).

Apresentamos 2 casos de PANC observados na Consulta de Reumatologia do Hospital de Santa Maria (Serviço de Medicina IV), confirmados por biópsia cutânea.

Caso Clínico

Caso 1 — A.A., de 59 anos, do sexo masculino e de raça caucasiana, refere o início de poliartralgias simétricas e de ritmo inflamatório há cerca de 10 meses, atingindo as grandes articulações dos membros, por vezes com ligeiros sinais inflamatórios. Estas queixas evoluíram por surtos de exacerbação intercalados por períodos mais ou menos prolongados e livres de sintomas.

As dores dores articulares associavam-se intensas mialgias ao nível dos gêmeos, agravadas pelo ortostatismo. Nos dois meses que precederam estas queixas, o doente notou o aparecimento de máculas eritematosas, confluentes e com irradiações periféricas, localizadas na face, no tronco e nos membros inferiores e que se tornaram, posteriormente na sua evolução, purpúricas (Fig. 1).

Negava febre, compromisso do estado geral, qualquer déficite motor ou da sensibilidade. Negava igualmente queixas doutros sistemas ou aparelhos. Nos antecedentes pessoais assinalavam-se hábitos alcoólicos marcados.

Do exame objectivo destacavam-se um estado geral mantido, apirexia, livedo reticular intenso nos membros inferiores e hepatomegalia de 5 cm abaixo do rebordo costal direito. O exame neurológico era normal.

Laboratorialmente salientamos: VS de 140 mm na 1.^a hora, anemia normocrômica e normocítica, provas de função renal sem alterações, fosfatase alcalina e gamaglutamil transpeptidase elevadas com transaminases dentro dos valores normais, hipergamaglobulinemia marcada e antígeno HBs negativo no soro. RA test e Waaler-Rose negativos. Anticorpos antinucleares ausentes. A biópsia hepática revelou uma hepatite crónica alcoólica e a arteriografia abdominal com visualização dos vasos renais e hepáticos demonstrou a ausência de aneurismos ou de estenoses.

A biópsia de pele efectuada revelou a existência de um infiltrado perivascular, constituído por polimorfonucleares e células mononucleadas, com zonas de necrose fibrinóide da parede de algumas artérias (Fig. 2).

Caso 2 — J.F.C., de 28 anos de idade, do sexo masculino e de raça branca, sofria desde os 17 anos de surtos de poliartralgias intensas ao nível das grandes articulações dos membros, por vezes acompanhadas de ligeiros sinais inflamatórios. Desde há 2 anos que conjuntamente com as artralgias, referia mialgias dos gêmeos e músculos das coxas agravadas pelo ortostatismo. Simultaneamente aparecem nódulos sub-cutâneos purpúreo-eritematosos, confluentes, migratórios, dolorosos e, alguns deles, pulsáteis em ambas as pernas (Fig. 3). As mialgias e os nódulos

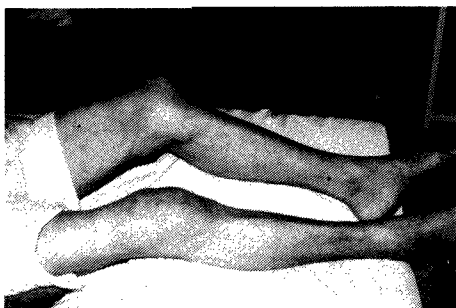


Fig 1 — Intenso livedo reticular nos membros inferiores.

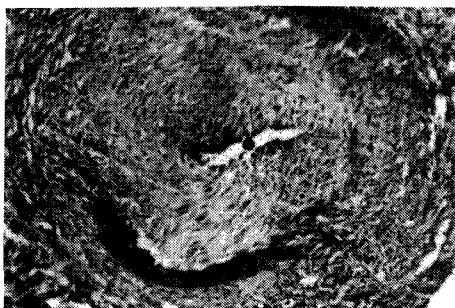


Fig 2 — Necrose vascular, com destruição da maior parte da parede por infiltrado celular. Restos da parede vascular. Lumen arterial colapsado.



Fig. 3 — Nódulos de ambas as pernas, referentes ao caso 2.



Fig. 4 — Necrose fibrinóide da parede vascular, com intenso infiltrado perivascular e quase completa obliteração do lumen arterial.

los dolorosos eram corticossensíveis, pelo que o doente tomava, por indicação médica anterior à nossa observação, 15 mg de prednisona diariamente para alívio das suas queixas dolorosas. Negava que tivesse sido submetido alguma vez a qualquer biópsia (nomeadamente de pele ou de músculo).

Negava febre ou compromisso do estado geral, Negava igualmente qualquer sintomatologia alérgica ou neurológica. Negava do mesmo modo queixas de outros órgãos ou sistemas.

Os estudos laboratoriais sanguíneos e urinários de rotina nada revelaram de anormal sendo a pesquisa de factores reumatóides séricos negativa. Os exames do soro sob imunofluorescência indirecta não revelaram a existência de anticorpos antinucleares. O antígeno HBs era negativo.

A biópsia de um nódulo subcutâneo mostrou lesões características de PAN (infiltrado perivascular de uma artéria muscular com zonas de necrose fibrinóide da parede) (Fig. 4).

DISCUSSÃO

Os 2 doentes apresentados constituem exemplos de uma conectivite que se denomina poliarterite nodosa cutânea (PANC), descrita pela primeira vez por Lindberg em 1931 (4) e posteriormente individualizada por Borrie e Diaz-Perez (3, 5). É uma entidade que se caracteriza clinicamente por lesões nodulares (que são as mais comuns), bilaterais, assimétricas e dolorosas, acompanhados ou não por livedo reticular (que pode ser a única manifestação da doença durante anos), úlceras de pele dos membros inferiores, mialgias, artralgias, (por vezes mesmo artrites), mononeuropatia múltipla dos membros inferiores e, esporadicamente, sintomas constitucionais (3, 5, 6, 7).

Contrastando com a PAN "clássica" (PAN) descrita por Kussmaul e Maier (1), a PANC, em geral, não envolve órgãos vitais como o coração ou o território esplâncnico, nem compromete, "per se", a esperança de vida dos doentes atingidos (5, 8, 9).

Confirmando estas características da doença, não conseguimos demonstrar pelos meios empregues na investigação clínica, laboratorial e radiológica que efectuámos nos nossos doentes, e que num deles foi até à arteriografia do tronco celiaco, a existência de lesões vasculares noutros órgãos comunmente atingidos na forma sistémica de PAN.

O diagnóstico de PANC deve ser sempre confirmado por exame anátomo-patológico de fragmento profundo de lesão cutânea, por biópsia muscular ou de outro segmento afectado da economia. Histologicamente, o processo básico é semelhante, se não igual, ao da forma sistémica (3), diferindo apenas na localização das lesões que são restrictas, por via de regra, às artérias musculares do tecido celular sub-cutâneo ou quanto muito às artérias do músculo esquelético ou dos troncos nervosos periféricos (3, 5, 6). Caracterizam-se as lesões por infiltrados de células polimorfonucleares envolvendo as três camadas das artérias musculares, com focos de necrose fibrinóide, com hemorragias (se tiver havido ruptura vascular) e/ou trombos luminais causando obstruções (10).

