



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

DANIEL LIMA DE SÁ RIBEIRO

**ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE CXCL13 COM ACHADOS
ULTRASSONOGRÁFICOS ARTICULARES EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO E ARTROPATIA DE JACCOUD**

TESE DE DOUTORADO

**Salvador
2018**

DANIEL LIMA DE SÁ RIBEIRO

**ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE CXCL13 COM ACHADOS
ULTRASSONOGRÁFICOS ARTICULARES EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO E ARTROPATIA DE JACCOUD**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago

**Salvador
2018**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

R484 Ribeiro, Daniel Lima de Sá

Associação dos níveis séricos de CXCL13 com achados ultrassonográficos articulares em pacientes com Lúpus Eritematoso sistêmico e artropatia de Jaccoud. / Daniel Lima de Sá Ribeiro. – 2018.

86f.: il. Color; 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago

Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. Ultrassonografia. 2. Quimiocina. XCL 13. 3. Artropatia de Jaccoud Lúpus Eritematoso Sistêmico. 4. SLEDAI.

I. Título.

CDU: 616.5

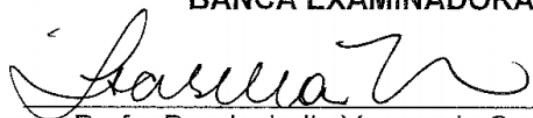
DANIEL LIMA DE SÁ RIBEIRO

**“ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE CXCL13 COM ACHADOS
ULTRASSONOGRÁFICOS ARTICULARES EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO E ARTROPATIA DE JACCOUD”**

Tese apresentada à Escola
Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, como requisito parcial para
a obtenção do Título de Doutor em
Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 17 de outubro de 2018.

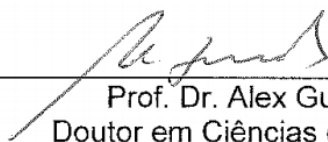
BANCA EXAMINADORA



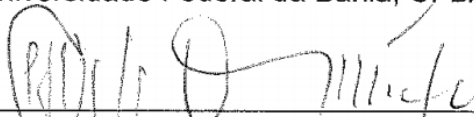
Profª. Dra. Isabella Vargas de Souza Lima
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Universidade Federal da Bahia, UFBA



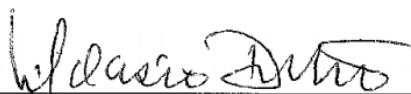
Profª. Dr.ª Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi
Doutora em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA



Prof. Dr. Alex Guedes
Doutor em Ciências da Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA



Prof. Dr. Cesar Augusto de Araujo Neto
Doutor em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA



Prof. Dr. Gildasio de Cerqueira Daltro
Doutor em Cirurgia
Universidade Federal da Bahia, FAMEB / UFBA

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Mittermayer Barreto Santiago, por todo apoio, paciência e incentivo na realização desta pós-graduação.

Aos colegas Emanuela Fonseca, Ana Paula Duque, Viviane Machicado, Verena Galvão, Ana Luísa Pedreira e Carol Lins, por toda ajuda e parceria na coleta de dados.

Aos estudantes de Medicina: Willer Santos e Carla Baleeiro que ajudaram na coleta e construção do banco de dados.

Aos pacientes que tanto colaboraram, mesmo com as dificuldades de cada um.

A minha querida família que está sempre me apoiando e permitindo todas essas conquistas.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

ADAB – Ambulatório Docente Assistencial de Brotas

FONTE DE FINANCIAMENTO

CNPQ- bolsa de pesquisa do orientador nº 461086/2014-0, MCTI/CNPQ/Universal.

RESUMO

O envolvimento articular é a manifestação clínica mais freqüente do lúpus eritematoso sistêmico (LES). A artropatia de Jaccoud (AJ), embora menos freqüente, é uma artrite deformante, "reversível", que pode ocorrer em até 5% desses pacientes. **Objetivo:** O objetivo primário é estudar e avaliar a correlação entre o grau de sinovite, tenossinovite e erosões pela USG nos casos de LES com e sem AJ e os níveis séricos de CXCL13. Os objetivos secundários são descrever os achados USG de mãos em pacientes com AJ secundária a LES, comparar os achados USG dos pacientes com AJ com aqueles vistos em pacientes lúpicos com artrite mas sem AJ e avaliar a correlação entre os níveis séricos de CXCL13 e a atividade de doença. **Material e Métodos:** Sessenta e quatro pacientes com lúpus eritematoso sistêmico foram selecionados, 32 com e 32 sem AJ. Cada paciente foi submetido a exame físico, exames laboratoriais (incluindo dosagem sérica de CXCL13 por ELISA) e estudo ultrassonográfico de mãos e punhos. Hipertrofia sinovial, tenossinovite e erosões foram avaliados de acordo com um sistema de classificação semi-quantitativo de 0-3. Os achados ultrassonográficos foram correlacionados com os níveis séricos de CXCL13, outros parâmetros sorológicos e índice de atividade da doença. **Resultados:** Sinovite foi encontrado em 25/64 pacientes (39%) e tenossinovite em 14/64 (22%). Estes achados foram mais freqüentes nos pacientes com AJ, particularmente tenossinovite ($p = 0,002$). O nível sérico médio de CXCL13 foi de 20,16 pg / ml em toda a população (23,2 pg / ml no grupo com AJ e 11,5 pg / ml no grupo sem AJ). Houve associação entre atividade de doença e níveis elevados de CXCL13 ($p = 0,004$). No entanto, nenhuma associação foi encontrada entre os níveis séricos de CXCL13 e o item "artrite" do SLEDAI ou mesmo de edema articular ao exame físico e sinovite no estudo ultrassonográfico. **Conclusão:** Os achados ultrassonográficos articulares de pacientes com LES e AJ confirmam que sinovite e tenossinovite são mais comuns nesses pacientes. Além disso, níveis séricos de CXCL13 estão associados à atividade da doença no LES, mas não parece ser um biomarcador de artrite nesses pacientes

Palavras-chave: Artropatia de Jaccoud. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Ultrassonografia. Quimiocina CXCL13. SLEDAI.

ABSTRACT

Articular involvement is the most frequent clinical manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE). Jaccoud's Arthropathy (JA), although less frequent, is a deforming, but "reversible" arthritis that can occur in up to 5% of these patients. **Objective:** The main objective is to study and evaluate the correlation between the degree of synovitis, tenosynovitis and erosions by the USG in cases of SLE with and without JA and the serum levels of CXCL13. The secondary objectives are to describe the USG findings of hands in patients with AJ secondary to SLE, to compare the USG findings of JA patients with those seen in lupus patients with arthritis but without JA, and to evaluate the correlation between serum levels of CXCL13 and the activity of disease. **Methods:** Sixty-four patients with systemic lupus erythematosus were enrolled, 32 with and 32 without JA. Each patient underwent physical examination, laboratory tests (including CXCL13 by ELISA) and bilateral ultrasonography. Synovial hypertrophy, tenosynovitis and erosions were evaluated according to a semi-quantitative grading system with 0-3 rating. US findings were correlated with serum levels of CXCL13, other serological parameters and disease activity index. **Results:** Synovitis was found in 25/64 patients (39%) and tenosynovitis in 14/64 (22%). These findings were more frequent in systemic lupus erythematosus patients with JA, particularly tenosynovitis ($p=0.002$) and synovitis ($p=0.01$). Median serum level of CXCL13 was 20.16 pg/ml in the whole population (23.21 pg/ml in JA group and 11.48 pg/ml in the group without). There was an association between the presence of disease activity and high level of CXCL13 ($p=0.004$). However, no association was found between high levels of CXCL13 and the item "arthritis" in SLEDAI, swollen joints on physical examination or synovitis on US. **Conclusion:** Ultrasonography findings in joints of systemic lupus erythematosus patients with Jaccoud's arthropathy confirms that synovitis and tenosynovitis are common in these patients. In addition serum level of CXCL13 is associated with disease activity in SLE but does not seem to be a biomarker for arthritis in these patients.

Key words: Jaccoud's Arthropathy. Systemic Lupus Erythematosus. Ultrasonography. Chemokine CXCL13. SLEDAI.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Radiografias e aspecto das mãos de paciente com AJ.....	16
Figura 2 - imagem das mãos de paciente com AJ(A) e achados ultrassonográficos de <i>sinovite(B) e tenossinovite(C e D)</i>	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com LES sem ou com AJ	27
Tabela 2 - Frequência de autoanticorpos diferentes nos dois grupos de população com LES	28
Tabela 3 - Achados ultrassonográficos nos dois grupos estudados	29
Tabela 4 - Scores de atividade de doença e níveis de CXCL13 nos dois grupos	31

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACA	Anticorpos anticardiolipina
AJ	Artropatia de Jaccoud
Anti CCP	Anticorpos contra Peptídeos Citrulinados Cíclicos
Anti DNA	Auto anticorpos dirigidos contra DNA nativo
Anti RNP	Auto anticorpos dirigidos contra antígeno RNP
Anti SSA/Ro	Auto anticorpos dirigidos contra antígeno SS-B
Anti SSB/La	Auto anticorpos dirigidos contra antígeno SS-B
Anti-Sm	Auto anticorpos dirigidos contra antígeno Smith
AR	Artrite Reumatoide
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
EULAR	European League Against Rheumatism
FAN	Fator Antinuclear
FR	Febre Reumática
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSI	Hospital Santa Izabel
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MTF	Metatarsofalângica
MCF	Metacarpofalângica
NL	Nefrite lúpica
OMERACT	Comitê Internacional para Avaliação de Medidas em Reumatologia
PCR	Proteína C Reativa
Rhupus	Sobreposição entre AR e LES
RM	Ressonância Magnética
Síndrome <i>sicca</i>	Ceratoconjuntivite Seca
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Primário	13
2.2	Secundários	13
3	RACIONAL TEÓRICO	14
4	JUSTIFICATIVA	21
5	METODOLOGIA, MATERIAL E MÉTODOS	22
5.1	Delineamento do Estudo	22
5.2	Período do Estudo	22
5.3	População	22
5.4	Protocolo de USG	23
5.4.1	Escore de sinovite, tenossinovite e erosão	23
5.5	Medição do CXCL13	24
5.6	Análise dos Dados Clínicos e de outros Dados Laboratoriais	24
5.7	Análise Estatística	25
5.8	Aspectos Éticos	25
6	RESULTADOS	26
6.1	Características dos Pacientes	26
6.2	Achados Ultrassonográficos	28
6.3	Associação entre os Níveis Séricos de CXCL13 com Achados Clínicos, Achados Ultrassonográficos e Atividade de Doença	30
7	DISCUSSÃO	32
8	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	36
8.1	Limitações	36
8.2	Perspectivas	36
9	CONCLUSÕES	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE	46
	ANEXOS	48

1 INTRODUÇÃO

A artropatia deformante, porém não erosiva, vista inicialmente em pacientes com febre reumática (FR) com episódios frequentes de artrite é conhecida na literatura como artropatia de Jaccoud (AJ), em homenagem a Sigismound Jaccoud, que a descreveu em 1869⁽¹⁾. Apesar de inicialmente ter sido relatada em pacientes com FR⁽²⁾, esta complicação vem sendo descrita em muitas outras condições reumatológicas⁽³⁻⁷⁾ e não-reumatológicas⁽⁸⁻¹²⁾, particularmente no lúpus eritematoso sistêmico (LES)⁽¹³⁻¹⁷⁾. Nesta última doença, tem prevalência em torno de 5%⁽¹⁸⁾.

A AJ se caracteriza por deformidades não-erosivas com subluxações articulares, sobretudo de metacarpofalângicas (MCF), desvio ulnar dos dedos com deformidade em “pescoço de cisne” e botoeira, além de deformidade em “Z” do polegar, que caracteristicamente são redutíveis pelo médico ou pelo próprio paciente. Apesar de afetar principalmente as mãos, é também observada em outras articulações, como pés⁽¹⁹⁾, joelhos^(20,21) e ombros⁽²²⁾. Acredita-se que seja consequência de um processo inflamatório crônico que determine fibrose articular e periarticular com lassidão cápsulo-ligamentar associada a um desequilíbrio muscular intrínseco. Este padrão de comprometimento articular difere do efeito destrutivo da sinovite, muito conhecido na artrite reumatoide (AR).

Na última década, o exame ultrassonográfico (USG) vem se consolidando como um método auxiliar de diagnóstico e acompanhamento de doenças reumatológicas, sobretudo por seu baixo custo, disponibilidade e evolução dos equipamentos permitindo avaliação de sinovite, derrame, erosões e ainda estudo dinâmico das estruturas tendíneas⁽²³⁻²⁵⁾. Apesar de haver muitos estudos mostrando os benefícios deste método na avaliação da AR, não existem muitos relatos na avaliação do LES, sobretudo na AJ.

Ainda recentemente as quimiocinas têm demonstrado orquestrar a migração de linfócitos B e T em lesões inflamatórias. A importância das quimiocinas na patogênese do LES e da nefrite lúpica, entre elas o *chemokine CXC ligand 13 protein* (CXCL13) vem recentemente sendo enfatizada na literatura e estudos intervencionistas experimentais demonstraram o benefício terapêutico do bloqueio dos seus receptores no LES⁽²⁶⁾. Não há relatos na literatura da avaliação da relação dos níveis séricos de CXCL13 com achados USG em pacientes lúpicos com AJ.

Diante deste cenário surgiu a ideia de explorar a eventual associação dos níveis séricos de CXCL13 nos grupos com e sem AJ, tentando correlacionar seus valores com evidências de sinovite, tenossinovite e erosão almejando-se encontrar características nos pacientes com AJ que poderiam não estar presentes naqueles sem esta complicação. Além disso, relatar os achados ultrassonográficos nos dois grupos tentando encontrar alguma característica que possa ser mais comum em cada um deles, algo ainda não disponível na literatura

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

- Estudar e avaliar a correlação entre o grau de sinovite, tenossinovite e erosões pela USG nos casos de LES com e sem AJ e os níveis séricos de CXCL13.

2.2 Secundários

- Descrever os achados USG de mãos em pacientes com AJ secundário ao LES e comparar os achados USG dos pacientes com AJ com aqueles vistos em pacientes lúpicos com artrite mas sem AJ.

-Avaliar a correlação entre os níveis séricos de CXCL13 e a atividade de doença.

3 RACIONAL TEÓRICO

O envolvimento articular no LES foi motivo de controvérsia, sobretudo na segunda metade do século XIX e início do século XX, ficando, por muito tempo, caracterizado como uma manifestação menor da doença. Kaposi foi o primeiro a sugerir que o comprometimento articular pudesse prever uma manifestação mais séria do LES⁽²⁷⁾. Posteriormente, Osler descreveu um espectro de envolvimento articular nesta doença, incluindo manifestações articulares nos pés, tornozelos e punhos. Ele observou que o envolvimento articular estava relacionado predominantemente ao comprometimento periarticular, sobretudo inflamação de bainhas tendíneas⁽²⁸⁾. Por outro lado, Siqueira e Balean descreveram 71 pacientes com LES, não sendo mencionado nenhum tipo de comprometimento articular⁽²⁹⁾. Em 1924, Libman e Sacks relataram quatro casos fatais de LES, descrevendo o comprometimento renal, cardíaco e articular da doença⁽³⁰⁾.

Referências sobre envolvimento articular no LES ficaram restritas à descrição de artrite em poucos artigos nas três primeiras décadas do século passado, sem uma distinção clara entre o que se considerava artralgia e a própria artrite. Tremaine foi o primeiro a promover um estudo histopatológico da membrana sinovial no LES, descrevendo um padrão de inflamação sinovial vilosa intra e periarticular, inicialmente referida como doença de Pick, sendo, também, o primeiro a relatar a deformidade em “pescoço de cisne” nestes pacientes⁽³¹⁾.

A primeira revisão e análise específica das manifestações articulares no LES foi realizada por Slocumb em 1940⁽³²⁾, sendo enfatizado o aspecto crônico e, às vezes, deformante da artrite lúpica e sua relação com o curso sistêmico da doença. Apenas em 1950, com a publicação do trabalho de Daugherty e Baggettoss, o envolvimento articular no LES ficou definitivamente estabelecido como um critério diagnóstico desta doença⁽³³⁾.

Subsequentemente, outras publicações descreveram o envolvimento articular no LES, como a de Dubois, que incluiu 64 pacientes, sendo que em 34% deles artralgia e artrite ocorreram como manifestação clínica inicial, sobretudo em mãos^(34,35). Em 1975, Bywaters⁽³⁶⁾ apontou a similaridade entre uma forma de artropatia do LES e aquela classicamente descrita por Jaccoud nos pacientes com FR, encontrando 5% de prevalência de AJ nos seus pacientes lúpicos.

Alterações articulares e peri-articulares são as manifestações clínicas mais comuns presentes em pacientes com LES e mais de 90% deles apresentarão sintomas articulares em algum momento da doença⁽¹³⁾, variando desde uma discreta artralgia, artrite sem deformidade, artrite deformante tipo AJ e até artrites erosivas. A artropatia pode ser pouco sintomática e, eventualmente, até indolor ou sem evidência de artrite aguda prévia^(37,38).

Na série de 45 pacientes lúpicos de Esdaile *et al.*⁽³⁹⁾ foi encontrado AJ em seis pacientes (13%), não havendo diferença em relação a sexo ou achados laboratoriais, porém os pacientes com AJ tinham maior tempo de doença e de artrite.

Alarcon-Segóvia *et al.* estudaram 858 pacientes, sendo que 41 deles apresentavam alterações “deformantes” das mãos, definidas como desvio do eixo dos dedos, reversível ou não, sendo observado que o grupo com deformidades articulares tinha duração mais curta da doença e maior frequência de fator reumatoide e “síndrome sicca”⁽¹⁸⁾.

Molina *et al.* encontraram uma prevalência de 4,3% de AJ em seus 939 pacientes lúpicos, definindo de maneira curiosa que estes pacientes teriam um curso de doença mais benigno, com menor frequência de doença renal⁽⁴⁰⁾.

No Japão, entre 1985 e 1999, Takeishi *et al.*⁽⁴¹⁾ avaliaram 340 pacientes lúpicos e encontraram 4,4 % de AJ baseados nos critérios de Villiauney *et al.*⁽⁴²⁾, sendo observado que a média de idade dos pacientes com AJ era maior em comparação com os demais e o tempo médio entre o aparecimento de sintomas articulares e o desenvolvimento de deformidade era de 10,2 anos.

Mais recentemente, Santiago e Galvão demonstraram uma prevalência de 3,5% de AJ na sua casuística de 606 pacientes com LES, não havendo diferenças clínicas ou laboratoriais em relação ao grupo controle⁽⁴³⁾.

Apesar da baixa prevalência da AJ no LES, Bleifeld *et al.* em 50 pacientes lúpicos encontraram deformidade em “pescoço de cisne” em quase 40% dos pacientes, possivelmente relacionado a um viés de seleção em um centro terciário de atendimento reumatológico⁽⁴⁴⁾.

Como descrito anteriormente, a AJ se caracteriza pela presença de deformidades articulares “reversíveis”, acometendo principalmente as mãos. Desvio ulnar e subluxação de MCF são os

primeiros achados, enquanto que as demais deformidades tendem a ocorrer em fases mais tardias. Nos pés os achados mais frequentes são hálux valgo e dedo em martelo com subluxação de metatarsofalângicas (MTF)⁽⁴⁵⁾. Morley *et al.*⁽⁴⁶⁾ utilizaram o termo “*lupus foot*” para descrever os achados da AJ nos pés e observaram alterações tanto mais severas quanto eram as deformidades das mãos. Esta mesma observação foi relatada por Mizutani e Quismorio⁽¹⁹⁾. Em relato recentemente publicado, sugerimos que o uso da RM pode esclarecer e mostrar alterações relacionadas a AJ não só nas mãos, mas também nos pés e joelhos⁽⁴⁷⁾. Segundo Santiago e Galvão, embora reversíveis as deformidades articulares vistas na AJ trazem limitação funcional e da qualidade de vida dos pacientes⁽⁴³⁾.



Figura 1 - Radiografias e aspecto das mãos de paciente com AJ.

Spronk *et al.* sugeriram um índice diagnóstico para AJ baseado na presença destas diferentes deformidades (pescoço de cisne, botoeira, desvio ulnar dos dedos e “Z” do polegar) e ficando estabelecida sua presença se este escore fosse maior que cinco pontos. Eventualmente, outros autores têm utilizado os critérios propostos por Villiaumey *et al.*⁽⁴²⁾. Mais recentemente Santiago *et al* publicaram seus critérios diagnósticos para esta artropatia os quais foram utilizados neste trabalho⁽⁴⁸⁾.

A etiopatogenia da AJ é motivo de muita controvérsia. Retração fibrótica da cápsula articular e sinovite persistente seriam fatores envolvidos no desenvolvimento de AJ⁽⁴⁹⁾. Em 2002, Guma *et al.* avaliaram 81 pacientes com LES, encontrando um padrão de hiper mobilidade articular em quase metade deles, sobretudo naqueles acima de 49 anos⁽⁵⁰⁾. Não houve correlação deste achado com nenhum dado clínico específico ou mesmo uso de corticóide. Em 2006, o estudo brasileiro de Caznoch *et al.* reafirma esta mesma suspeita⁽⁵¹⁾. Contrariamente a esta posição, Klemp *et al.*, estudando 90 mulheres com LES, não

observaram alterações significativas no número de casos de hiper mobilidade articular naqueles pacientes com LES em comparação com os controles⁽⁵²⁾.

Em outro estudo, um anticorpo específico contra o colágeno tipo II foi reconhecido como um possível fator etiológico no desenvolvimento das deformidades do LES⁽⁵³⁾. Já Babini *et al.*, em seus 14 pacientes com AJ e hiper mobilidade articular, associaram esta alteração com aumento nos níveis de paratormônio secundário a insuficiência renal⁽⁵⁴⁾. Em nenhum destes estudos houve avaliação por métodos de imagem dos pacientes.

Não existem marcadores sorológicos que definam AJ nos pacientes lúpicos. Paredes *et al.* avaliaram 23 pacientes com síndrome de superposição, não observando diferença entre os diversos parâmetros laboratoriais, tais como anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA nos subgrupos com e sem AJ⁽⁴⁹⁾. Em outra série, uma maior prevalência de anticorpos anti-SSA— particularmente com especificidade para o peptídeo de 52KD, assim como de anti-SSB, foi observada em um grupo de 13 pacientes com “artropatia deformante de mãos” quando comparados com aqueles pacientes com LES sem tais deformidades articulares⁽⁵⁵⁾. Em estudo recente, o achado de anticorpo anti-CCP positivo em pacientes lúpicos parece demonstrar uma relação com o desenvolvimento de formas erosivas e deformantes de artropatias⁽⁵⁶⁾.

Níveis séricos de quimiocinas, entre elas a CXCL13, vêm recentemente ganhando destaque no acompanhamento da AR. As quimiocinas formam uma grande família de pequenas citocinas, geralmente de baixo peso molecular, que varia entre 7 e 15kDa. As quimiocinas e seus receptores são capazes de controlar a migração e a residência de todas as células imunes. Algumas quimiocinas são consideradas pró-inflamatórias e sua liberação pode ser induzida durante uma resposta imune em um sítio de infecção/inflamação, enquanto outras são consideradas homeostáticas e estão envolvidas no controle da migração celular durante o desenvolvimento ou a manutenção dos tecidos. Há duas famílias de citocinas com base no primeiro resíduo de cisteína; a primeira é a família chamada quimiocinas CC, também conhecidas como beta-quimiocinas. As quimiocinas CC estimulam principalmente os monócitos, mas também os basófilos, eosinófilos, linfócitos-T e as células *natural killer* (NK). A outra família é a das quimiocinas CXC, conhecidas como as alfa-quimiocinas. Essas quimiocinas estimulam principalmente a quimiotaxia de neutrófilos para os locais de inflamação ou infecção. A CXCL13, membro da família CXC, tem características que a tornam cada vez mais atraente como um marcador biológico na AR. A CXCL13 está

envolvida na ativação de células B e T em órgãos linfóides, bem como em sítios linfóides ectópicos como em folículos da membrana sinovial de pacientes com AR. Estudos experimentais em animais têm demonstrado que o bloqueio de receptores CXCL13 demonstra melhor desfecho no quadro inflamatório articular (artrite)⁽⁵⁷⁾. Demonstrou-se recentemente a possibilidade de detecção e mensuração desta quimiocina tanto no líquido sinovial como na circulação periférica, e alguns estudos preliminares mostraram que o tecido sinovial inflamado constitui uma importante fonte desta proteína circulante. Em linha com estes dados, os níveis séricos de CXCL13 tem sido proposto como um marcador bioquímico que reflete a extensão da inflamação na AR⁽⁵⁸⁾. *Rosengren et al.* posteriormente estabeleceram que na AR a produção sinovial explicaria o aumento dos níveis séricos de CXCL13 em vez da elevação sérica de CXCL13 resultante de uma reação sistêmica à inflamação das articulações⁽⁵⁹⁾.

Em 2001, *Ishikawa et al.* foram os primeiros a ligar o CXCL13 ao LES, encontrando em modelo animal (camundongos) aumento da expressão de CXCL13 naqueles com nefrite lúpica (NL)⁽⁶⁰⁾. Estes autores demonstraram o papel interessante da CXCL13 no curso da NL, uma vez que a expressão aberrante de CXCL13 é suficiente para induzir a formação de tecidos linfóide ectópicos (em órgãos não linfóides) e, portanto, poderia ser responsável pelo acúmulo de células inflamatórias nos rins destes pacientes. Além disso, acredita-se que a presença de tecidos linfóides ectópicos promoveria a ativação local das células T e B levando à exacerbação da doença. *Wong et al.* confirmaram posteriormente a associação entre os níveis de CXCL13 e atividade de doença no LES⁽²⁶⁾. Em uma série bem mais significativa, *Lee et al.* mediram a concentração sérica de CXCL13 em 435 pacientes lúpicos com e sem NL e também demonstraram índices mais elevados desta quimiocina nos pacientes com envolvimento renal em comparação aos demais⁽⁶¹⁾. Em pacientes pediátricos, entre 8 e 16 anos, *Ezzat et al.* mostraram achados semelhantes também nessa faixa etária⁽⁶²⁾. Por sua vez, *Cheng et al.* observaram maiores índices desta quimiocina em anemia hemolítica relacionada ao LES⁽⁶³⁾. Todos estes trabalhos mostram uma relação direta dos níveis séricos de CXCL13 com complicações do LES, particularmente a NL. Na síndrome de Sjogren, *Nocturne et al.* também relatam uma relação surpreendente entre esta quimiocina e o desenvolvimento de linfoma, uma complicação grave desta doença o que realmente parece destacar o papel da CXCL13 sobretudo em quadros complicados de doenças auto-imunes⁽⁶⁴⁾. Não há relatos da associação entre CXCL13 e pacientes lúpicos com AJ.

Em relação a avaliação por imagem da AJ no LES, o estudo radiológico foi a única ferramenta disponível por muitas décadas demonstrando as deformidades clássicas já descritas, porém sem identificar o padrão de alterações erosivas vistas em pacientes com AR⁽⁶⁵⁾. Uma alteração radiológica rara mas relatada classicamente na AJ é a presença de pequenas erosões nas cabeças dos metacarpos (lado radial) ou metatarsos, resultando em uma deformidade cortical em forma de “gancho”⁽³⁷⁾. Estas erosões são bem definidas e têm margens escleróticas, porém não são específicas de AJ, sendo vistas também, em AR, gota, pseudogota e osteoartrose⁽⁶⁶⁾. Bywaters sugeriu que esta alteração fosse resultado de um processo de remodelamento crônico pela adaptação ao estresse local gerado pelo desvio ulnar persistente dos dedos⁽³⁶⁾.

Porém, sobretudo nos últimos 15 anos, a evolução dos métodos de imagem têm trazido novas descobertas e possibilidades na avaliação dos pacientes com LES, incluindo aqueles com AJ. Demonstramos em artigo de revisão os benefícios da avaliação por RM das alterações musculoesqueléticas associadas ao LES, sobretudo em relação à detecção precoce de complicações relacionadas a doença ou tratamento instituído⁽⁶⁷⁾. Em 2009, estudamos os achados de ressonância magnética (RM) em 20 pacientes com AJ, demonstrando predomínio de sinovite e tenossinovite na maioria das articulações estudadas, bem como algum discreto componente erosivo em pelo menos 5 % das 300 articulações avaliadas, um novo achado até então não reconhecido na AJ⁽⁶⁸⁾.

Além da RM, o método USG vem se destacando como um importante instrumento no diagnóstico e sobretudo no acompanhamento de pacientes com doença reumatológica, principalmente AR⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. É um procedimento diagnóstico de baixo custo, não invasivo e acessível, demonstrando boa precisão na detecção de derrame articular, avaliação da integridade de tendões e músculos, edema de partes moles e avaliação de cartilagem⁽⁷²⁻⁷⁵⁾. Além disso, vem sendo amplamente utilizada também para diagnosticar sinovite subclínica no comprometimento precoce e avaliar a atividade da doença em várias condições reumatológicas, principalmente AR e também síndrome de Sjögren e artrite psoriática^(76, 77).

Na avaliação do LES, a USG também tem se tornado uma ferramenta importante no acompanhamento destes pacientes e as informações mais recentes trazem dados interessantes também no reconhecimento de comprometimento inflamatório subclínico⁽⁷⁸⁾. Em 2004, Iagnocco *et al.* estudaram os punhos de 26 pacientes lúpicos, encontrando um predomínio de

alterações do tipo sinovite (42,3% dos casos) e tenossinovite (44,2%)⁽⁷⁹⁾. Novamente em 2006, Wright *et al.*, utilizando USG de alta resolução, encontraram mesmo tipo de alterações nos seus 17 pacientes com LES⁽⁸⁰⁾, bem como Delle Sedie *et al.* em quase 3/4 de 50 pacientes reforçando o benefício desta avaliação sobretudo nos casos não-conclusivos ao exame físico.

A USG mostrou benefícios, não só na avaliação de mãos e punhos, mas também de outras articulações como joelhos e tornozelos. Ossandon *et al.*, na avaliação de 21 joelhos de pacientes lúpicos, demonstraram sinais de sinovite em pelo menos 40% dos casos⁽⁸¹⁾. Mais recentemente Iagnococo *et al* encontraram comprometimento inflamatório em 72,6% das articulações MTF avaliadas⁽⁸²⁾. Reforçando o conceito da utilidade do método na doença subclínica, Gabba *et al.* confirmaram na sua avaliação de 108 pacientes lúpicos que a USG é mais sensível que o exame físico na avaliação da doença subclínica e o padrão de achados varia com o subtipo de acometimento articular⁽⁸³⁾. Sugeriram de maneira curiosa ainda que pacientes lúpicos com doença ativa apresentaram alterações USG e ao power doppler (PD) principalmente nas articulações, enquanto os pacientes com doença inativa tinham mais alterações tendíneas⁽⁸³⁾.