A etiopatogenia da PANC insere-se no mais amplo e complexo contexto dos mecanismos patogénicos e etiológicos das síndromas vasculíticas em geral. É usualmente aceite o modelo já clássico da doença do soro (11) como paradigma destas situações. A maioria dos estudos sugere que existe uma primeira fase de introdução de material antigénico (infecções ou drogas). Este material estabelece, posteriormente, contacto com o sistema imune do hospedeiro que responde com a formação de anticorpos que formam, juntamente com os respectivos antigénios, imuno-complexos circulantes. Estes, ao depositarem-se sob o endotélio vascular, induzem a activação do sistema do complemento com a consequente chamada de células polimorfonucleares histolíticas (10-12).

TRATAMENTO

Qualquer dos nossos doentes foi medicado com corticóides. No primeiro caso foi utilizada uma dose de 40 mg de prednisona com boas respostas tanto sintomática como laboratorial, às quais se seguiu a progressiva diminuição da dose de fármaco. No segundo caso, o doente, como referimos, já tinha anteriormente sido medicado com anti-inflamatórios não-esteróides sem resultado, pelo que lhe ministraram corticóides. O alívio foi quase completo com esta medicação, existindo, todavia, a recorrência do processo quando a dose de prednisona diária era inferior a 15 mg.

O curso da PANC é estranha e imprevisivelmente variável, com períodos de remissão espontânea frequentes que confundem todos os estudos efectuados sobre os efeitos terapêuticos das drogas ensaiadas (3-6). Todavia, é impressão de vários autores que os salicilatos ou a prednisona são eficazes no controle desta situação.

Estudos recentes indicam que os elevados valores da Proteína-C Reactiva nestes doentes, na ausência de infecção, são indicadores objectivos da actividade da doença e que o doseamento daquela proteína de fase aguda serve de excelente parâmetro para a monitorização da resposta à terapêutica (13).

RÉSUMÉ

Les auteurs present deux cas de polyarthrite noueuse cutanée profonde; ils font, de suite, l'histoire de l'individualization de la maladie et relatent aussi ses principaux caracteristiques cliniques et sont prognostic. Finalement, ils abordent les plusières modalites therapeutiques en usage dans la situation en rapportent les paramètres laboratoriaux utiles pour sa monitorization.

POLYARTÉRIE NOUVENSE CUTANÉE. Acta Reuma. Port. XI (2): 108-112, 1986).

SUMMARY

The authors make the description of two cases of cutaneous polyarteritis nodosa diagnosed by punch biopsy of the skin. They give the history of the individualization of the disease, its main clinical features and prognosis. Finally, they show the several therapeutic modalities in use in this situation mentioning the laboratory parameters useful in disease control.

THE CUTANEOUS POLYARTERITIS NODOSA. Acta Reuma. Port. XI (2): 108-112, 1986).

BIBLIOGRAFIA

1. ZEEK, P.M. — Pariarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol.* 22: 770-790, 1952.
2. FROHNERT, P.P., and SHEPS, S.G. — Long-term follow-up study of pariarteritis nodosa. *Am J Med.* 43: 8-14, 1967.
3. DIAZ-PEREZ, J.L., and WIKELMANN, R.K. — Cutaneous periarteritis nodosa. *Arch Dermatol.* 110: 407-414, 1974.
4. MEKORI, Y.A., et al — Cutaneous polyarteritis nodosa associated with rapidly progressive arthritis. *Arthritis Rheum.* 27: 574-578, 1984.
5. BORRIE, P. — Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Derm* 87: 87-95, 1972.
6. GOLDING, D.N. — Polyarteritis presenting with leg pains. *Br Med J.* 1: 277-278, 1970.
7. SMUKLER, N.M., and SCHUMAKER, H.R. Jr — Chronic nondestructive arthritis associated with cutaneous polyarteritis. *Arthritis Rheum.* 20: 1114-1120, 1977.
8. WINKELMAN, R.K. and DITO, W.B. — Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic" angiitis: a study of 38 cases. *Medicine (Baltimore)* 43: 59-89, 1964.
9. LEAL, A.M., CASTRO, F.A., PORTO, A. et al — O polimorfismo clínico and experimental models. *Am J Med.* 61: 385-392, 1976.
10. CHRISTIAN CL. and SERGENT, J.S. — Vasculitis syndrome: clinical and experimental models. *Am J Med.* 61: 385-392, 1976.
11. FAUCI, A.S., HAYNES, B.F. and KATZ, P. — The spectrum of vasculitis. *Ann Intern Med* 89: 660-676, 1978.
12. CONN, D.L., McDUFFIE, F.C., HOLLEY, K.E. and SCHROETER, A.L. — Immunologic mechanisms in systemic vasculitis. *Mayo Clin Proc.* 51: 511-518, 1976.
13. HIND, C.R., SAVAGE, C.O., WINEARLS, C.G. and PEPYS, M.B. — Objective monitoring of disease activity in polyarteritis by measurement of C reactive protein concentration. *Br Med Journal.* 288: 1027-1030, 1984.

FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA
HOSPITAL DE SANTÁ MARIA
LISBOA - PORTUGAL

OSSIFICAÇÃO*

JAIME C. BRANCO⁽¹⁾, JOSÉ A. PEREIRA da SILVA⁽²⁾

RESUMO — A ossificação consiste num conjunto de fenómenos complexamente inter-relacionados que se reveem neste artigo. Descrevem-se os principais aspectos cito-histológicos das células intervenientes nos processos de ossificação. São revistas as diversas fases da ossificação membranosa e endondral e salienta-se o grande dinamismo fisiológico do tecido ósseo. Por fim são abordados os mecanismos de crescimento e remodelação ósseos e os de reparação de fracturas.

Entende-se por ossificação o fenómeno de formação de tecido ósseo a partir da diferenciação de células pluripotenciais existentes no tecido conjuntivo embrionário ou mesênquima.

A ossificação pode ser de dois tipos: *membranosa* produzida directamente à custa do tecido conjuntivo embrionário e *endocondral* ou *endondral* na qual a cartilagem hialina serve de modelo ao futuro osso. Em qualquer destas variantes existe constante e concomitantemente formação e destruição (reabsorção) de tecido ósseo.

A *remodelação* do tecido ósseo está relacionada com a sua grande plasticidade e capacidade de adaptação, aparecendo muito precocemente no desenvolvimento ósseo e mantendo-se durante toda a vida.

Esta associação constante entre formação e reabsorção parcial do osso é uma característica fundamental do *crescimento ósseo* e da *consolidação de fracturas* por forma a permitir a manutenção da forma durante o seu desenvolvimento.

Provenientes do tecido mesenquimatoso e com vital importância em todos estes processos, dois tipos celulares se distinguem: os *osteoblastos*, que são responsáveis pelo fenómeno de formação óssea, enquanto a reabsorção do osso depende da actividade dos *osteoclastos*.

(*) Trabalho baseado na Aula Teórica com o mesmo título do Curso de Histologia da FML de 1984/85 (Prof. Dr. David Ferreira).

⁽¹⁾ Ex-assistente convidado de Biologia Celular da FML. Ex-Monitor de Histologia da FML. Interno de Especialidade de Reumatologia do HSM.

⁽²⁾ Assistente convidado de Histologia da FML. Especialista em Reumatologia do HSM.

OSTEOBLASTOS

São células alongadas e de forma ovóide responsáveis pela síntese da substância pré-óssea (fig. 1).

Diferenciam-se precocemente das células do tecido conjuntivo embrionário e encontram-se em íntima relação com as lamelas ósseas.

Possuem núcleo oval de superfície lisa com um nucléolo pequeno, escassa quantidade de heterocromatina e que se localiza excentricamente num dos polos.

São células secretórias típicas com retículo endoplasmático rugoso abundante e um aparelho de Golgi (AG) volumoso. A sua riqueza em retículo endoplasmático rugoso que se distribui por todo o citoplasma, condiciona a forte basofilia destas células, em algumas das quais observamos uma confluência apical de grandes vesículas. O AG é frequentemente justanuclear.

Os osteoblastos são responsáveis pela secreção do material orgânico matricial incluindo as fibras colagêneas constituintes da substância óssea.

O seu citoplasma apresenta grande concentração de fosfatase alcalina (FA). Embora se saiba que a FA é uma enzima que em meio alcalino transforma fosfatos orgânicos solúveis em fosfato de cálcio insolúvel, é duvidoso que contribua para a calcificação da substância óssea "in vivo", porque os níveis de pH necessários são em teoria fisiologicamente impossíveis.

Para explicar a calcificação do osteóide admite-se outra hipótese, a qual postula que o núcleo inicial de precipitação do cálcio seria constituído por um prolongamento de osteoblasto contendo no seu interior um núcleo polissacarídeo conjugado a uma proteína. Este conjunto, mimetizando um verdadeiro cristal de hidroxiapatite, provocaria assim a agregação inicial de íões cálcio, fósforo e magnésio. Após esta primeira deposição seguir-se-iam outras, agora com verdadeiros cristais de hidroxiapatite que se uniriam às fibras colagêneas. Assim resultaria a calcificação do tecido ósseo com formação de trabéculas.

Os osteoblastos depois de aprisionados no interior das trabéculas ósseas que produziram, situam-se em lacunas, que contêm cada uma apenas um elemento celular, e transformam-se, passando a denominar-se *osteócitos*.

Os osteócitos (fig. 2) raramente se dividem visto que o osso apenas cresce por aposição de novo material ósseo. Enquanto jovens os osteócitos são semelhantes (na sua constituição) aos osteoblastos, mas posteriormente sofrem um gradual empobrecimento em retículo endoplasmático rugoso e aparelho de Golgi. São portanto células menores com menos organitos.

OSTEOCLASTOS

São células de longa vida média responsáveis pela reabsorção da substância óssea (fig. 3). Trata-se de células gigantes com vários núcleos, cujo número, que pode atingir os vinte,

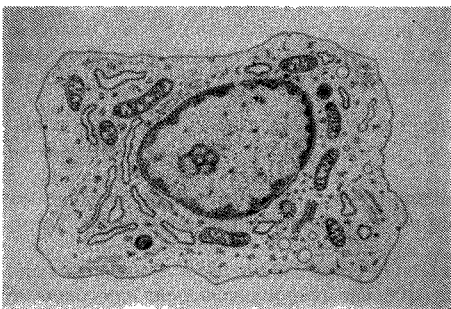


Fig. 1 — Esquema de um osteoblasto (microscopia electrónica). Dadas as suas características de célula secretória pode observar-se um abundante retículo endoplasmático rugoso e um aparelho de Golgi volumoso.

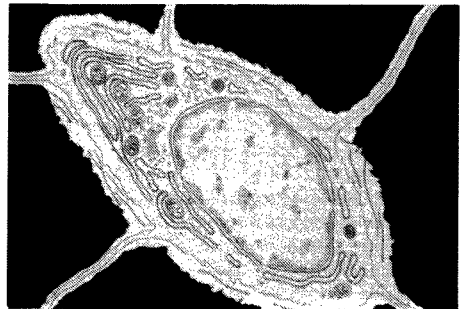


Fig. 2 — Esquema de um osteócito (microscopia electrónica). O osteócito encontra-se encarcerado pelo tecido ósseo calcificado (a negro) emitindo prolongamentos celulares que percorrem pequenos canículos ósseos (ver fig. 5).

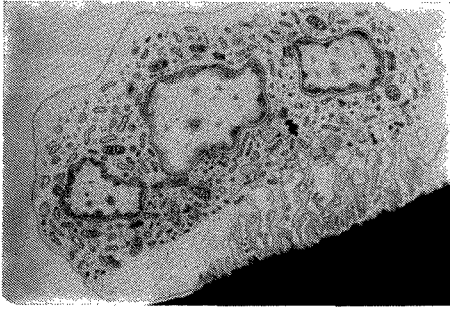


Fig. 3—Esquema de um osteoclasto (microscopia electrónica).

Trata-se de uma célula de grandes dimensões, multinucleada, pobre em retículo endoplasmático rugoso, com múltiplos vacúolos e mitocondrias. A porção da membrana celular em contacto com a trabécula óssea (a negro) apresenta um aspecto pregueado característico.

varia conforme o grau de actividade da célula. As características tintoriais do seu citoplasma variam com a idade da célula. Assim, enquanto jovens, têm um citoplasma fortemente basófilo e, quando maduras, apresentam um citoplasma muito acidófilo com um aspecto alveolar ou granular que resulta dos múltiplos vacúolos que possui.

Têm uma grande riqueza em mitocondrias mas o retículo endoplasmático rugoso e o aparelho de Golgi são pouco desenvolvidos.

A zona da membrana celular que esta em contacto com as trabéculas ósseas é muito pregueada assemelhando-se em microscopia óptica à bordadura em escova, embora quando observada em microscopia electrónica não apresente as microvilosidades que lhe corresponderiam.

A origem destas células é controversa. Podem corresponder a um sincício resultante da fusão de osteoblastos remodelados que teriam adquirido funções erosivas em relação à matriz óssea.

Localizam-se na superfície e em contacto íntimo com as lamelas ósseas em depressões escavadas na matriz do osso. Estas depressões designam-se *lacunas de Howship ou de erosão*.

A depressão óssea em contacto com os osteoclastos encontra-se desmineralizada, apresentando as fibras colagénicas livres e visíveis. Entre a superfície pregueada dos osteoclastos e a matriz em destruição encontram-se cristais que posteriormente são fagocitados e solubilizados nos seus vacúolos citoplasmáticos.

A explicação das propriedades osteolíticas destas células não está completamente esclarecida, mas diversos factores têm sido implicados: fenómenos de fagocitose, actividade proteolítica de algumas enzimas lisosómicas dos osteoclastos, segregação de substâncias quelantes ou ainda, associações destes diferentes mecanismos.