Muitos destes estudos fizeram também correlação de achados USG com dados laboratoriais, tais como níveis de proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), C3, C4, autoanticorpos (anti-DNA nativo), notando-se dados conflitantes entre achados USG e laboratoriais. Ball *et al.* foram os primeiros examinar a presença de citocinas específicas em pacientes com LES estratificados em termos de doença articular por USG, definindo que níveis séricos de IL-6 estavam associados com sinovite ao estudo USG⁽⁸⁴⁾. Já Yoon *et al.* mostraram uma correlação positiva entre escores de USG e aumento dos níveis de VHS e anticorpos anti-DNA⁽⁸⁵⁾ e Gabba *et al.* observaram que aqueles indivíduos com níveis séricos mais baixos de C3 e C4 eram mais propensos a ter anormalidades músculo-esqueléticas ao USG⁽⁸³⁾. Este último autor foi o único a incluir na sua série seis pacientes definidos com AJ encontrando alterações inflamatórias ao USG (sinovite e tenossinovite) em metade destes, porém sem realizar uma análise separada destes casos em relação as outras características clínicas e laboratoriais.

Desta maneira, parece ser relevante correlacionar e comparar achados USG das mãos de pacientes lúpicos com e sem AJ com biomarcadores séricos, parâmetros laboratoriais e clínicos e avaliação de atividade de doença.

4 JUSTIFICATIVA

Muito pouca ênfase tem sido dada ao estudo por imagem das complicações articulares do LES, particularmente naqueles com AJ, além disso, a possível relação do CXCL13 com a AJ ainda não foi relatada. Como esta é uma condição que traz limitação à qualidade de vida dos pacientes e cuja etiopatogenia é muito pouco esclarecida até o momento, optou-se pela realização deste estudo na tentativa de ajudar a entender o desenvolvimento desta deformidade nesses pacientes com possíveis implicações terapêuticas futuras, e tirando-se vantagem da existência de um centro de referência em LES na Bahia, que permite tal avaliação.

5 METODOLOGIA, MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Delineamento do Estudo

Estudo descritivo, de corte transversal, com amostra de conveniência e grupos de comparação, realizado no serviço de Reumatologia do Ambulatório Docente Assistencial de Brotas (ADAB), Salvador, Bahia.

5.2 Período do Estudo

A coleta de dados foi realizada entre novembro de 2014 e dezembro de 2015.

5.3 População

Uma série de 64 pacientes com diagnóstico de LES conforme os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia⁽⁸⁶⁾ em acompanhamento no ADAB, foram selecionados para participar do estudo. A metade desta amostra foi constituída por pacientes com AJ definido pelos critérios propostos por Santiago⁽⁴⁸⁾. A outra metade foi constituída por pacientes com LES mas sem AJ. Todos os pacientes foram submetidos a uma entrevista que incluiu história médica recente e exame físico. Dados demográficos, como idade, sexo, idade no diagnóstico de LES, duração da doença, duração da artrite, história de medicações foram registrados. Esses dois grupos foram pareados por idade e tempo de doença. A actividade de doença foi avaliada utilizando o SLEDAI⁽⁸⁷⁾. O SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) é o principal índice de atividade atualmente utilizado no LES, sendo composto por 24 itens incluindo sinais, sintomas e testes laboratoriais, cada qual recebendo um peso, de acordo com sua importância ou gravidade. Os pacientes foram classificados arbitrariamente como tendo doença inativa se seu score SLEDAI fosse menor que 5 e com doença ativa se sua pontuação fosse maior ou igual a 6. Foram excluídos do estudo pacientes com alguma suspeita clínica ou laboratorial de comprometimento infeccioso ou outra doença reumatológica.

5.4 Protocolo de USG

No mesmo dia da avaliação clínica, os pacientes foram submetidos a um exame USG por radiologista com experiência na avaliação do sistema musculoesquelético. Um segundo radiologista realizou também este exame em 12 dos 64 pacientes (quase 20% da amostra) para avaliação de concordância em virtude do aspecto operador-dependente do método ultrassonográfico. Foi utilizado no estudo um aparelho Philips HD11 XE com sonda linear entre 10 e 14 MHz. Os avaliadores chegaram a um consenso prévio em relação às escalas de avaliação.

Usando uma técnica de varredura multiplanar de acordo com as diretrizes EULAR para USG músculoesquelética em reumatologia⁽⁸⁸⁾, foi realizado exame bilateral das articulações radiocárpicas (RC) e também das MCF e interfalângicas proximais dos segundo, terceiro e quarto quirodáctilos. Foram estudados ainda os feixes tendíneos flexores e extensores dos segundo, terceiro e quarto dedos. Hipertrofia/derrame sinovial, erosão óssea e a tenossinovite foram diagnosticados de acordo com as definições preliminares fornecidas pelo sistema de classificação de escore (OMERACT)⁽⁸⁹⁾. Utilizou-se um método de classificação semi-quantitativa (0 a 3) para pontuar hipertrofia sinovial, tenossinovite e erosão óssea.

5.4.1 Escore de sinovite, tenossinovite e erosão

Sinovite foi definida como tecido intra-articular hipocogênico anormal (em relação a derme) não deslocável e pouco compressível. Um total de 07 articulações foram avaliadas em cada mão, 14 no total em cada paciente. O grau de sinovite foi classificado em uma escala semiquantitativa de 0 a 3 pontos (grau 0 = sem derrame/hipertrofia sinovial; grau 1=discreto derrame/hipertrofia; grau 2=moderado derrame/hipertrofia; grau 3=acentuado derrame/hipertrofia).

A presença de tenossinovite foi também classificada através de uma escala de 0 a 3 pontos da seguinte maneira :grau 0 = sem sinais de tenossinovite (espessura da bainha do tendão $\leq 0,3$ mm) ; grau 1 = tenossinovite discreta (espessura da bainha do tendão ≤ 2 mm); grau 2 = tenossinovite moderada (espessura da bainha do tendão ≤ 4 mm) ; grau 3 = tenossinovite acentuada (espessura da bainha do tendão > 4 mm). Um total de 12 feixes tendíneos foram avaliados em cada paciente, 3 extensores e 3 flexores em cada mão.

Erosão foi definida como uma descontinuidade focal da superfície óssea visível em dois planos perpendiculares. O grau de erosão foi graduado da mesma forma com uma escala de 0 a 3 pontos (grau 0 = superfície óssea regular; grau 1 = irregularidade da superfície óssea sem formação de defeito visto em dois planos; grau 2 = defeito focal na superfície do osso visto em dois planos; grau 3 = defeito com aspecto de extensa destruição óssea).

5.5 Medição do CXCL13

Os níveis séricos de CXCL13 foram quantificadas em cada grupo (LES com e sem AJ) através do kit *ELISA QUANTIKINE* disponível comercialmente e de acordo com as instruções do fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA, Número de Catálogo DCX130). Todas as amostras foram coletadas e armazenadas a -20°C até análise e medidas em duplicata. Os níveis de CXCL13 foram avaliados como uma variável numérica e, em seguida, categorizadas em elevado e baixo de acordo com o percentil 50 de toda a amostra. Esses dados foram correlacionados com os achados USG, escore de SLEDAI e outros achados clínicos e laboratoriais.

5.6 Análise dos Dados Clínicos e de outros Dados Laboratoriais

Na mesma ocasião, um exame físico das mãos e dos punhos foi realizado e os seguintes aspectos foram registrados como presentes ou ausentes: artralgia, edema articular, dor a palpação. Todas as avaliações foram realizadas por um médico reumatologista. Uma amostra sanguínea e outra de urina foram coletadas de cada paciente no momento do exame físico para análise de hemograma, testes bioquímicos e pesquisa de autoanticorpos como: fator antinuclear (FAN), anticorpo anti-DNA, anticorpo anti-Sm, anticorpo anti-SSA, anticorpo anti-SSB, Anticorpo anti-RNP utilizando kits comerciais, de acordo com o método sugerido pelos fabricantes. Esses exames laboratoriais foram realizados no Departamento de Farmácia da Universidade Federal da Bahia e no Laboratório de Reumatologia Avançada de nosso serviço.

5.7 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o SPSS (versão 20). Os dados foram descritos como média e desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IQR) ou como porcentagem, se categórica. As diferenças entre grupos foram analisadas pelo teste t de Student não pareado ou pelo teste U de Mann-Whitney, após testar a normalidade das variáveis quantitativas. O teste Qui Quadrado de Pearson ou o Teste Exato de Fisher foram utilizados para comparar variáveis categóricas entre os grupos. A correlação entre as variáveis foi testada pelo teste de Pearson ou pelo teste de Spearman, dependendo da sua normalidade. Os valores de CXCL13 foram categorizados como baixos ou altos com base na distribuição de seu valor mediano (percentil 50). Para todos os testes estatísticos, considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$.

5.8 Aspectos Éticos

Todos os procedimentos realizados neste estudo seguiram as premissas estabelecidas na resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012) sobre Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética da EBMSP, parecer nº 809.116e CAEE – 28248014.9.0000.5544(Anexo B).

Todos os participantes e seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo A) em duas vias de igual conteúdo no qual a natureza e proposta deste estudo, suas finalidades e metodologia foram explicadas com clareza, antes do início de qualquer procedimento.

Quanto aos riscos aos quais os pacientes foram submetidos, são os mínimos inerentes ao procedimento, tendo os autores se comprometido a manter absoluto sigilo sobre as informações. Os exames laboratoriais fazem parte da avaliação rotineira dos pacientes reumatológicos, podendo haver algum desconforto no momento da retirada do sangue. O exame USG não tem qualquer efeito prejudicial à saúde.

6 RESULTADOS

6.1 Características dos Pacientes

Sessenta e quatro pacientes (todas mulheres) foram incluídas no estudo, sendo 32 com LES e AJ e 32 com LES sem AJ, pareados por idade, tempo de artrite e tempo de doença. No grupo com AJ a média de idade foi de 46,3 anos (+/- 12,3) e no grupo sem AJ também de 46,3 anos (+/- 12,4). A duração média de doença no grupo com AJ foi de 17,3 anos (+/- 7,76) e de 17,1 anos (+/- 8,1) no grupo sem AJ. A avaliação clínica revelou um total de 95 (10,6%) articulações dolorosas a palpação e 34 (3,8%) de articulações edemaciadas com predominância destas alterações no grupo com AJ ($p = 0,046$ e $p = 0,009$, respectivamente).

As manifestações mais frequentemente encontradas nos pacientes com AJ foram artrite e FAN positivo, identificados em todos os pacientes, *rash* malar em 21, fotossensibilidade em 26 e leucopenia em 16 pacientes. A deformidade articular mais frequente no grupo com AJ foi desvio em pescoço de cisne (em todos os pacientes) e desvio ulnar da mão (visto em 70% dos pacientes).

Os medicamentos mais utilizados pelos pacientes foram corticosteróides (prednisona - dose de 5 a 20 mg / diariamente), hidroxicloroquina (dose 400 mg / dia), metotrexato (dose de 5 a 15 mg / semana) e azatioprina (dose de 75 a 150 mg / diariamente). No entanto, com exceção do uso de corticosteróides, não houve diferença na proporção de pacientes que usaram esses medicamentos em ambos os grupos; a dose média de prednisona também não mostrou diferença em ambos os grupos. Esses dados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com LES sem ou com AJ

PERFIL DA AMOSTRA	LES SEM AJ	LES COM AJ	Valor de p
	n (%)	n(%)	
IDADE (anos) *	46,3 (±12,4)	46,3 (±12,3)	0,992
SEXO			
Feminino	32 (100)	32 (100)	-
Tempo de Doença (anos) *	17,1 (±8,10)	17,3 (± 7,76)	0,925
Tempo de Artrite	14,8(±8,7)	15,2 (± 7,8)	0,833
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS			
FAN	31 (96,8)	32 (100)	1,000
RASH MALAR	21 (65,6)	21 (65,6)	1,000
LESÃO DISCÓIDE	11 (34,4)	04 (12,5)	0,039
FOTOSENSIBILIDADE	26 (81,3)	26 (81,3)	1,000
ÚLCERAS ORAIS	15 (46,9)	12 (37,5)	0,448
ARTRITE	30 (93,8)	31 (96,9)	1,000
DISTÚRBO RENAL **	11 (34,4)	13 (40,6)	0,606
LEUCOPENIA***	08 (25,0)	16 (50,0)	0,039
LINFOPENIA****	02 (6,3)	09 (28,1)	0,020
SEROSITE	04 (12,5)	12 (37,5)	0,021
PSICOSE	01 (3,1)	03 (9,4)	0,302
CONVULSÃO	02 (6,3)	04 (12,5)	0,672
TROMBOCITOPENIA#	05 (17,2)	04 (12,5)	0,724
ANEMIA HEMOLÍTICA&	09 (31,0)	09 (28,1)	0,804
RAYNAUD	12 (37,5)	15 (46,9)	0,448
EDEMA ARTICULAR ao EF	2 (6,3)	11 (34,4)	0,009
DOR a PALPAÇÃO ao EF	5 (17,2)	13 (40,6)	0,046
MEDICAÇÕES EM USO			
Corticóide + n(%)	09(30)	18(56,3)	0,037
Hidroxicloroquina ++ n(%)	24(75,0)	19(63,3)	0,319
Azatioprina +++ n(%)	3(9,4)	4(13,3)	0,703
Metotrexato ++++n (%)	5(15,6)	3(10,0)	0,709

* (média ± desvio padrão) ** Distúrbio renal= proteinúria> 1 g/24h ou qualquer disfunção renal não atribuível a outra causa

*** Leucopenia = leucócitos < 4000 células em 2 momentos

**** Linfopenia = linfócitos < 1500 células em 2 momentos

#Trombocitopenia= plaquetas < 100.000 células

&Anemia hemolítica = hemoglobina menor que 10mg/dl, presença de reticulocitose e coombs direto positivo

+ corticóide dose 5 - 20 mg / dia; ++ Hydroxicloroquina dose 400mg / dia; +++ Azatioprina dose 75 - 150mg / dia;

++++ Metotrexato dose 05-15mg / semanalmente

Abreviações: LES=lúpus eritematoso sistêmico; AJ=artropatia de Jaccoud;

Em relação à frequência de anticorpos, observou-se que os anticorpos anti-DNA e anti-Sm eram mais prevalentes no grupo com AJ (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequência de autoanticorpos diferentes nos dois grupos de população com LES

	LES com AJ	LES sem AJ	— Valor de p
	n/n total(%)	n/n total(%)	
Anti-DNA	25/32 (78,1)	12/26(46,2)	0,012
Anti-Sm	11/31(35,5)	3/25 (12)	0,044
Anti-RNP	11/28(39,3)	6/21(28,6)	0,43
Anti-SSB	06/29(20,7)	4/23(17,4)	1,00
Anti-SSA	12/31(38,7)	7/24(29,2)	0,46
FAN	32/32(100)	26/27(96,3)	0,45

Abreviaturas: LES = lúpus eritematoso sistêmico; ANA = Anticorpos antinucleares; AJ = artropatia de Jaccoud

6.2 Achados Ultrassonográficos

Algum grau de sinovite foi encontrado em 25 pacientes (39% do total), tenossinovite em 14 (22% do total) e erosão em 2. Todos esses achados foram mais frequentes no grupo com AJ, particularmente tenossinovite com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,002$).