A reabsorção óssea é um fenómeno controlado por múltiplos factores, entre os quais a *calcitonina* e a *paratormona* têm um papel importante.

OSSIFICAÇÃO MEMBRANOSA

A ossificação membranosa inicia-se no tecido conjuntivo embrionário (mesênquima) por um núcleo de condensação celular (fig. 4).

As células responsáveis por esta condensação diferenciam-se das células mesenquimatosas por possuírem citoplasma mais abundante e basófilo perdendo o aspecto estrelado das células conjuntivas primitivas. Estas células são os *osteoblastos*.

Estes produzem uma substância acidófila homogénea que contém material orgânico matricial com fibras colagénicas, a qual constitui a substância pré-óssea.

A esta primeira deposição outras se lhe seguem, provocando o aprisionamento dos osteoblastos na espessura da substância produzida, no interior de uma cavidade designada *osteoplasto*.

Os osteoblastos emitem finos prolongamentos que servem de modelo a estreitos canalículos na substância pré-óssea. É a existência destes canalículos que permitem a comunicação e trocas metabólicas entre os osteoblastos e entre estes e os próprios osteoclastos (fig. 5).



Fig 4 — Ossificação membranosa (parietal de rato, ampliação 20x)
O processo de ossificação membranosa inicia-se pela formação de um núcleo de condensação celular (formado por osteoblastos). As zonas mais escuras correspondem à substância pré-óssea, ainda não calcificada, produzida pelos osteoblastos que se diferenciam das células pluripotenciais do tecido conjuntivo embrionário.

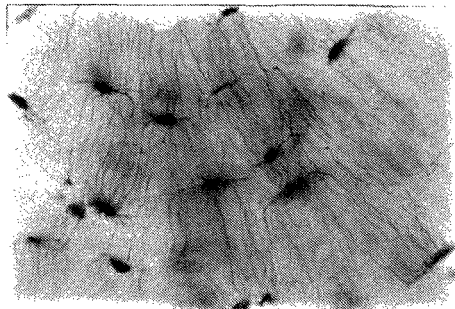


Fig. 5 — Osso seco (ampliação 50x).
Observam-se os osteoplastos (onde se localizam os osteócitos) e irradiando destes os canículos ósseos que comunicam entre si.

Seguidamente, processa-se a precipitação dos cristais de hidroxiapatite, transformando a substância pré-óssea em substância óssea dando-se a transformação dos osteoblastos em *osteócitos*.

À medida que este fenómeno progride, a zona mais periférica do mesênquima onde se localiza este núcleo de ossificação condensa-se formando o *periósteo*, constituído pelas suas camadas externa ou *fibrosa* e interna ou *osteogénica*. Esta última camada tem capacidade osteoformadora, dando origem a lamelas ósseas que promovem o crescimento em espessura do esboço ósseo.

As trabéculas ósseas têm trajectos sinuosos e disposição irregular. A sua anastomose frequente e desordenada traduz-se no aspecto esponjoso deste osso recém-formado.

Os espaços entre as trabéculas são preenchidos por *medula osteogénica* de cujas células, algumas se diferenciam em osteoblastos, os quais produzem o espessamento trabecular. Esta medula dá posteriormente origem à medula óssea (produtora de células sanguíneas).

A transformação do pequeno esboço ósseo em osso definitivo seria impossível sem a participação dos osteoclastos. Na realidade, e devido à rigidez do tecido ósseo, a sua remodelação só é possível após a destruição das trabéculas ósseas primitivas, tarefa que está a cargo dos *osteoclastos*.

Assim, a histogénese óssea resulta da conjugação síncrone e complementar de dois fenómenos simultâneos e antagónicos — formação e destruição ósseas.

Enquanto qualquer órgão adulto resulta do crescimento do seu precursor fetal, o osso adulto nada possui do seu esboço, quer no feto quer no recém-nascido.

Durante o crescimento, o osso é completa e totalmente destruído por acção osteoclástica e substituído pela actividade dos osteoblastos.

Talvez nenhum outro tecido humano sofra no decurso do seu desenvolvimento tantas e tão repetidas modificações como o tecido ósseo.

Este tipo de ossificação dá origem aos *ossos da abóbada craniana, da face e à clavícula*, sendo também responsável pelo crescimento em espessura (crescimento perióstico) dos ossos longos e curtos.

Portanto, no que se refere aos ossos planos, o osso primário é depois substituído por osso secundário ou lamelar que é *compacto* à periferia, formando as *tábuas ósseas interna e externa*, e *esponjoso* no centro, que corresponde ao *díploe*.

OSSIFICAÇÃO ENCONDRAL (ou ENDOCONDRAL)

Neste tipo de ossificação a cartilagem hialina desempenha o duplo papel de servir de modelo à futura peça óssea e de ser responsável pelo crescimento longitudinal do osso, o qual se faz à custa da cartilagem de conjugação. Contudo, a maior parte do osso endocondral vai ter origem no perioste.

Pela 7.^a a 8.^a semana de gestação já existe no local onde irá aparecer o osso uma peça cartilaginosa, constituída por cartilagem hialina. Nesta peça, pese embora as suas reduzidas dimensões, podem definir-se uma diáfise e duas epífises, assim como se pode individualizar o seu revestimento — o pericôndrio (fig. 6A)

Durante a 9.^a a 10.^a semanas de vida embrionária, no centro da diáfise da peça cartilaginosa sucedem-se dois fenómenos quase simultâneos (fig. 6B e C, 7):

- 1) *Hipertrofia dos condrocitos* que vai dar origem ao núcleo de ossificação primária;
- 2) aparecimento de uma *virola ou banda óssea*, a partir da camada profunda do pericôndrio primitivo, a qual forma um anel a toda a volta deste núcleo de ossificação.

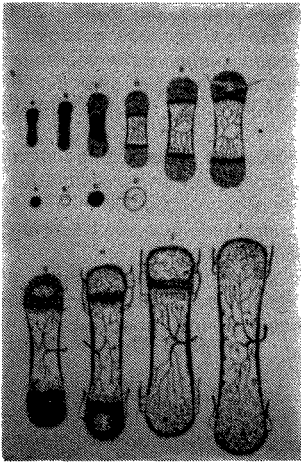


Fig. 6 — Fases sucessivas da ossificação endocondral de um osso longo, desde a peça cartilaginosa embrionária (A) até ao osso constituído (J), processam-se vários fenómenos dos quais se destacam a formação do núcleo de ossificação diafisário (B e C), a invasão vascular proveniente do pericôndrio (D), a destruição da cartilagem diafisária e o aparecimento dos núcleos de ossificação epifisários (F e H). Todos estes fenómenos são acompanhados pelo crescimento em espessura e comprimento do osso.