Padrão de sinovite estava presente em 16,1% das 448 articulações avaliadas no grupo com AJ e tenossinovite em 37,5% do total de tendões flexores avaliados neste mesmo grupo. No grupo sem AJ, foi identificado sinovite em 3,8% do total de articulações avaliadas e tenossinovite em 1,5% dos feixes tendíneos avaliados, todos definidos em grau 1. Houve predomínio de sinovite estimada como discreta (grau 1), presente em 13,8% das articulações no grupo LES com JA e em 3,8% das articulações naqueles sem AJ. Tenossinovite discreta (grau 1) estava presente 32% dos compartimentos tendíneos avaliados no grupo com AJ e em 1,5% naqueles sem AJ.

Alterações erosivas foram vistas em 02 pacientes com AJ (total de 08 articulações), um destes com 08 anos de doença e artrite e o outro com 33 anos de doença e artrite, o que não parece demonstrar associação deste achado com tempo de doença e artrite.

Houve associação de tenossinovite com presença de serosite ($p=0,017$), edema articular ao exame físico ($p<0,001$) e dor a palpação ($p=0,013$). Os principais achados USG encontrados em cada articulações foram descritos na tabela 3.

Concordância interobservador foi determinado em 12 pacientes (06 de cada grupo; 19% do total) de acordo com o índice *Kappa*. Concordância de moderada a boa foi encontrada na avaliação de hipertrofia sinovial($k=0,883$), tenossinovite($k=0,667$) e erosão ($k=0,625$).

Tabela 3 - Achados ultrassonográficos nos dois grupos estudados

ACHADOS USG	LES COM AJ n % (n/n total)	LES SEM AJ n % (n/n total)	LES TOTAL	Valor de p
			n%(n/n total)	
<u>ARTICULAÇÃO RÁDIO-CARPAL</u>				
SINOVITE	31,3(10/32)	28,2(9/32)	29,6(19/64)	0,78
EROSÃO	6,3(2/32)	0(0/32)	3,1(2/64)	0,49
<u>ARTICULAÇÃO DAS MÃOS</u>				
SINOVITE				
Segunda MCF	31,2(10/32)	3,1(1/32)	17,2(11/64)	0,003
Terceira MCF	28,2(9/32)	0(0/32)	14(9/64)	0,005
Quarta MCF	28,2(9/32)	0(0/32)	14(9/64)	0,01
Segunda IFP	0(0/32)	0(0/32)	0(0/64)	-
Terceira IFP	3,1(1/32)	0(0/32)	1,5(1/64)	1,0
Quarta IFP	0(0/32)	0(0/32)	0(0/64)	-
EROSÃO				
Segunda MCF	6,2(2/32)	0(0/32)	3,1(2/64)	1,0
Terceira MCF	6,2(2/32)	0(0/32)	3,1(2/64)	1,0
Quarta MCF	0(0/32)	0(0/32)	0(0/64)	-
Segunda, terceira, quarta IFP	0(0/32)	0(0/32)	0(0/64)	-
<u>TENOSSINOVITE</u>				
Tendão flexor do segundo dedo	34,4(11/32)	6,3(2/32)	20,3(13/64)	0,003
Tendão flexor do terceiro dedo	34,4(11/32)	0(0/32)	17,2(11/64)	<0,001
Tendão flexor do quarto dedo	31,3(10/32)	0(0/32)	17,2(10/64)	0,001

Abreviaturas: LES = lúpus eritematoso sistêmico; AJ = artropatia de Jaccoud; MCF=metacarpofalângica; IFP: interfalângica proximal

6.3 Associação entre os Níveis Séricos de CXCL13 com Achados Clínicos, Achados Ultrassonográficos e Atividade de Doença

O nível sérico mediano de CXCL13 foi de 20,16 pg / ml (IQR 8,24 - 50,42) no grupo total de pacientes. Naqueles com LES e AJ o nível sérico desta citocina foi de 23,21 pg/ml comparado com 11,48 pg/ml naqueles sem AJ ($p = 0,08$). Em 5 pacientes, os níveis séricos desta estavam abaixo da sensibilidade de detecção do método, 03 sem AJ e 02 com AJ. Estes foram excluídos da análise.

Após os resultados do CXCL13 terem sido categorizados como baixos ou elevados conforme previamente mencionado (percentil 50), foi observado uma diferença significativa nos valores entre os dois grupos ($p = 0,027$).

Vinte (20) pacientes (31,2% do total) foram classificados com tendo doença ativa, definido como $SLEDAI \geq 6$. Os níveis séricos de CXCL13 e valor do SLEDAI correlacionaram-se positivamente ($R = 0,33$; $p = 0,01$). Apesar de haver uma associação entre a presença de níveis elevados de CXCL13 (acima do percentil 50) e atividade de ($p < 0,004$), isso não aconteceu com o item "artrite" do SLEDAI.

Em relação aos achados USG, houve associação entre a presença de níveis séricos elevados de CXCL13 e tenossinovite considerando os 02 grupos juntos ($p = 0,024$). Essa associação não foi identificada em relação a presença de sinovite e erosões.

Considerando o exame físico não houve associação de níveis elevados de CXCL13 com os achados de exame físico pesquisados. Por outro lado, ocorreu uma associação positiva entre edema articular com sinovite ($p = 0,001$) e tenossinovite ($p = 0,006$) no grupo com AJ. Nesse mesmo grupo, houve também uma associação positiva entre dor a palpação articular e sinovite ($p = 0,008$), mas não em relação a tenossinovite ($p = 0,15$).

Tabela 4 - Scores de atividade de doença e níveis de CXCL13 nos dois grupos

ACHADOS	LES com AJ	LES sem AJ	— Valor de <i>p</i>
	N=32	N = 32	
SLEDAI score ≥ 6 n (%)	15 (46,8)	5 (15,6)	0,008
Item artrite no Score SLEDAI n (%)	5 (15,6)	2 (6,2)	0,425
CXCL13 (mediana) (IQR)	23,2 (11,18 – 85,19)	11,5 (7,36 – 39,72)	0,08
Níveis de CXCL13 acima do percentil 50 th n (%)	66,7	37,9	0,027

Abreviaturas: LES = lúpus eritematoso sistêmico; AJ = artropatia de Jaccoud; SLEDAI=índice de atividade de doença no LES; IQR = intervalo interquartil.

Não houve associação estatisticamente significativa entre SLEDAI e os achados USG pesquisados.

7 DISCUSSÃO

Os mecanismos etiopatogênicos da AJ no LES ainda não foram esclarecidos. Esforços têm sido feitos para determinar fatores que poderiam contribuir para o seu desenvolvimento, sobretudo a busca de novos biomarcadores capazes de preverem este padrão de comprometimento inflamatório articular. Na série laboratorial mais completa em pacientes com LES e AJ, Galvão *et al.* não observaram nenhuma diferença significativa entre os principais anticorpos pesquisados (FR, anti-SSA, anti-dsDNA, anti-RNP e anti-Sm) nos seus 24 pacientes lúpicos com AJ ou sem AJ⁽⁹⁰⁾. Em 2014, Atta *et al.* demonstraram níveis aumentados de interleucina-6 (IL-6) em pacientes com AJ abrindo um caminho para futuras investigações⁽⁹¹⁾.

Há poucos relatos descrevendo a associação de CXCL13 com o LES. Em um estudo com 91 doentes caucasianos, os níveis séricos de CXCL13 foram correlacionados com a atividade da doença (SLEDAI) e a nefrite lúpica verificando-se correlação entre os níveis desta quimiocina e o SLEDAI, bem como maior concentração de CXCL13 em pacientes com envolvimento renal⁽⁹²⁾. Nosso estudo é o primeiro a fornecer dados comparando níveis séricos de CXCL13 e achados USG do envolvimento articular em uma grande população de LES com e sem AJ. Uma correlação positiva entre os níveis séricos de CXCL13 e o SLEDAI na população estudada sugere que a expressão desta quimioquina poderia estar associada à atividade da doença.

Outros estudos também observaram associação entre níveis séricos de CXCL13 e atividade da doença no LES, como por exemplo, em relação a NL⁽⁹³⁾. Schiffer *et al.* demonstraram que os níveis séricos de CXCL13 em pacientes com LES foram maiores que os observados em controles saudáveis, sendo que nos pacientes com NL o nível desta quimiocina foi ainda maior em comparação com aqueles sem esse comprometimento⁽⁹²⁾. Encontramos diferença significativa dos níveis de *percentil 50* do CXCL13 nos dois grupos, porém considerando os valores numéricos desta quimiocina esta diferença ficou pouco acima de uma significância. Talvez em uma amostra com maior número de participantes estes valores poderiam também ser significativos, ressaltando-se ainda que o cálculo do poder amostral neste estudo ficou limitado em virtude da raridade da patologia estudada.

Em nosso estudo, não houve associação entre níveis elevados de CXCL13 e artrite. Esses achados são diferentes dos obtidos por Bugatti *et al.* que estudaram uma coorte de pacientes com AR e sugeriram que essa quimiocina poderia ser marcador sorológico potencial para a gravidade da AR, pois estava associada à inflamação sinovial, confirmada por exame clínico e avaliação USG⁽⁵⁷⁾.

Autores vêm demonstrando os benefícios do método USG no LES, principalmente na doença subclínica, porém sem diferenciar grupos com ou sem AJ. Torrente-Segarra *et al.* estudaram 58 pacientes lúpicos observando que a presença de artralgia nas mãos e punhos, mesmo sem nenhuma alteração ao exame físico, tinha uma correlação positiva com hiperemia articular e sobretudo tendínea ao PD, sugerindo a utilização deste achado como parâmetro para doença ativa⁽⁹⁴⁾. Em 2014, Dreyer *et al.* confirmaram o benefício da utilização da USG na identificação de comprometimento inflamatório articular subclínico no LES, encontrando sinais de sinovite ou tenossinovite em quase 50% dos pacientes com exame físico normal⁽⁹⁵⁾. Conclusão semelhante foi mostrada por Yoon *et al.* que encontraram algum grau de sinovite subclínica ao USG e ao PD na avaliação do punho e das segunda e terceira MTF de 58 % dos seus 48 pacientes⁽⁸⁵⁾.

Existem poucos estudos relatando achados USG em pacientes com AJ. Em 2007, Saketkoo *et al* fez uma descrição isolada dos achados USG em um único caso de AJ propondo uma nova classificação⁽⁹⁶⁾. Mais recentemente, Lins *et al.* estudaram por USG as mãos de 40 pacientes com AJ demonstrando presença de sinovite em 47,5% e tenossinovite em pelo menos 22,5% dos pacientes, sendo que metade do total demonstrava alguma inflamação articular à USG mesmo na ausência de parâmetros clínicos de atividade de doença⁽⁹⁷⁾. Este estudo, porém, não correlacionou estes achados com parâmetros clínicos ou outros dados laboratoriais.

No presente estudo, os achados USG foram mais frequentes no grupo com AJ, especialmente sinovite e tenossinovite, em todas as articulações avaliadas. Esses dados corroboram nosso estudo anterior com RM que demonstrou que inflamação sinovial tendínea persistente poderia ser um mecanismo potencial para o desenvolvimento de deformidades na AJ⁽⁶⁸⁾. Esse mesmo fator poderia também explicar a predisposição que os pacientes lúpicos teriam para ruptura tendínea descrita anteriormente por Santiago *et al* ⁽⁹⁸⁾.

Nosso estudo observou ainda uma associação entre tenossinovite a USG com níveis elevados de CXCL13 sugerindo que este poderia ser um potencial biomarcador na detecção de inflamação tendínea em pacientes com LES.

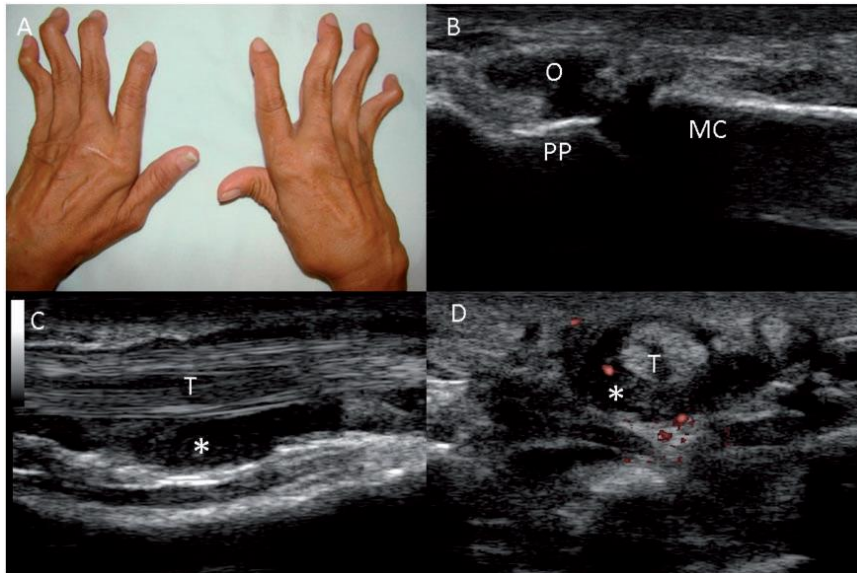


Figura 2 - imagem das mãos de paciente com AJ(A) e achados ultrassonográficos de sinovite(B) e tenossinovite(C e D)

Encontramos erosões em dois pacientes com AJ (oito articulações). Da mesma forma, Gabba *et al.* também demonstraram a presença de erosões ao USG em um dos seus seis pacientes com AJ⁽⁸³⁾. Em contrapartida, no nosso estudo de RM em AJ, 16 das 300 articulações examinadas (5,3%) apresentaram pequenas áreas de erosão em metade dos 20 pacientes estudados. Esses resultados poderiam estar relacionados às diferentes articulações examinadas em nosso estudo anterior (algumas delas não incluídas no atual) e a baixa sensibilidade do método USG na detecção de erosões. Além disso, o padrão de comprometimento erosivo da AJ não se assemelha à condição observada na síndrome de rhus ou na AR como descrito recentemente por Piga *et al.*⁽⁹⁹⁾.

Em relação ao uso de corticóide, pode-se afirmar que a influência da imunomodulação nos níveis séricos de CXCL13 no LES assim como em outros distúrbios imunomediados ainda não são conhecidos. Em nosso estudo, o regime de tratamento não era diferente entre os grupos e, embora a proporção de pacientes que tomaram corticóide foi maior no grupo com AJ, a dose média de prednisona não era diferente entre ambos.

Portanto, o presente estudo é um dos primeiros a descrever os achados USG em articulações de pacientes com LES e AJ confirmando que sinovite e tenossinovite são muito comuns nesses pacientes. Além disso, o nível sérico de CXCL13 estaria associado à atividade de doença no LES, mas não parece ser um biomarcador para artrite (cl clinicamente ou por USG) nesses pacientes.

8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

8.1 Limitações

1. O estudo utiliza uma amostra de conveniência oriunda de um hospital de referência. Assim, os seus achados não podem ser extrapolados para toda a população de LES, determinando um viés de seleção.
2. Os investigadores que avaliaram o exame conhecem a doença estudada.