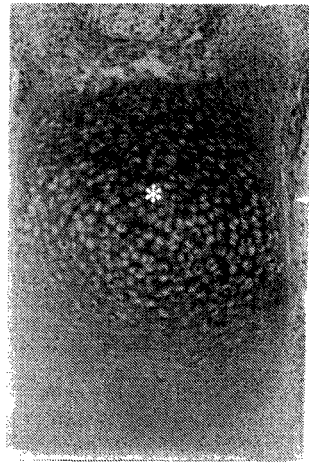


Fig. 7 — Centro de ossificação primário (metacarpo fetal de rato; ampliação 20x). No centro da diáfise nota-se uma hipertrofia dos condrocitos (estrela); ao nível da camada interna do pericôndrio aparece uma virola óssea (seta).

Antes porém que estes fenómenos tenham lugar, as células cartilaginosa produzem fosfatase alcalina e a matriz cartilaginosa sofre uma calcificação. Provavelmente porque esta calcificação dificulta ou impede mesmo a difusão de oxigénio e/ou outros nutrientes para as células (¹), estas células morrem, o que em associação com a hipertrofia dos condroplastos o adelgaçamento da substância intersticial, promove a rotura das cápsulas.

As cavidades cartilaginosa passam a comunicar-se por intermédio de espaços anfractuados e irregulares que ficam delimitados por tabiques cartilaginosa.

Os espaços assim formados são de imediato invadidos por tecido conjuntivo e vasos sanguíneos provenientes do pericôndrio (fig. 6D).

A destruição da cartilagem prossegue no sentido de ambas as epífises que ficam unidas entre si apenas pelo anel ou banda óssea porque a porção central da diáfise cartilaginosa vai sendo destruída (fig. 6E).

É à volta dos tabiques de matriz cartilaginosa calcificada (estrutura com carácter basófilo) a que imprópriamente se chamam trabéculas directrices, que se originam as trabéculas ósseas (acidófilas) servindo aquelas como pontos de apoio ou suporte.

Da medula óssea embrionária derivada do tecido conjuntivo migrado do pericôndrio, e existente nos espaços criados entre os restos cartilagineos, diferenciam-se osteoblastos que produzem substância pré-óssea. Esta substância adere então aos tabiques de matriz cartilaginosa calcificada.

Os osteoblastos perfilam-se à superfície das trabéculas ósseas, formando assim o *bordo osteóide* e rapidamente ficam aprisionados pelo seu próprio produto de secreção. A repetição deste processo aumenta a espessura das trabéculas ósseas e inversamente promove o adelgaçamento do apoio cartilaginosa que posteriormente desaparece.

Deste processo resulta o *osso primário*, isto é, um osso irregular cujas fibras colagénicas se dispõem de forma desordenada, resultando trabéculas ósseas de distribuição desordenada que se anastomosam e se continuam à periferia com as trabéculas originárias do perioste.

Concomitantemente com o aparecimento das primeiras deposições de substância pré-óssea aparecem *osteoclastos* que iniciam de imediato a sua tarefa de destruição das trabéculas ósseas da porção mais interior da diáfise, do que resulta a formação da cavidade medular.

O processo de osteogénese no interior da diáfise assim como o nível do perioste progride na direcção das epífises até à substituição total da cartilagem diafisária por osso (fig. 6F a J).

Os *centros de ossificação epifisários* (um por epífise) aparecem mais tarde no crescimento fetal (fig. 6F, G, H).

Estes centros, que não aparecem simultaneamente em ambas as epífises, são morfologicamente semelhantes ao centro de ossificação primário mas promovem um crescimento ósseo radial e não longitudinal como o núcleo diafisário.

Nas epífises a cartilagem articular é desprovida de pericôndrio pelo que não há formação de qualquer cercadura óssea equivalente à virola ou banda diafisária.

A substância pré-óssea transforma-se também aqui em substância óssea quando se processa a deposição sucessiva dos cristais de hidroxiapatite, como ficou descrito anteriormente.

Quando já toda a epífise é constituída por tecido ósseo, o tecido cartilaginosa subsiste apenas em dois locais (fig. 6I e 8).

- 1) *Cartilagem Articular* que se mantém durante toda a vida como cartilagem e não possui pericôndrio nem capacidade osteogénica, e
- 2) *Cartilagem de Conjugação ou Epifisária*, situada entre a epífise e a diáfise, responsável pelo crescimento longitudinal da peça óssea. A sua completa ossificação leva à paragem do crescimento longitudinal do osso. Esta cartilagem é constituída por várias zonas distintas que da epífise para a diáfise são (fig. 9):
 - a) *Zona de cartilagem hialina* em repouso ou cartilagem de reserva.
 - b) *Zona de cartilagem seriada* em que os condrocitos se dispõem em grupos isogénicos axiais de disposição longitudinal.
 - c) *Zona de cartilagem hipertrofiada* ou de cartilagem calcificada onde já houve destruição dos condrocitos e os condroplastos se alargaram e tornaram confluentes estando os septos que dividem estes espaços, calcificados.
 - d) *Zona de erosão*, linha fronteira entre dois territórios histologicamente distintos, um em que apenas existe cartilagem e outro em que já existe substância óssea.
 - e) *Zona de vascularização* (apenas referida por alguns Autores), é de individualização bastante artificial e corresponderia a uma zona de invasão de vasos sanguíneos.
 - f) *Zona osteóide* onde já existe osso mas ainda podemos observar resíduos de matriz cartilaginosa paralelos ao eixo do esboço ósseo.
 - g) *Zona ossiforme* onde apenas se encontra osso sem qualquer remanescente cartilaginosa.

Por esta descrição podemos-nos aperceber que da cartilagem de conjugação apenas sua margem diafisária tem capacidade osteoformadora.

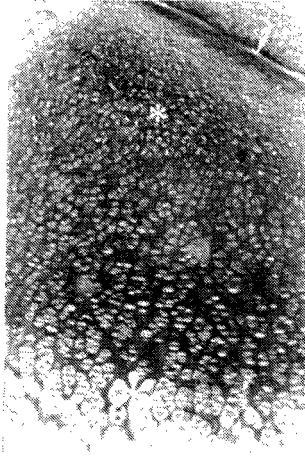


Fig. 8—Centro de ossificação epifisário (estrela pequena) (metacarpo fetal de rato, ampliação 20x). Salienta-se a cartilagem articular (seta) e a cartilagem de conjugação (estrela grande).

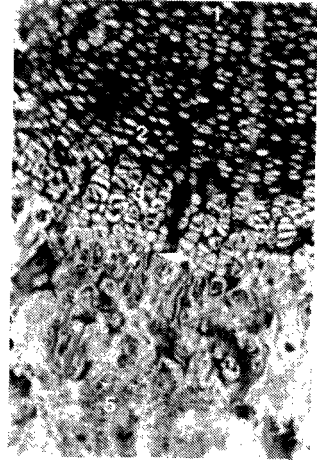


Fig. 9—Cartilagem de conjugação (metacarpo fetal de rato; ampliação 20x).

De cima para baixo observam-se:

1. Cartilagem hialina
2. Cartilagem seriada
3. Cartilagem hipertrofiada;
 - Zona de erosão (seta), zona de vascularização (estrela)
4. Zona osteóide
5. Zona ossiforme.