8.2 Perspectivas

Este estudo abre uma perspectiva na correlação de achados por imagem com outros biomarcadores séricos na tentativa de esclarecer a gênese das deformidades da AJ nesta doença.

9 CONCLUSÕES

1. Houve associação entre os níveis séricos de CXCL13 e tenossinovite nos dois grupos, principalmente no grupo com AJ, porém essa associação não é vista em relação a sinovite e erosões.

2. Os principais achados ultrassonográficos no grupo com AJ foram sinovite e tenossinovite. Houve diferença significativa entre os grupos em relação a tenossinovite.

3. Níveis séricos de CXCL13 estão associados à atividade da doença no LES, mas não parece ser um biomarcador de artrite nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Manthorpe R. [The man behind the syndrome. Sigismond Jaccoud. With his 23d lecture he became part of medical history]. *Lakartidningen*. [Biography Historical Article]. 1992 Apr 29;89(18):1585-6.
2. Bittl JA, Perloff JK. Chronic post-rheumatic fever arthropathy of Jaccoud. *Am Heart J*. [Case Reports]. 1983 Mar;105(3):515-7.
3. Ballard M, Meyer O, Adle-Biasette H, Grossin M. Jaccoud's arthropathy with vasculitis and primary Sjogren's syndrome. A new entity. *Clin Exp Rheumatol*. [Case Reports Letter]. 2006 Mar-Apr;24(2 Suppl 41):S102-3.
4. Bradley JD. Jaccoud's arthropathy in adult dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 1986 Jul-Sep;4(3):273-6.
5. Bradley JD, Pinals RS. Jaccoud's arthropathy in scleroderma. *Clin Exp Rheumatol*. [Case Reports]. 1984 Oct-Dec;2(4):337-40.
6. Grahame R, Mitchell AB, Scott JT. Chronic post-rheumatic fever (Jaccoud's) arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 1970 Nov;29(6):622-5.
7. Tishler M, Yaron M. Jaccoud's arthropathy and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. [Case Reports]. 1993 Nov-Dec;11(6):663-4.
8. Gerster JC, Peter O. Rheumatic manifestations related to acrodermatitis chronica atrophicans. A review of four cases. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998 Oct;65(10):567-70.
9. Johnson JJ, Leonard-Segal A, Nashel DJ. Jaccoud's-type arthropathy: an association with malignancy. *J Rheumatol*. [Case Reports]. 1989 Sep;16(9):1278-80.
10. Tsai JJ, Tsai WJ, Yen JH, Chen JR, Lin SF, Liu HW. Malignant pheochromocytoma associated with Jaccoud's-type arthropathy, Raynaud's phenomenon, positive antinuclear antibody and rheumatoid factor. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*. [Case Reports]. 1994 Sep;10(9):518-21.
11. Weeratunge CN, Roldan J, Anstead GM. Jaccoud arthropathy: a rarity in the spectrum of HIV-associated arthropathy. *Am J Med Sci*. [Case Reports]. 2004 Dec;328(6):351-3.
12. Whittaker R, Griffiths H. Jaccoud's arthropathy and hypermobility syndrome. *J Rheumatol*. [Case Reports Letter]. 1993 Sep;20(9):1636.
13. Aptekar RG, Lawless OJ, Decker JL. Deforming non-erosive arthritis of the hand in systemic lupus erythematosus. *Clin Orthop Relat Res*. 1974 May(100):120-4.
14. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. [Review]. 1988 Apr;14(1):99-116.

15. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, Maddison PJ. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1990 Jun;17(6):777-84.
16. Spronk PE, Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis*. 1992 Mar;51(3):358-61.
17. Szczepanski L, Targonska B, Piotrowski M. Deforming arthropathy and Jaccoud's syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1992;21(6):308-9.
18. Alarcón-Segovia D, Abud-Mendoza C, Iglesias-Gamarra A. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1988; jan15(1):65-9.
19. Mizutani W, Quismorio FP, Jr. Lupus foot: deforming arthropathy of the feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1984 Feb;11(1):80-2.
20. de la Sota M, Garcia-Morteo O, Maldonado-Cocco JA. Jaccoud's arthropathy of the knees in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. [Case Reports]. 1985 Jul;28(7):825-7.
21. De la Sota M, Maldonado Cocco JA. Jaccoud's arthropathy in knees in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. [Case Reports Letter]. 1989 Sep;8(3):416-7.
22. Siam AR, Hammoudeh M. Jaccoud's arthropathy of the shoulders in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. [Case Reports]. 1992 Jun;19(6):980-1.
23. Riente L, Delle Sedie A, Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Epis O, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XIV. Ultrasound imaging in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Mar-Apr;26(2):230-3.
24. Meenagh G, Filippucci E, Delle Sedie A, Riente L, Iagnocco A, Epis O, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVIII. Ultrasound measurements. *Clin Exp Rheumatol*. [Review]. 2008 Nov-Dec;26(6):982-5.
25. Delle Sedie A, Riente L, Scire CA, Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXIV. Sonographic evaluation of wrist and hand joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):897-901.
26. Wong CK, Wong PT, Tam LS, Li EK, Chen DP, Lam CW. Elevated production of B cell chemokine CXCL13 is correlated with systemic lupus erythematosus disease activity. *J Clin Immunol*. 2010 Jan;30(1):45-52.
27. Kaposi M. Neue Beitrage zur Kenntniss des Lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph*. 1892;4:36-79.
28. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1895;110:629-46.

29. Siqueira J, Balean H. Lupus Erythematosus: a clinical study of seventy-one cases. *Br J Dermatol.* 1902;14:367-79.
30. Libman E, Sacks B. Hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med.* 1924;33:701-37.
31. Tremaine J. Subacute Pick's disease. Polyserositis with polyarthritis and glomerulonephritis: a report of two fatal cases. *N England J Med.* 1934(211):754-9.
32. Slocumb C. Arthralgia and arthritis of lupus erythematosus. *Proc Staff Med Mayo Clinic.* 1940(15):683-6.
33. Daugherty GW, Aggenstoss AH. Syndrome characterized by glomerulonephritis and arthritis Libman-Sachs disease with predominantly renal involvement. *Arch Med Intern.* 1950;85:900-23.
34. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. . *JAMA.* 1964 Oct 12;190:104-11.
35. Shearn MA, Pirofsky B. Disseminated lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1952;90:790-807.
36. Bywaters EG. Jaccoud's Syndrome: a sequel to the joint involvement of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis.* 1975;1:125-48.
37. Ignaczak T, Espinoza LR, Kantor OS, Osterland CK. Jaccoud arthritis. *Arch Intern Med.* [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 1975 Apr;135(4):577-9.
38. Kane D, Bresnihan B. Jaccoud's arthropathy secondary to severe chronic eczema of the palms. *Br J Rheumatol.* [Case Reports Letter]. 1997 Dec;36(12):1339-40.
39. Esdaile JM, Danoff D, Rosenthal L, Gutkowski A. Deforming arthritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1981 Apr;40(2):124-6.
40. Molina JF, Molina J, Gutierrez S, Uribe O, Garcia C, Ristea R. Deforming Arthropathy of the hands(Jaccoud's) in systemic lupus erythematosus(SLE) An independent subset of SLE ? *Arthritis Rheum.* 1995;38:S 347.
41. Takeishi M, Mimori A, Suzuki T. Clinical and immunological features os systemic lupus erythematosus complicated by Jaccoud's arthropathy. *Mod Rheumatol.* 2001;11:47-51.
42. Villiaume J, Arlet J, Avouac B. Diagnostic criteria and new etiologic events in the arthropathy of Jaccoud: A report of 10 cases. *Clin Rheum Prac.* 1986;4:156-75.
43. Santiago MB, Galvao V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2008 Jan;87(1):37-44.
44. Bleifeld CJ, Inglis AE. Tha hand in systemic lupus eruthematosus. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56:1207-15.

45. Van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1998 Sep;57(9):540-4.
46. Morley KD, Leung A, Rynes RI. Lupus foot. *Br Med J(Clin Res Ed).* 1982 Feb;20(284):557-8.
47. Ribeiro DS, Santiago M. Imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: not only hands but also knees and feet. *Rheumatol Int.* 2011 Jan 23.
48. Santiago MB. Jaccoud's arthropathy: proper classification criteria and treatment are still needed. *Rheumatol Int.* [Letter Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Nov;33(11):2953-4.
49. Paredes JG, Lazaro MA, Citera G, Da Representacao S, Maldonado Cocco JA. Jaccoud's arthropathy of the hands in overlap syndrome. *Clin Rheumatol.* [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1997 Jan;16(1):65-9.
50. Guma M, Olive A, Roca J, Forcada J, Duro JC, Holgado S. Association of systemic lupus erythematosus and hypermobility. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(11):1024-6.
51. Caznoch CJ, Esmanhotto L, Silva MB, Skare TL. Padrão de comprometimento em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e sua associação com presença de fator reumatóide e hiperelasticidade. *Rev Bras Reum.* 2006;46(4):261-5.
52. Klemp P, Majoo FL, Chalton D. Articular mobility in systemic lupus erythematosus(SLE). *Clin Rheumatol.* 1987 jun;6(2):202-7.
53. Choi EK, Gatenby PA, Bateman JF, Cole WG. Antibodies to type II collagen in SLE: a role in the pathogenesis of deforming arthritis? *Immunol Cell Biol.* 1990 Feb;68(1):27-31.
54. Babini SM, Cocco JA, de la Sota M, Babini JC, Arturi A, Marcos JC, et al. Tendinous laxity and Jaccoud's syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. Possible role of secondary hyperparathyroidism. *J Rheumatol.* 1989 Apr;16(4):494-8.
55. Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, Rizzini FL, Cattaneo R. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La. *Lupus.* 1994 oct;3(5):419-22.
56. Kakumanu P, Sobel ES, Narain S, Li Y, Akaogi J, Yamasaki Y, et al. Citrulline dependence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus as a marker of deforming/erosive arthritis. *The Journal of rheumatology.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Dec;36(12):2682-90.
57. Bugatti S, Manzo A, Benaglio F, Klersy C, Vitolo B, Todoerti M, et al. Serum levels of CXCL13 are associated with ultrasonographic synovitis and predict power Doppler persistence in early rheumatoid arthritis treated with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R34.

58. Greisen SR, Schelde KK, Rasmussen TK, Kragstrup TW, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, et al. CXCL13 predicts disease activity in early rheumatoid arthritis and could be an indicator of the therapeutic 'window of opportunity'. *Arthritis Res Ther.* 2014 Sep 24;16(5):434.
59. Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, Kavanaugh A, Boyle DL. CXCL13: a novel biomarker of B-cell return following rituximab treatment and synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Mar;50(3):603-10.
60. Ishikawa S, Sato T, Abe M, Nagai S, Onai N, Yoneyama H, et al. Aberrant high expression of B lymphocyte chemokine (BLC/CXCL13) by C11b+CD11c+ dendritic cells in murine lupus and preferential chemotaxis of B1 cells towards BLC. *J Exp Med.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Jun 18;193(12):1393-402.
61. Lee HT, Shiao YM, Wu TH, Chen WS, Hsu YH, Tsai SF, et al. Serum BLC/CXCL13 concentrations and renal expression of CXCL13/CXCR5 in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2010 Jan;37(1):45-52.
62. Ezzat M, El-Gammasy T, Shaheen K, Shokr E. Elevated production of serum B-cell-attracting chemokine-1 (BCA-1/CXCL13) is correlated with childhood-onset lupus disease activity, severity, and renal involvement. *Lupus.* 2011 Jul;20(8):845-54.
63. Wu B, Wang W, Zhan Y, Li F, Zou S, Sun L, et al. CXCL13, CCL4, and sTNFR as circulating inflammatory cytokine markers in primary and SLE-related autoimmune hemolytic anemia. *J Transl Med.* 2015 Apr 8;13:112.
64. Nocturne G, Seror R, Fogel O, Belkhir R, Boudaoud S, Saraux A, et al. CXCL13 and CCL11 Serum Levels and Lymphoma and Disease Activity in Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Dec;67(12):3226-33.
65. Weissman BN, Rappoport AS, Sosman JL, Schur PH. Radiographic findings in the hands in patients with systemic lupus erythematosus. *Radiology.* 1978 Feb;126(2):313-7.
66. Palazzi C, D'Amico E, De Santis D, Petricca A. Jaccoud's arthropathy of the hands as a complication of pyrophosphate arthropathy. *Rheumatology (Oxford).* [Case Reports]. 2001 Mar;40(3):354-5.
67. Daniel Sá Ribeiro, César de Araújo Neto, Fernando D'Almeida, Verena Loureiro Galvão, Santiago MB. Achados de imagem das alterações musculoesqueléticas associadas ao lúpus eritematoso sistêmico. *Radiologia Brasileira.* 2011;2011(1):52-8.
68. Sa Ribeiro D, Galvao V, Luiz Fernandes J, de Araujo Neto C, D'Almeida F, Santiago M. Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine.* [Clinical Trial]. 2010 May;77(3):241-5.
69. Filer A, de Pablo P, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanputra P, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):500-7.

70. Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical Synovitis Assessed by Ultrasound Predicts Flare and Progressive Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients with Clinical Remission: A Systematic Review and Metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2016 Nov;43(11):2010-8.
71. Ikeda K, Seto Y, Narita A, Kawakami A, Kawahito Y, Ito H, et al. Ultrasound assessment of synovial pathologic features in rheumatoid arthritis using comprehensive multiplane images of the second metacarpophalangeal joint: identification of the components that are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):523-32.
72. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. [Guideline Practice Guideline]. 2001 Jul;60(7):641-9.
73. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound--a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2004 Jul;43(7):829-38.
74. Roemer FW, van Holsbeeck M, Genant HK. Musculoskeletal ultrasound in rheumatology: a radiologic perspective. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug 15;53(4):491-3.
75. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2485-7.
76. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6):1232-45.
77. Iagnocco A, Ceccarelli F, Vavala C, Gattamelata A, Scirocco C, Rutigliano IM, et al. Ultrasound in the assessment of musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Med Ultrason*. 2012 Sep;14(3):231-4.
78. Mosca M, Tani C, Carli L, Vagnani S, Possemato N, Delle Sedie A, et al. The role of imaging in the evaluation of joint involvement in 102 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2015 Jan;14(1):10-5.
79. Iagnocco A, Ossandon A, Coari G, Conti F, Priori R, Alessandri C, et al. Wrist joint involvement in systemic lupus erythematosus. An ultrasonographic study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004 Sep-Oct;22(5):621-4.
80. Wright S, Filippucci E, Grassi W, Grey A, Bell A. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus*. 2006;15(8):501-6.
81. Ossandon A, Iagnocco A, Alessandri C, Priori R, Conti F, Valesini G. Ultrasonographic depiction of knee joint alterations in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;27(2):329-32.

82. Iagnocco A, Ceccarelli F, Rizzo C, Truglia S, Massaro L, Spinelli FR, et al. Ultrasound evaluation of hand, wrist and foot joint synovitis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):465-72.
83. Gabba A, Piga M, Vacca A, Porru G, Garau P, Cauli A, et al. Joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus: an ultrasound study of hands and wrists in 108 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51(12):2278-85.
84. Ball EM, Gibson DS, Bell AL, Rooney MR, Plasma IL-6 levels correlate with clinical and ultrasound measures of arthritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014;23(1):46-56.
85. Yoon HS, Kim KJ, Baek IW, Park YJ, Kim WU, Yoon CH, et al. Ultrasonography is useful to detect subclinical synovitis in SLE patients without musculoskeletal involvement before symptoms appear. *Clin Rheumatol*. 2014 Mar;33(3):341-8.
86. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. [Letter]. 1997 Sep;40(9):1725.
87. Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. SLEDAI-2K for a 30-day window. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):49-51.
88. Naredo E, Bijlsma JW, Conaghan PG, Acebes C, Balint P, Berner-Hammer H, et al. Recommendations for the content and conduct of European League Against Rheumatism (EULAR) musculoskeletal ultrasound courses. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008 Jul;67(7):1017-22.
89. Boesen M, Ellegaard K, Boesen L, Cimmino MA, Jensen PS, Terslev L, et al. Ultrasound Doppler score correlates with OMERACT RAMRIS bone marrow oedema and synovitis score in the wrist joint of patients with rheumatoid arthritis. *Ultraschall Med*. 2012 Dec;33(7):E166-72.
90. Galvao V, Atta AM, Sousa Atta ML, Motta M, Dourado S, Grimaldi L, et al. Profile of autoantibodies in Jaccoud's arthropathy. *Joint Bone Spine*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Jul;76(4):356-60.
91. Atta AM, Oliveira RC, Oliveira IS, Menezes MP, Santos TP, Sousa Atta ML, et al. Higher level of IL-6 in Jaccoud's arthropathy secondary to systemic lupus erythematosus: a perspective for its treatment? *Rheumatol Int*. 2014 Jun 18.
92. Schiffer L, Kielstein JT, Haubitz M, Luhrs H, Witte T, Haller H, et al. Elevation of serum CXCL13 in SLE as well as in sepsis. *Lupus*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Apr;20(5):507-11.
93. Worthmann K, Gueler F, von Vietinghoff S, Davalos-Misslitz A, Wiehler F, Davidson A, et al. Pathogenetic role of glomerular CXCL13 expression in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2014 Oct;178(1):20-7.

94. Torrente-Segarra V, Lisbona MP, Rotes-Sala D, Munoz-Ortego J, Padro-Blanch I, Maymo-Guarch J, et al. Hand and wrist arthralgia in systemic lupus erythematosus is associated to ultrasonographic abnormalities. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):402-6.
95. Dreyer L, Jacobsen S, Juul L, Terslev L. Ultrasonographic abnormalities and inter-reader reliability in Danish patients with systemic lupus erythematosus - a comparison with clinical examination of wrist and metacarpophalangeal joints. *Lupus*. 2014 Dec 2.
96. Saketkoo LA, Quinet R. Revisiting Jaccoud arthropathy as an ultrasound diagnosed erosive arthropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. [Case Reports]. 2007 Dec;13(6):322-7.
97. Lins CF, de Sa Ribeiro DL, Santos WGD, Rosa G, Machicado V, Pedreira AL, et al. Sonographic Findings of Hands and Wrists in Systemic Lupus Erythematosus Patients With Jaccoud Arthropathy. *J Clin Rheumatol*. 2017 Dec 1.
98. Alves EM, Macieira JC, Borba E, Chiuchetta FA, Santiago MB. Spontaneous tendon rupture in systemic lupus erythematosus: association with Jaccoud's arthropathy. *Lupus*. 2010 Mar;19(3):247-54.
99. Piga M, Gabba A, Congia M, Figus F, Cauli A, Mathieu A. Predictors of musculoskeletal flares and Jaccouds arthropathy in patients with systemic lupus erythematosus: A 5-year prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):217-24.

APÊNDICE

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: Achados Ultrassonográficos articulares no Lúpus Eritematoso Sistêmico e sua relação com alguns biomarcadores

Eu,, fui convidado (a) a participar da pesquisa acima citada sob a coordenação do Dr Mittermayer Barreto Santiago. O objetivo principal desta pesquisa é avaliar as alterações dos tendões e das articulações (juntas) em ultrassonografias das mãos e dos punhos de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, correlacionando-as com o exame médico do consultório e com os dados de exames de sangue e urina. Para tal fui informado que serei submetido a uma avaliação médica por um reumatologista do Ambulatório Docente e Assistencial de Brotas (ADAB) e serei submetido a ultrassonografia das mãos e dos punhos bilateralmente, cujos custos serão da responsabilidade do pesquisador. O exame de ultrassom das articulações é indolor, de rápida realização, sem riscos para a saúde do paciente, sendo necessária apenas a aplicação de uma fina camada de gel entre o aparelho e a mão/ punho do paciente, com produção da imagem no computador. As informações obtidas com este exame ajudarão no controle da doença e serão entregues ao paciente através do laudo fornecido. Será também solicitada uma amostra de 10 ml de sangue e outra de urina para a realização de exames específicos e necessários para o seguimento e avaliação da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico (nos meses zero, seis e doze), sendo eles: pesquisa de auto-anticorpos, citocinas, quimiocinas e sumário de urina. Os resultados dos exames de sangue e das ultrassonografias serão entregues aos pacientes e farão parte do acompanhamento da doença lúpica, sendo considerado um benefício direto desta pesquisa.

Riscos e desconfortos: A participação nesta pesquisa não traz riscos ou complicações, pois os procedimentos empregados são os de rotina (exame de ultrassonografia, exames de sangue e urina). Assim, a pesquisa obedece aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente a equipe de pesquisadores terá conhecimento dos dados.

Ficou claro para mim que caso eu não concorde em participar voluntariamente da pesquisa não terei qualquer prejuízo, e caso participe, o resultado da pesquisa poderá ser divulgado, desde que a minha privacidade seja preservada.

Fui informado que caso eu necessite de esclarecimentos adicionais eu deverei procurar o Dr. Mittermayer Santiago no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Docente e Assistencial de Brotas (ADAB) pessoalmente ou pelos telefones (71) 32349350 e (71) 88355001.

Também fiquei ciente que caso tenha alguma reclamação a fazer, deverei procurar o CREMEB, localizado à R. Guadalajara n 15, Ondina, tel. –32455200 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública que funciona na Av. Dom João VI, 275, Brotas, tel. – (71) 32768241.

Assim, concordo em participar voluntariamente desse estudo e, para isso, assinarei duas vias deste documento, as quais apresentam o mesmo conteúdo de palavras.

Salvador, ____/____/ 201_

Participante da pesquisa:

Nome _____

Assinatura _____

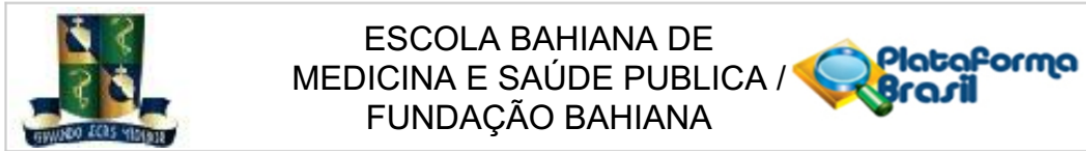
Responsável pela pesquisa:

Nome _____

Assinatura _____

ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Achados Ultrassonográficos articulares no Lúpus Eritematoso Sistêmico e sua relação com alguns biomarcadores

Pesquisador: Mittermayer Barreto Santiago

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 28248014.9.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: CLINICA DELFIN GONZALEZ MIRANDA S.A.
NUCLEO DE REUMATOLOGIA DA BAHIA LTDA - EPP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 809.116

Data da Relatoria: 24/09/2014

Apresentação do Projeto:

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, inflamatória, multissistêmica, crônica, de causa desconhecida. O envolvimento musculoesquelético ocorre em mais de 90% dos casos, podendo estar relacionado à atividade da doença ou mesmo ao tratamento instituído. Na maioria das vezes, corresponde a quadro de poliartrite não deformante, acometendo pequenas articulações, de forma leve e transitória. Os métodos de imagem desempenham papel fundamental para a compreensão da artrite lúpica. A ultrassonografia (USG) é um procedimento diagnóstico não invasivo e com boa acurácia na detecção de derrame articular, envolvimento tendíneo/ de partes moles e visualização da cartilagem/ superfície óssea. A grande vantagem da USG reside em sua capacidade de detectar em fase subclínica sinovite/ tenossinovite e erosões ósseas (manifestações clínicas mais frequentes das doenças reumatológicas). No entanto, são poucos os artigos demonstrando os critérios ecográficos destes achados e sua prevalência em pacientes com LES.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudar os principais achados ultrassonográficos músculo-esqueléticos de pacientes com LES com ou sem manifestações articulares no momento da avaliação e investigar a sua relação com alguns biomarcadores.

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.

Bairro: NAZARÉ

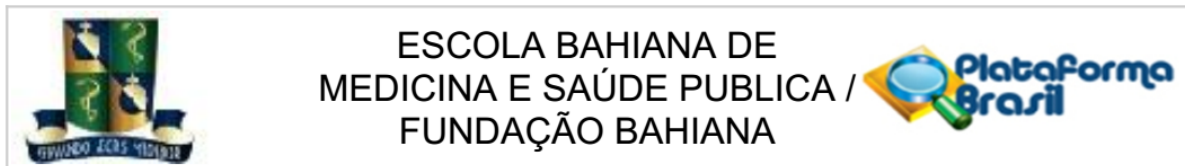
UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.050-420

Telefone: (71)2101-2944

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 809.116

Objetivo Secundário:

1) Comparar os achados da US dos pacientes com sinais e/ou sintomas articulares com aqueles sem tais manifestações. 2) Estudar a correlação entre o grau de sinovite pela US e os níveis séricos de CXCL13 e calprotectina 3) Avaliar prospectivamente a correlação entre os níveis séricos de CXCL13 e calprotectina e a atividade de doença de LES como definida pelo instrumento SLEDAI 4) Comparar os níveis de CXCL13 e calprotectina e em pacientes com e sem AJ 5) Estudar a correlação entre os níveis de CXCL13 e calprotectina e os níveis séricos de interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interferon gama (IFN-gama).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O Pesquisador Responsável não prevê riscos para os participantes por tratar-se de procedimentos de rotina. O único exame que não necessariamente faria parte dos habituais será a ultrassonografia das mãos e dos punhos, visto que nos pacientes sem sintomatologia este exame poderia não ser solicitado. No entanto, trata-se de um exame que não traz malefícios ao paciente, não tem radiação ionizante, nem possui efeitos colaterais, tendo como único desconforto a utilização de gel à base de água no local a ser examinado. A presente pesquisa não terá custos.

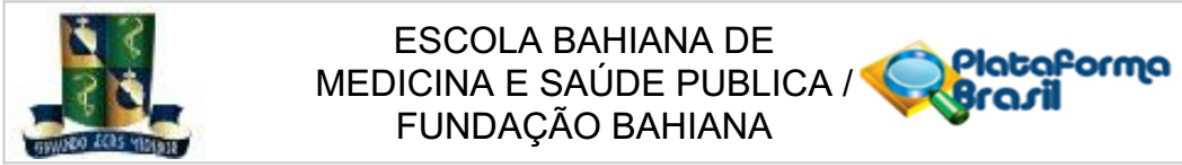
Benefícios:

Caso a USG seja comprovadamente mais sensível que o exame físico na detecção de sinovite/ tenossinovite e erosões ósseas no LES, inclusive nas pequenas articulações periféricas, os critérios de artrite no LES bem como o manejo no acompanhamento desses pacientes, terão que ser reavaliados. A capacidade na identificação de sinovite/ tenossinovite e erosão óssea em fase subclínica, permitirá o desenvolvimento de informações que terão potencial impacto na melhora da qualidade de vida dos pacientes lúpicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo piloto longitudinal com grupos de comparação, a ser realizado no Ambulatório de Reumatologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), com o apoio do Grupo Delfin Imagem, em Salvador. Serão selecionados pacientes com LES baseados nos critérios do ACR e acompanhados no ambulatório de Reumatologia da EBMSP. Eles serão divididos em três grupos: a) Pacientes com LES sem manifestações articulares no momento da avaliação, b) Pacientes com LES com manifestações de inflamação articular, c) Pacientes com AJ com ou sem manifestações inflamatórias articulares no momento da avaliação, pareados por idade, gênero e tempo de doença. Adicionalmente, um grupo (d) de indivíduos controles saudáveis, pareados por

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.
Bairro: NAZARÉ **CEP:** 40.050-420
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)2101-2944 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 809.116

Objetivo Secundário:

1) Comparar os achados da US dos pacientes com sinais e/ou sintomas articulares com aqueles sem tais manifestações. 2) Estudar a correlação entre o grau de sinovite pela US e os níveis séricos de CXCL13 e calprotectina 3) Avaliar prospectivamente a correlação entre os níveis séricos de CXCL13 e calprotectina e a atividade de doença de LES como definida pelo instrumento SLEDAI 4) Comparar os níveis de CXCL13 e calprotectina e em pacientes com e sem AJ 5) Estudar a correlação entre os níveis de CXCL13 e calprotectina e os níveis séricos de interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interferon gama (IFN-gama).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O Pesquisador Responsável não prevê riscos para os participantes por tratar-se de procedimentos de rotina. O único exame que não necessariamente faria parte dos habituais será a ultrassonografia das mãos e dos punhos, visto que nos pacientes sem sintomatologia este exame poderia não ser solicitado. No entanto, trata-se de um exame que não traz malefícios ao paciente, não tem radiação ionizante, nem possui efeitos colaterais, tendo como único desconforto a utilização de gel à base de água no local a ser examinado. A presente pesquisa não terá custos.

Benefícios:

Caso a USG seja comprovadamente mais sensível que o exame físico na detecção de sinovite/ tenossinovite e erosões ósseas no LES, inclusive nas pequenas articulações periféricas, os critérios de artrite no LES bem como o manejo no acompanhamento desses pacientes, terão que ser reavaliados. A capacidade na identificação de sinovite/ tenossinovite e erosão óssea em fase subclínica, permitirá o desenvolvimento de informações que terão potencial impacto na melhora da qualidade de vida dos pacientes lúpicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo piloto longitudinal com grupos de comparação, a ser realizado no Ambulatório de Reumatologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), com o apoio do Grupo Delfin Imagem, em Salvador. Serão selecionados pacientes com LES baseados nos critérios do ACR e acompanhados no ambulatório de Reumatologia da EBMSP. Eles serão divididos em três grupos: a) Pacientes com LES sem manifestações articulares no momento da avaliação, b) Pacientes com LES com manifestações de inflamação articular, c) Pacientes com AJ com ou sem manifestações inflamatórias articulares no momento da avaliação, pareados por idade, gênero e tempo de doença. Adicionalmente, um grupo (d) de indivíduos controles saudáveis, pareados por

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.