CRESCIMENTO ÓSSEO

O crescimento ósseo realiza-se à custa de uma associação estreita entre a constante formação de novo tecido ósseo e a reabsorção parcial do osso já formado, sendo o primeiro destes fenómenos predominante em relação ao segundo. A combinação destas duas acções é feita de maneira que os ossos mantenham a sua forma enquanto crescem.

No que respeita aos *ossos chatos* (planos), o seu crescimento processa-se por um lado pela formação de novo osso feita à custa do perióstio situado na face externa do osso e entre as suturas (caso dos ossos do crânio). Por outro lado, a reabsorção óssea (por intermédio dos osteoclastos) processa-se na face interior do osso.

A extraordinária plasticidade óssea permite que o osso responda ao crescimento do encéfalo formando uma caixa craniana de dimensões e forma adequadas.

Com os *ossos longos e curtos*, o processo de crescimento é diferente, e no primeiro caso varia ainda conforme se trate das epífises ou da diáfise.

- a) As *epífises* crescem à custa do crescimento radial da cartilagem primitiva acompanhado pelo processo de ossificação endocranal.
- b) Na *diáfise*, o *crescimento longitudinal* depende da cartilagem de conjugação (processa-se até cerca dos 18 anos), enquanto o *crescimento em espessura* (aumento do diâmetro do osso e da cavidade medular) é constante, vitalício e realiza-se à custa do perióstio.

A diáfise primitiva tem a forma cilíndrica, mas as suas extremidades vão progressivamente assumindo a forma de um funil em consequência do mais rápido crescimento das epífises.

Assim, um osso longo será constituído sucessivamente por 1.^a epífise, funil diafisário, cilindro diafisário, funil diafisário e 2.^a epífise. As cartilagens de conjugação apoiam-se na extremidade mais larga do funil.

O *cilindro diafisário*, como já foi dito, cresce em comprimento à custa da actividade osteogénica da cartilagem de conjugação e em espessura pela adição de tecido ósseo a partir do perióstio na superfície exterior do cilindro com reabsorção na superfície interior.

Ao nível dos *funis diafisários* há deposição de tecido ósseo na superfície interior (dependente de actividade osteogénica do endóstio) e reabsorção osteoclástica na superfície exterior (fig. 10).

Desta forma, as porções mais largas dos funis vão-se estreitando até atingirem a forma cilíndrica. Quando esta forma é atingida, a actividade osteogénica do endóstio cessa.

REMODELAÇÃO DO OSSO

Em ambos os tipos de ossificação, o tecido ósseo que primeiro se forma é o chamado *osso primário* posteriormente substituído por *tecido ósseo secundário* ou *lamelar*.

No osso primário a irregularidade de disposição trabecular é devida à disposição anárquica e sem qualquer ordem dos feixes de fibras colagénicas.

O osso secundário organiza-se basicamente em lamelas, resultantes da disposição uniforme e ordenada em planos dos feixes de fibras colagénicas. Portanto, trata-se de um osso de estrutura regular cuja unidade fundamental morfo-funcional que pode ou não estar presente é o *sistema de Havers*.

Por volta do segundo ano de vida já todo o osso primário desapareceu e a diáfise de um osso comprido comporta-se como um gigantesco sistema de Havers em que o canal medular corresponderia a um grande canal de Havers.

Pelos onze anos existem já verdadeiros sistemas de Havers. Estes primeiros sistemas haversianos formam-se a partir da habitação das anfractuosidades ósseas por vasos sanguíneos que depois vão sendo envolvidos por camadas sucessivas de lamelas ósseas.

Macroscopicamente é impossível diferenciar o osso primário do secundário. Este diagnóstico diferencial deve portanto ser feito microscopicamente.

A grande plasticidade óssea, referida no capítulo anterior, explica que ambos os tipos ósseos (primário e secundário) sejam provisórios muito embora a substituição do osso secundário seja um processo muito mais lento.

Constantemente existem fenómenos de destruição parcial dos sistemas de Havers e, em simultâneo, a formação de novos desses sistemas.

Este processo contínuo de destruição e formação ósseas é levado a cabo pelas chamadas unidades multicelulares básicas (UMB), unidades funcionais responsáveis pela remodelação de cerca de 1 mm^3 de volume ósseo. As UMB actuam por intermédio da acção síncrona e perfeitamente conjugada dos osteoclastos e dos osteoblastos. A um período inicial de destruição óssea



Fig. 10 — Esquema representando o conjunto de fenómenos que estão na origem da remodelação óssea dos funis diafisários. Na superfície exterior (perióstio) existe uma reabsorção óssea dependente dos osteoclastos enquanto que na superfície interior se vai depositando tecido ósseo (função osteogénica do endóstio).

FRACTURAS (fig. 12)

Consideramos fractura a perda de continuidade de qualquer peça óssea. Esta solução de continuidade pode ser provocada por traumatismo ou ser patológica ou espontânea ⁽¹⁾.

Quando se produz uma fractura, o tecido ósseo como qualquer outro tecido, vai reagir de forma a produzir a sua consolidação (reparação). Este fenómeno de consolidação óssea é muito lento.

A fractura provoca a rotura dos vasos sanguíneos do osso ⁽²⁾ de que resulta a formação de um coágulo sanguíneo. Os vasos sanguíneos que estão na vizinhança deste processo tornam-se hiperpermeáveis, originando um considerável edema.

Nas zonas justafracturárias de ambos os topos ósseos há destruição da matriz e células ósseas.

Quando a fractura se produz, ou os topos ósseos ficam próximos e no mesmo alinhamento, ou estão mais ou menos afastados e/ou desalinhamos, necessitando neste caso que se faça a redução da fractura para que os topos fracturários coaptem.

A porção interna (osteogénica) do perióstee e o endóstee justafracturários (em ambos os topos) proliferam produzindo grande número de fibroblastos.

É este tecido de proliferação muito rico em células que forma como que um anel envolvendo cada um dos topos ósseos e que penetra através deles no interior do osso.

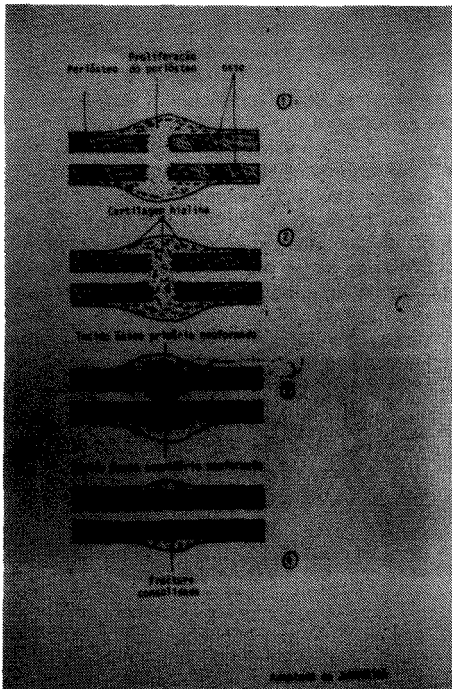


Fig. 12 — Esquema representando a reparação de uma fractura de osso longo desde a fase inicial de formação de um coágulo sanguíneo, passando pela formação do calo ósseo até se atingir a consolidação completa do osso fracturado.