Bairro: NAZARÉ

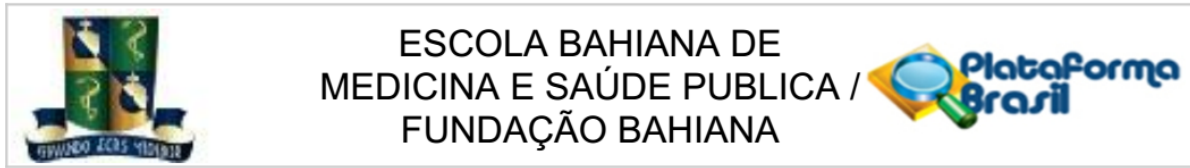
CEP: 40.050-420

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-2944

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 809.116

idade e gênero também será estudado para comparação. O cálculo amostral foi realizado por meio da calculadora PEP, baseando-se no estudo de Yoon HS et al., no qual utilizaram 48 participantes com LES sem sintomas musculoesqueléticos (grupo 1) e 18 controles saudáveis (grupo controle), sendo detectada sinovite ao exame ultrassonográfico das mãos e punhos em 58% dos pacientes do grupo 1. Dessa forma, serão necessários 32 indivíduos em cada grupo para se obter um poder de 90% na detecção de 20% de diferença absoluta com alfa de 5%. Os pacientes com LES serão submetidos à consulta clínica (obtenção de dados demográficos, período de surgimento e duração da doença, além de histórico medicamentoso), exame físico das mãos e dos punhos (contagem do número de articulações dolorosas e edematosas). A atividade de doença será avaliada pelo SLEDAI. Os pacientes serão avaliados (clinicamente, laboratorialmente e por US na entrada do estudo, com seis meses e com doze meses. Todos os pacientes realizarão US das mãos e dos punhos bilateralmente por dois radiologistas especializados em sistema musculoesquelético. Através do guideline de US musculoesquelético serão obtidas imagens nos planos transversal e longitudinal do punho, 2ª e 3ª articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, tendões flexores do 2º ao 4º dedos de ambas as mãos. Estes pontos anatômicos são escolhidos por serem locais patologicamente representativos de acordo com estudos prévios. Serão avaliadas a presença de hipertrofia sinovial, derrame articular, tenossinovite e erosões ósseas. Sinovite articular será definida como a presença de material hipocóico anormal no recesso articular de acordo com o protocolo do Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT). As erosões ósseas serão definidas como defeito na cortical óssea superficial, identificada tanto no plano longitudinal como no transversal. A espessura tendínea será medida na face volar cerca de 1 cm proximal à articulação metacarpofalangiana. Tenossinovite será definida como tendão espessado e hipocóico, com ou sem líquido em sua bainha sinovial. Uma escala semi-quantitativa variando de 0 a 3 será utilizada para avaliação de sinovite e de tenossinovite através do estudo com Doppler e da escala de cinza, como sugerido previamente. As pontuações ultrassonográficas foram expressas por articulação e como um escore total de "atividade ecográfica" e do "Power Doppler", caracterizada pela soma dos correspondentes achados nas articulações analisadas em cada paciente, produzindo dessa forma uma pontuação total. Amostras de sangue periférico serão coletadas de todos os pacientes lúpicos para pesquisa de autoanticorpos, citocinas, quimiocinas e provas de atividade inflamatória. Após centrifugação, alíquotas de soro serão armazenadas em freezer a -20°C até o seu uso. As concentrações séricas de CXCL13 e a dosagem plasmática de calprotectina serão medidas pela utilização de kits comerciais (Human CXCL13/BLC/BCA-1 Quantikine ELISA Kit e Calprotectin, Human, ELISA kit, Hycult Biotech, respectivamente) seguindo-

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.

Bairro: NAZARÉ

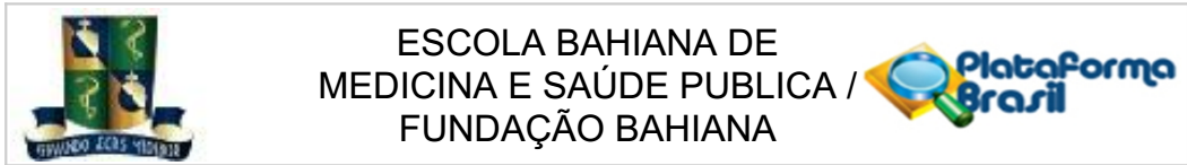
UF: BA

Telefone: (71)2101-2944

Município: SALVADOR

CEP: 40.050-420

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 809.116

se a metodologia sugerida pelos fabricantes. O mesmo procedimento (ELISA) será empregado para a dosagem sérica das citocinas IL-1, IL-6, TNF-alfa e IFN gama e pesquisa de autoanticorpos tais como anti-Sm, anti-RNP, anticardiolipina IgG e IgM, anti-La/SSB, anti-Ro/SSA. Pesquisa de fator antinuclear (FAN) e anticorpos anti-DNA nativo será realizada por Imunofluorescência indireta. Esses exames laboratoriais serão realizados no Núcleo de Reumatologia da Bahia. Plano de análise estatística: A análise estatística será realizada utilizando-se o programa Statistical Package for the Social Science (SPSS Chicago – IL, versão 20). Alguns

resultados serão expressos em média \pm desvio padrão. O teste t ou o teste de Mann-Whitney será utilizado para comparar médias, após testar a normalidade das variáveis quantitativas. Tal normalidade será testada pelo teste D'Agostino Pearson. Correlação entre variáveis será testada pelo teste de Pearson ou o teste de Spearman a depender da normalidade das variáveis. A concordância entre os observadores será avaliada através da medida Kappa. Para todos os testes estatísticos considerar-se-á significativo o valor de $p < 0,05$.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto: adequada
- Riscos e benefícios: adequados
- Cronograma: adequado
- Orçamento: adequado
- Cartas de anuência: o pesquisados apresenta cartas de anuência da Clínica Delfim, do ADAB e do Núcleo de Reumatologia,
- TCLE :adequado

Recomendações:

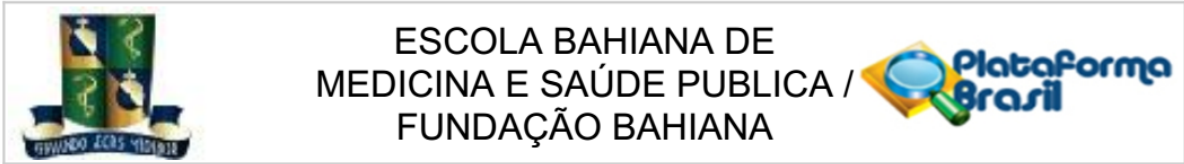
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Analisadas todas as modificações solicitadas em forma de emenda para o projeto referente ao título, inclusão de objetivos e adequação de metodologia, manteve-se a preservação dos princípios bioéticos para pesquisa com seres humanos da beneficência, não maleficência, equidade, justiça e autonomia

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.	CEP: 40.050-420
Bairro: NAZARÉ	
UF: BA Município: SALVADOR	
Telefone: (71)2101-2944	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 809.116

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador. Tendo sido sanadas as pendências anteriormente assinaladas e, estando de acordo com a Res. 466/12 do CNS o projeto encontra-se exequível.

XI ¿ DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

SALVADOR, 26 de Setembro de 2014

**Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador)**

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.

Bairro: NAZARÉ

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-2944

CEP: 40.050-420

E-mail: cep@bahiana.edu.br

ANEXO B - Artigo Publicado - Association of CXCL13 serum level and ultrasonographic findings of joints in patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy. Publicado na Lupus. 2018 May;27(6):939-946



Lupus (2018) 0, 1–8

journals.sagepub.com/home/lup

PAPER

Association of CXCL13 serum level and ultrasonographic findings of joints in patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy

D Sá Ribeiro¹, CF Lins¹, V Galvão¹, WG Dourado Santos¹, G Rosa¹, V Machicado¹, AL Pedreira¹, EP da Fonseca¹, AP Mota Duque Souza¹, C Baleeiro¹, LG Ferreira¹, I Silva de Oliveira², JP Cotrim Gama da Silva², AM Atta² and MB Santiago^{1,3}

¹Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil; ²Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil; and ³Serviços Especializados em Reumatologia da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Objectives: The objective of this paper is to perform an ultrasonography (US) analysis of hands and wrists in two groups of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), with and without Jaccoud's arthropathy, matched by age and disease duration and to correlate them with levels of CXCL13 clinical features, laboratory tests and disease activity score. **Methods:** Sixty-four patients with SLE were enrolled, 32 with and 32 without Jaccoud's arthropathy. Each patient underwent physical examination, laboratory tests (including CXCL13 by ELISA) and bilateral US. Synovial hypertrophy, tenosynovitis and erosions were evaluated according to a semiquantitative grading system with a 0–3 rating. US findings were correlated with serum levels of CXCL13, other serological parameters and disease activity index. **Results:** Synovitis was found in 25/64 patients (39%) and tenosynovitis in 14/64 (22%). These findings were more frequent in SLE patients with Jaccoud's arthropathy, particularly tenosynovitis ($p = 0.002$) and synovitis ($p = 0.01$). Median serum level of CXCL13 was 20.16 pg/ml in the whole population (23.21 pg/ml in the Jaccoud's arthropathy group and 11.48 pg/ml in the group without). There was an association between the presence of disease activity and high level of CXCL13 ($p = 0.004$). However, no association was found between high levels of CXCL13 and "arthritis" in SLEDAI, swollen joints on physical examination or synovitis on US. **Conclusions:** US findings in joints of SLE patients with Jaccoud's arthropathy confirm that synovitis and tenosynovitis are common in these patients. In addition, serum level of CXCL13 is associated with disease activity in SLE but does not seem to be a biomarker for arthritis in these patients. *Lupus* (2018) 0, 1–8.

Key words: Systemic lupus erythematosus; Jaccoud's arthropathy; CXCL13; ultrasonography

Introduction

Joint involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is frequently observed and is one of the earliest manifestations of the disease, appearing as arthralgia or arthritis.^{1,2} About 5% of SLE patients can develop a deforming and nonerosive type of arthritis known as Jaccoud's arthropathy (JA). It was originally observed in patients with rheumatic

fever,³ but presently SLE is the main clinical entity associated with JA.⁴ JA occurs in the metacarpophalangeal (MCP) and interphalangeal joints, presenting with "swan neck" deformity and ulnar deviation as seen in rheumatoid arthritis (RA), which is characteristically "reversible."^{5–9}

Recently, new diagnostic imaging techniques, particularly ultrasonography (US), have been used in the management of SLE disease.^{10–12} Its low cost and absence of ionizing radiation render it a cost-effective procedure.¹³

In the last few years, efforts have been made to identify the factors that can contribute to the development of JA.^{14–17} Previous studies have shown conflicting results regarding the association of JA

Correspondence to: D Sá Ribeiro, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Av. Dom João VI, 275, Salvador, Bahia 40290-000, Brazil.

E-mail: danielribeiro.sa@gmail.com

Received 2 September 2017; accepted 14 December 2017

© The Author(s). 2018. Reprints and permissions: <http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>

10.1177/0961203317753557

with the profile of autoantibodies. Thus, no serum marker has been developed for it yet.¹⁸ In several autoimmune disorders, including SLE, chemokines have been shown to orchestrate the migration of B and T cells to inflammatory sites. Recent experimental studies have claimed the potential therapeutic benefit of pharmacological chemokine and chemokine receptor blockade in SLE.^{19–21} The chemokine CXC ligand 13 protein (CXCL13), also known as B-cell-attracting chemokine-1 or B-lymphocyte chemo attractant, is a CXC subtype member of the chemokine superfamily. It is one of the most potent B-cell chemo attractants and is constitutively expressed in the B-cell follicles of secondary lymphoid organs.²² In RA, its serum level has been correlated with the presence and intensity of synovitis when evaluated by US.²³

The aim of this study is to evaluate the association of serum level of CXCL13 with US findings of joints and clinical features of joint inflammation in SLE patients with JA.

Methods

Population

A series of patients who were diagnosed with SLE based on the American College of Rheumatology criteria were included in this study.⁴ They were divided into two groups: (a) those with JA based on the preliminary criteria suggested by Santiago;²⁴ and (b) a comparison group (SLE without JA), matched by sex, age and disease duration.

The whole sample population underwent a clinical evaluation, interview, and physical examination. Disease activity was assessed using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2K updated version),²⁵ not scoring the item “ocular involvement” as ophthalmological evaluation was not performed. Physical examination of hand and wrist joints was recorded as a swollen joint and tender joint in each patient.

The study was approved by the ethics research committee of our institution. An informed consent was obtained from every patient prior to enrollment in the study.

US protocol

On the same day of the clinical assessment, patients and controls underwent a US evaluation of both wrists and hands by two radiologists specializing in the musculoskeletal system with more than 10 years of experience. They used a Philips HD11

XE US System (Koninklijke, Philips N.V., Eindhoven, The Netherlands) with a linear probe operation between 10 and 14 MHz. The radiologists were blinded to clinical findings, and they performed US examinations independently. The inter-observer agreement was evaluated in 20% of participants.

According to the European League Against Rheumatism guidelines for musculoskeletal US in rheumatology,²⁶ a multiplanar scanning technique was used for obtaining US images in transverse and longitudinal planes of each point: wrist (dorsal side of radiocarpal and ulnocarpal joints), dorsal and volar sides of the second to fourth MCP joints and proximal interphalangeal (PIP) joints, as well as flexor and extensor tendons from the second to fourth fingers on both hands. These anatomical sites were chosen because they were pathologically representative sites in accordance with previous studies of SLE patients.²⁷

Synovial hypertrophy, bone erosion, and tenosynovitis were diagnosed using US according to the preliminary definitions provided by the Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, a special interest group for musculoskeletal US in rheumatology.²⁸ A semiquantitative grading method (0 to 3) for scoring synovial hypertrophy, tenosynovitis and bone erosion was used.

Synovitis was defined as abnormal hypoechoic (relative to subdermal) intra-articular tissue that is non-displaceable and poorly compressible and may exhibit Doppler signal.

The degree of synovitis was classified as follows: grade 0 = no synovial thickening, grade 1 = minimal synovial thickening (filling the angle between the periarticular bones, without crossing the line connecting the tops of the bones), grade 2 = synovial thickening crossing the line connecting the tops of the periarticular bones but without extension along the bone diaphysis, and grade 3 = synovial thickening crossing the line connecting the tops of the periarticular bones with extension to at least one of the bone diaphysis. The degree of tenosynovitis was also graded from 0 to 3: grade 0 = no signs of tenosynovitis (diameter of synovial tendon sheath ≤ 0.3 mm, on the maximal diameter detectable in transverse view); grade 1 = mild tenosynovitis (diameter of the synovial tendon sheath ≤ 2 mm, on the maximal diameter detectable in transverse view); grade 2 = moderate tenosynovitis (diameter of the synovial tendon sheath ≤ 4 mm, on the maximal diameter detectable in transverse view); and grade 3 = severe tenosynovitis (synovial sheath of the tendon

diameter > 4 mm, on the maximal diameter detectable in transverse view).

Erosion was defined as an intra-articular discontinuity of the bone surface that is visible in two perpendicular planes. The degree of erosion was graded on a scale of 0 to 3: grade 0 = regular bone surface; grade 1 = irregularity of the bone surface without formation of a defect seen in two planes; grade 2 = formation of a defect on the surface of the bone seen in two planes; and grade 3 = bone defect (creating extensive bone destruction). Erosion was evaluated only in hand joints.

Our study did not use Power Doppler associated with the B-mode analysis of the joints. This could be a limiting factor in synovitis and tenosynovitis detection, but a recent systematic review observed that Power Doppler has unknown significance as a marker of disease activity in SLE owing to the lack of standardization of its criteria of evaluation.²⁹ On the other hand other recent studies have shown that the use of Power Doppler could facilitate this identification in lupus patients.³⁰

Laboratory tests

A blood sample was collected from each patient at the time of clinical evaluation, and the samples were tested for different autoantibodies such as antinuclear antibodies (ANA), anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-Sm), anti-SSA and anti-SSB.