⁽¹⁾ Fractura que se produz em local de menor resistência provocada por exemplo por um tumor ou por osteoporose e sem que haja qualquer traumatismo ou apenas um traumatismo mínimo que, em circunstâncias normais, não provocaria fractura.
⁽²⁾ Vasos dos canais de Havers e de Volkman, do canal medular, do perióstee e do endóstee.

São estes anéis que vão ter o papel mais relevante na reparação da lesão óssea. Algumas das suas células sofrem uma diferenciação em macrófagos, que se encarregam de reabsorver o coágulo sanguíneo e os restos tecidulares resultantes da fractura

Os anéis vão-se espessando até se encontrarem e aderirem intimamente um ao outro. Desta fusão resulta o chamado calo ósseo que nesta fase inicial é constituído simultaneamente por zonas de cartilagem, núcleos de osso primitivo, áreas de ossificação endocrálica e membranosa para além de tecido conjuntivo.

Da evolução deste calo inicial resulta o aparecimento de tecido ósseo imaturo ou primário (exuberante e formado por trabéculas desordenadas) que constitui uma ponte entre os dois topos ósseos.

Após a fase de imobilização, o regresso do osso à sua actividade habitual, sujeito a forças e condições idênticas às existentes antes de se ter produzido a fractura, vai promover a remodelação do calo ósseo (baseada na reabsorção osteoclástica e na formação osteoblástica). Este processo leva à substituição do osso primário por osso secundário.

Concluindo, desde que se exija ao osso o mesmo trabalho e se lhe forneça os mesmos meios (muscular, articular, ligamentar, etc.) para o realizar, o processo consolidativo das fracturas (com todos os seus estadios) promove o aparecimento de tecido ósseo em tudo idêntico ao que existia no mesmo local antes da fractura.

RÉSUMÉ

Dans cet article, nous faisons une révision de l'ossification qui est un ensemble de phénomènes dont la liaison entre eux est complexe.

Ont y décrit les principaux aspects cito-histologiques des cellules intervenant dans le processus de l'ossification ainsi que les diverses phases de l'ossification membraneuse et enchondrale, tout en mettant en évidence l'important dynamisme physiologique du tissu osseux.

Finalement, on y aborde les mécanismes de la croissance et du remodelage osseux et la consolidation des fractures.

OSSIFICATION, Acta Reuma. Port. XI (2): 113-124; 1986.

SUMMARY

The ossification consists on a mass of phenomenon complexly interrelated which is reviewed in this article.

We describe the most important cyto-histologic aspects of the ossification intervenient cells. We review the different phases of the membranous and enchondral ossification and we point the great physiologic dynamism of the bone tissue.

At last, we refer the mechanisms of bone growth and remodelation and those of fractures reparation.

OSSIFICATION, Acta Reuma. Port. XI (2): 113-124; 1986.

BIBLIOGRAFIA

- 1 WEISS L., GREEP R.O. — Histology, 4th edition, McGraw-Hill, Inc., 1977.
- 2 BLOOM W., FAWCETT D.W. — Tratado de Histologia, 10.ª edição, Editora Interamericana, Lda. 1977.
- 3 HAM A.W. — Histology, 7th edition, J.B. Lippincott Company, 1974.
- 4 JUNQUEIRA L.C., CARNEIRO J. — Histologia Básica, 2.ª edição, Guanabara Koogan, 1971.
- 5 POIRIER J., CHEVREAU J. — Cuadernos de Histologia Humana, Editorial Marban, Fascículo 1, 1972.
- 6 MORATO M.J.X — Tecido Conjuntivo, Edição do Autor, 1980.

7. LOBO B.A. and col. — *Embriologia Humana, Guanabara Koogan, 1973.*
8. JUNQUEIRA L.C., ZAGO D. — *Fundamentos de Embriologia Humana, Guanabara Koogan, 1972.*
9. SOMPAIRAC, D. — Tissu osseux *La Presse Médicale, 13, n.º 30, 8 sept. 1984.*
10. HALL, B.K. — The origin and fate of osteoclasts *Anat. Rec., vol. 183, n.º 1, sept. 1975.*
11. VINCENEUX, P. — Viet et mort de l'os. *La Nouvelle Presse Médicale, 10, n.º 34; 26 sept. 1981.*
12. SLEDGE, C.B. — Formation and resorption of bone *In, Kelley W.N. and coll. Textbook of Rheumatology, 2nd Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985.*

AGRADECIMENTOS

Os Autores agradecem aos:

- Prof. Dr. David Ferreira, os conselhos recebidos para a elaboração do trabalho.
- Dra. Amélia Batista, as facilidades concedidas na obtenção das fotografias microscópicas;
- Escultor Silva Moura a elaboração dos esquemas e desenhos que figuram nesta publicação;
- Maria Francisca Nemésio, a revisão e cuidadosa dactilografia deste texto.

RÈGLES DE PUBLICATION

1. La Rédaction reçoit des travaux cliniques ou de recherche de cette spécialité ou d'autres qui en soient liées. Elle se réserve le droit d'accepter seulement des articles encore inédits.
2. Les articles publiés et les textes des communications présentées aux séances scientifiques de la Société, ou organisées sous son patronage, demeure propriété de l'«Acta». La Rédaction se réserve le droit d'autoriser son insertion, total ou partielle, dans d'autres publications.
3. Les opinions émises dans les articles signés n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.
4. Les articles doivent être rédigés en portugais; il peuvent encore être rédigés en français, anglais ou espagnol, en trois exemplaires, dactylographiés double interligne, sur une seule face du papier, avec des marges larges.
5. Les titres seront présentés en portugais, français et anglais (ou espagnol, ou allemand); le(s) nom(s) de l'auteur (ou des auteurs) et leur(s) titre(s) académique(s) et professionnel(s); l'organisme d'où le travail est issu ou celui auquel l'auteur appartient et le nom de son directeur; localité et pays.
6. Le texte doit être précédé d'un résumé, bref mais précis en portugais, français et anglais (ou espagnol, ou allemand).
7. Chaque article donne droit à cinq figures au maximum; au delà ce nombre la Rédaction se réserve le droit de les faire payer par son prix. Les photographies doivent être si net pour permettre la reproduction; les graphiques et les dessins, exécutés avec de l'encre noire sur du papier blanc, sur des feuilles séparées, notés à l'envers, la légende dactylographiée et l'ordre numérique.
8. Les références bibliographiques, selon l'index medicus: surnom (en majuscules), nom et prénom de l'auteur (ou des auteurs); titre; nom de la publication ou de l'auteur; localité; volume; numero; page; année. On doit respecter l'ordre alphabétique du dernier nom de l'auteur (ou du premier auteur).
9. Chaque auteur a le droit de 25 tirés à part gratuits. Au delà ce nombre, elles seront débitées par son prix, si en sont demandées en avance.
10. La Rédaction se charge de la correction des épreuves.
11. Pour la citation bibliographique: *Acta Reuma. Port.*, volume, tome, page et année.
12. On demande l'échange. Exchange solicited. Se solicite el cambio. Man bitted um Austausch.

NORMS OF PUBLICATION

1. The Editing Committee accepts scientific articles on clinical aspects or on research of this speciality or allied ones. It reserves the right to accept only inedit works.
2. Published articles and texts of the papers presented during the scientific sessions of the Society or in those it organizes, are a property of the «Acta». The Editing Committee reserves the right of authorising their insertion, either partial ou total in other publications.
3. The doctrine explained in published articles is of the exclusive responsibility of their authors.
4. The articles should be written in Portuguese; they may be written, however, in French, English or Spanish, Typewriter in three copies with double spacing, on one side of the paper and with wide margins.
5. They should be refered with the title in Portuguese, French and English (or Spanish, or German); the author(s) name(s) and his (their) academic and professional titles; the institution where the work had been done or where the author works and of the director's name; place and country.
6. Each article confers a right to five pictures, maximum; the further pictures will be paid by the author. Photographs must be neat enough to permit reproduction. Graphs and drawings shoulo be neade with black ink, on white paper; sach picture on a separate sheet, marked on the back its clear typewriter legend and numbered.
8. Bibliographic reference, according the index medicus; name capital letters, author's(s) noun and pronoun; title; name of publication or editor; place; volume; number; page; kear. Alphabetic order of author's list name (or that of the firts author) should be observed.
9. 25 copies will be provided free to the author of each paper. Additional copies will be charged at cost price, if required soon enough.
10. The Editing Committee is responsible for correcting prools.
11. For a bibliographic reference: *Acta Reuma. Port.*, volume, number, page and year.
12. Exchange solicited. On demande l'échange. Se solicite el cambio. Man bitted um Austausch.

Exmo.(s) Colega(s) / Senhor(es)

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia tem o prazer de vos enviar as suas publicações: «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (revista de documentação médica reumatológica) e «BOLETIM INFORMATIVO» (noticiário de informação reumatológica, do País e do Estrangeiro).

São ambas publicadas trimestralmente (Março, Junho, Setembro e Dezembro) e distribuídas aos Membros da Sociedade e, tanto quanto possível, a Instituições médicas e científicas, nacionais e estrangeiras (Ligas e Centros de Reumatologia e afins; Faculdades de Medicina; Universidades e Centros de Investigação; Sociedades Médicas e Científicas; Hospitais e Serviços Clínicos; Revistas e Jornais Médicos), com permuta de publicações e de planos de investigação e de actividade científica, clínica e social.

A Sociedade agradece os nomes e endereços de Instituições deste tipo existentes no País.

Cônsua de que os problemas criados pelas doenças reumáticas transcendem o âmbito médico e devem interessar toda a comunidade, a Sociedade distribui o seu «Boletim Informativo» também a Entidades oficiais e particulares, a Meios de Informação (Imprensa, TV e Rádio) e a Laboratórios de produtos químicos-farmacêuticos, em Portugal.

Gratos pela vossa cooperação, subscrevemo-nos com as mais cordiais saudações.

*

Cher(s) Collègue(s) / Monsieur (Messieurs),

La Société Portugaise de Rhumatologie est très heureuse de vous remettre ses publications: «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (revue de documentation médicale rhumatologique) et le «BOLETIM INFORMATIVO» (bulletin d'information rhumatologique du Pays et de l'Étranger).

Ces deux publications trimestrielles (mars, juin, septembre et décembre) sont distribuées aux Membres de la Société et, tant que possible, à quelques Institutions médicales et scientifiques, du Pays et l'Étranger (Ligues et Centres de Rhumatologie ou alliés; Écoles de Médecine; Universités et Centres de Recherche Scientifique; Sociétés Médicales et Scientifiques; Hôpitaux et Services Cliniques; Revues et Journaux Médicaux), avec l'échange de publications et de plans de recherche et d'activité scientifique, médicale et sociale.

Nous serions très reconnaissants de nous faire parvenir les noms et les adresses de ces Institutions chez vous.

En vous remerciant d'avance votre coopération, nous vous prions d'agréer l'assurance de nos sentiments les plus distingués.

*

Dear Colleague(s) / Sir(s)

The Portuguese Society of Rheumatology is very glad to send you the publications: The «ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA» (review of medical documentation) and the «BOLETIM INFORMATIVO» (bulletin on rheumatological information).

Both publications, appearing every three months (March, June, September and December) are distributed to the Members of the Society and, as much as possible, to the medical and scientific institutions from our own country or foreign ones — Leagues and Centres of Rheumatology or allied ones; Medical Schools; Universities and Centres of Scientific Research; Medical and Scientific Societies; Hospitals and Clinical Units; Medical Reviews and Newspapers.

We intend to exchange publications and information about the plans of research and of scientific, medical and social activity or connected subjects. We will thank very much to your giving us the names and addresses of those Institutions in your Country.

Thanking you for your cooperation, with kind regards.

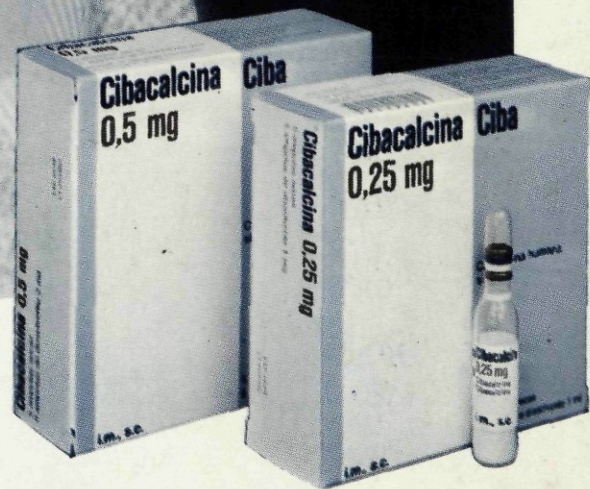
D

Arteparon[®]

MPS LUITPOLD

um novo conceito
na terapêutica da osteoartrose

... osteoporose ...



Inibe a reabsorção óssea/Diminui o risco de fracturas/Elimina a dor/Restabelece a mobilidade

Substância fisiológica/Não origina a formação de anticorpos

Maior pureza da substância/Boa tolerabilidade

Integra-se numa terapêutica natural e segura

OSTEOPOROSE - Posologia e Administração:

Em média, a dose aconselhada é a de 1 ampola de 0,25 mg por dia injectada por via sub-cutânea ou intramuscular.

Em geral, cada ciclo terapêutico deve durar pelo menos 3 meses.

® CIBACALCINA



CALCITONINA HUMANA DE SÍNTESE PARA O TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

CIBA-GEIGY

Apresentação: 5 ampolas a 0,25 mg (50 UMRC)
5 ampolas a 0,5 mg (100 UMRC)

P. Comp. 515\$00 P.V.P. 2.575\$00
P. Comp. 866\$00 P.V.P. 4.331\$00
Comparticipação 80%