CXCL13 measurement

Serum concentration of CXCL13 was quantified in both groups utilizing a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit following the manufacturer's instructions (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA, catalog number DCX130). All samples were collected and stored at -20°C until further analysis, and the serum samples were tested in duplicates. The serum level of CXCL13 was evaluated as a numerical variable and then categorized into high and low levels based on the 50th percentile.

Statistical methods

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 20, Chicago, IL, USA). Data were described as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Differences between the two groups were tested by the unpaired Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test, after testing the normality of the quantitative variables. The

Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was used to compare categorical variables among the groups. Correlation between variables was tested by Pearson's test or Spearman test depending on the normality of the variables. As cited above, CXCL13 serum level was categorized as low or high based on the distribution of its median value (50th percentile). For all statistical tests, a *p* value < 0.05 was considered significant.

Results

Clinical and laboratory findings

A total of 64 SLE patients (all women) were included in this study, i.e. 32 with JA and 32 without JA, matched by age, disease duration and time of arthritis. The mean age was 46.3 years (± 12.3) in the JA group and 46.3 years (± 12.4) in the group without JA. The mean duration of the disease was 17.3 years (± 7.7) in the JA group and 17.1 years (± 8.1) in the group without JA. Clinical evaluation of the joints revealed 95 (10.6%) tender joints and 34 (3.8%) swollen joints with a predominance of changes in the JA group (*p* = 0.02). The joint deformities most commonly seen in JA group were "swan neck" (all patients) and "ulnar deviation" (seen in 70% of the patients).

The demographic data and other clinical features of the entire population are presented in Table 1. Discoid lesions and cytopenias were more common in the JA group. The medications most frequently used by the patients were corticosteroids (prednisone, dose range 5 to 20 mg/daily), hydroxychloroquine (dose 400 mg/d), methotrexate (dose range 5 to 15 mg/weekly) and azathioprine (dose range 75 to 150 mg/daily). However, except for the corticosteroid use, there was no difference in the proportion of patients using such medications in both groups; the mean dose of prednisone also showed no difference in both groups.

Regarding the frequency of antibodies, it was observed that anti-dsDNA and anti-Sm antibodies were more prevalent in the JA group (Table 2).

US findings of joints and tendons in SLE

The US findings showed that synovitis was found in 25/64 patients (39%), tenosynovitis in 14/64 (22%) and erosion in 2/64 (3.1%). All of these findings were more frequent in SLE patients with JA, particularly tenosynovitis (*p* = 0.002) and synovitis, which was observed mainly in MCP joints (*p* = 0.01).

Table 1 Demographic and clinical manifestations of the SLE population

Findings	SLE with JA N = 32	SLE without JA N = 32	p value
Age (years), (mean ± SD)	46.2 (±12.3)	46.3 (±12.4)	0.99
Disease duration (years), (mean ± SD)	17.3 (±7.7)	17.1 (±8.1)	0.92
Arthritis duration (years), (mean ± SD)	15.2 (±7.8)	14.8 (±8.7)	0.88
Malar rash, n (%)	21 (65.6)	21 (65.6)	1.00
Photosensitivity, n (%)	26 (81.3)	26 (81.3)	1.00
Discoid lesion, n (%)	4 (12.5)	11 (34.4)	0.03
Oral ulcers, n (%)	12 (37.5)	15 (46.9)	0.44
Pleuritis, n (%)	9 (28.1)	3 (9.4)	0.05
Pericarditis, n (%)	5 (15.6)	2 (6.3)	0.42
Any renal abnormality ^a , n (%)	13 (40.6)	11 (34.4)	0.60
Lymphopenia ^b , n (%)	9 (28.1)	2 (6.3)	0.02
Leukopenia ^c , n (%)	16 (50)	8 (25)	0.03
Psychosis, n (%)	3 (9.4)	1 (3.1)	0.61
Seizures, n (%)	4 (12.5)	2 (6.3)	0.67
Current medication			
Corticosteroid ^d , n (%)	18 (56.3)	9 (30)	0.037
Hydroxychloroquine ^e , n (%)	24 (75.0)	19 (63.3)	0.319
Azathioprine ^f , n (%)	3 (9.4)	4 (13.3)	0.703
Methotrexate ^g , n (%)	5 (15.6)	3 (10.0)	0.709

^aRenal abnormality = proteinuria > 1 g/24 hours or renal dysfunction (serum creatinine above normal range) not attributable to another cause. ^bLymphopenia: = lymphocytes <1500 cells on two occasions. ^cLeukopenia = leukocytes < 4000 cells on two occasions. ^dCorticosteroid dose range 5–20 mg/day. ^eHydroxychloroquine dose 400 mg/day; ^fAzathioprine dose range 75–150 mg/day. ^gMethotrexate dose range 5–15 mg/weekly.

SLE: systemic lupus erythematosus; JA: Jaccoud's arthropathy; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SD: standard deviation.

Table 2 Frequency of different autoantibodies in the two groups of the SLE population

	SLE with JA n/n total (%)	SLE without JA n/n total (%)	p value
Anti-dsDNA	25/32 (78.1)	12/26 (46.2)	0.012
Anti-Sm	11/31 (35.5)	3/25 (12)	0.044
Anti-RNP	11/28 (39.3)	6/21 (28.6)	0.43
Anti-SSB	06/29 (20.7)	4/23 (17.4)	1.00
Anti-SSA	12/31 (38.7)	7/24 (29.2)	0.46
ANA	32/32 (100)	26/27 (96.3)	0.45

SLE: systemic lupus erythematosus; Anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA; Anti-Sm: anti-Smith; ANA: antinuclear antibodies; JA: Jaccoud's arthropathy.

In the JA group, synovitis was found in 16.1% of 448 evaluated joints and tenosynovitis in 37.5% of the total tendons evaluated (192). In the majority of the cases, US synovitis and tenosynovitis were minimal (grade 1). In SLE without JA, synovitis was found in 3.8% of 448 joints and 1.5% of tendons, all graded as minimal.

Erosion was seen in two patients with JA (total of six joints), one with eight years of disease and arthritis and another with 33 years of disease and arthritis.

Details of the ultrasonographic findings are presented in Table 3.

The interobserver concordance was determined in 12 patients (six from each group; 20% of the entire sample). Moderate to good concordance was found for semiquantitative measures of synovial hypertrophy ($k=0.833$), tenosynovitis ($k=0.667$) and erosion ($k=0.625$). Figure 1 illustrates the main US findings obtained from an SLE patient with classical JA.

Association of serum level of CXCL13 with clinical and US findings

The median serum level of CXCL13 was 20.16 pg/ml (IQR 8.24–50.42) in the whole population, 23.21 pg/ml in the JA group and 11.48 pg/ml in the group without JA ($p=0.08$). In five patients, the serum level of CXCL13 was below the detection sensitivity of the method, three without JA and two with JA. They were excluded from the analysis. When serum level of CXCL13 was categorized as low or high as previously mentioned (50th percentile), a significant difference was observed between the groups with and without JA ($p=0.027$) (Table 4).

Twenty-one patients (32.8%) were classified as having active disease, arbitrarily defined by SLEDAI ≥ 6 . The level of CXCL13 was found to be correlated positively with the SLEDAI score

Table 3 Ultrasonographic findings in joints of SLE patients

Findings	SLE with JA n% (n/n total)	SLE without JA n% (n/n total)	SLE total n% (n/n total)	p value
<i>Radiocarpal joints</i>				
Synovitis	31.3 (10/32)	28.2 (9/32)	28.2 (18/64)	0.78
Erosion	6.3 (2/32)	0 (0/32)	3.1 (2/64)	0.49
<i>Hand joints</i>				
<i>Synovitis</i>				
Second MCP	31.2 (10/32)	3.1 (1/32)	17.2 (11/64)	0.003
Third MCP	28.2 (9/32)	0 (0/32)	14 (9/64)	0.005
Fourth MCP	28.2 (9/32)	0 (0/32)	14 (9/64)	0.01
Second PIP	0 (0/32)	0 (0/32)	0 (0/64)	–
Third PIP	3.1 (1/32)	0 (0/32)	1.5 (1/64)	1.0
Fourth PIP	0 (0/32)	0 (0/32)	0 (0/64)	–
<i>Erosion</i>				
Second MCP	6.2 (2/32)	0 (0/32)	3.1 (2/64)	1.0
Third MCP	6.2 (2/32)	0 (0/32)	3.1 (2/64)	0.35
Fourth MCP	0 (0/32)	0 (0/32)	0 (0/64)	–
Second, third and fourth PIP	0 (0/32)	0 (0/32)	0 (0/64)	–
<i>Hand tenosynovitis</i>				
Flexor tendon of the second finger	34.4 (11/32)	6.3 (2/32)	20.3 (13/64)	0.003
Flexor tendon of the third finger	34.4 (11/32)	0 (0/32)	17.2 (11/64)	< 0.001
Flexor tendon of the fourth finger	31.3 (10/32)	0 (0/32)	17.2 (10/64)	0.001

SLE: systemic lupus erythematosus; JA: Jaccoud's arthropathy; MCP: metacarpo-phalangeal; PIP: proximal interphalangeal.

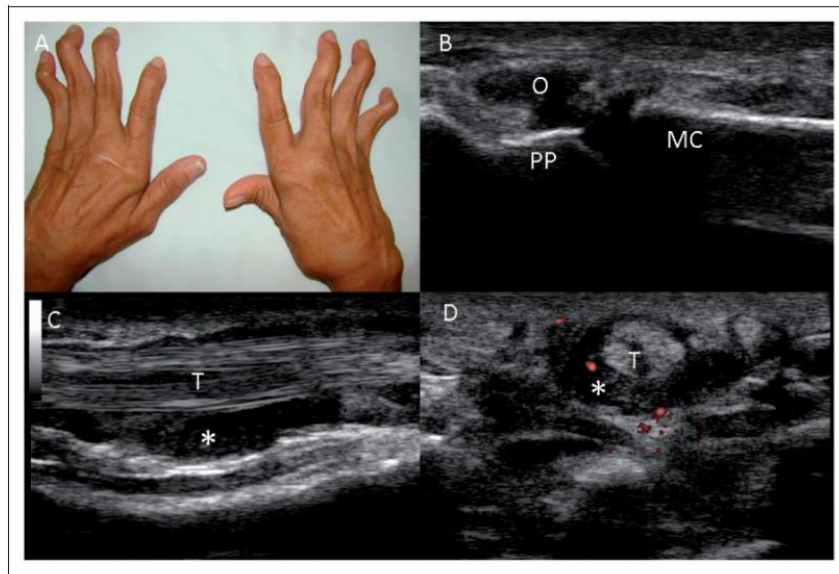


Figure 1 Typical Jaccoud's arthropathy joints in a 57-year-old woman with systemic lupus erythematosus of 26 years' duration (a); second metacarpophalangeal joint, longitudinal volar scan, showing effusion and synovial proliferation (b); tenosynovitis of the second flexor tendon in longitudinal (c) and transverse (d) scans. *Peritendinous effusion and synovial proliferation; T: flexor digitorum profundus tendon; O: effusion and synovial proliferation.

($R=0.33$; $p=0.01$). Although there was an association between the presence of elevated levels of CXCL13 (considering >50th percentile) and disease activity as a whole ($p<0.004$), it did

not occur with the item "arthritis" in SLEDAI score.

Regarding the US findings, there was an association between the presence of elevated serum levels

Table 4 Activity scores of SLE patients

Findings	SLE with JA N = 32	SLE without JA N = 32	p value
Whole SLEDAI score ≥ 6 , n (%)	15 (48.4)	5 (16.7)	0.008
Arthritis item in SLEDAI, n (%)	5 (16.1)	2 (6.7)	0.425
CXCL13 (median) (IQR)	23.2 (11.18–85.19)	11.5 (7.36–39.72)	0.08
Higher level of CXCL13 50th percentile n (%)	66.7	37.9	0.027

SLE: systemic lupus erythematosus; JA: Jaccoud's arthropathy; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; IQR: interquartile range.

of CXCL13 and tenosynovitis considering both groups altogether ($p=0.024$). Such an association was not observed in the presence of synovitis and erosion.

Considering the physical examination, there was no association between the presence of swollen or tender joints and elevated levels of CXCL13. On the other hand, a positive association between swollen joints and synovitis ($p=0.001$) or tenosynovitis (0.006) by US was found in the JA group. Also, in the same group, there was a positive association between painful joints and synovitis (0.008) but not with tenosynovitis (0.15).

Discussion

The ethiopathogenic mechanisms of JA in SLE have not yet been clarified. Effort has been made to determine factors that can contribute to its development, and the search for novel biomarkers capable of predicting inflammatory joint processes seems to be a reasonable approach.

The present study is the first of its kind to provide data on the CXCL13 serologic level in comparison with US evaluation of musculoskeletal involvement in a large population of SLE with or without JA. A positive correlation between the level of CXCL13 and SLEDAI score in the entire studied population suggested that the expression of this chemokine could be associated with disease activity. Other studies have also observed the association between CXCL13 level and disease activity in SLE, for example, with lupus nephritis (LN).^{31,32} Schiffer *et al.* demonstrated that serum levels of CXCL13 in SLE patients were higher than those observed in healthy controls. In patients with LN, the level of this chemokine was even higher compared to those without LN.¹⁹

The influence of immunomodulation on the serum level of CXCL13 in SLE as in other immunomediated disorders is not yet known. In our

study the treatment regimen did not differ between the groups and although the proportion of patients taking glucocorticoids was higher in the JA group, there was no difference in the mean dose of prednisone between the groups.

In our study, there was no association between higher levels of CXCL13 and arthritis. These findings are different from those obtained by Bugatti *et al.*, who studied a cohort of RA patients and found that this chemokine could be the potential serologic marker for severity in RA as it was associated with synovial inflammation, which was confirmed by clinical examination and US.²³ On the other hand, we observed an association of the presence of tenosynovitis in US findings with higher levels of CXCL13, suggesting that it could be a potential biomarker for detecting tendon inflammation in SLE patients.

In the present study, US findings were more frequent in the JA group, especially synovitis and tenosynovitis, in all evaluated joints. These data support our previous study based on magnetic resonance imaging (MRI) in JA, suggesting that persistent synovial and tendon inflammation might be one of the potential mechanisms for the development of deformities in JA.³³ It could be a contributory factor for the previously described predisposition for tendon rupture in those patients.¹⁴

We also found erosions in two patients with JA (six joints). Similarly, Gabba *et al.* also demonstrated the presence of erosions by US in one of their six patients with JA.³⁴ By contrast, in our MRI study of JA, 16 out of 300 examined joints (5.3%) had small areas of erosion in 10 out of the 20 studied patients. These results could be due to the different joint sites investigated in our previous cohort (some of these not included in this study) and the natural low sensitivity of the US method for erosions. Also, the different erosive damage in JA did not resemble the condition seen in rhus syndrome or RA as recently described by Piga *et al.*³⁵

In conclusion, the present study is one of the first to describe US findings in joints of SLE patients with JA and confirms that synovitis and tenosynovitis are very common in these patients. In addition, serum level of CXCL13 is associated with disease activity in SLE but does not seem to be a biomarker for arthritis (clinically or by US) in SLE patients.

Acknowledgments

M.S. and A.M.A. are currently receiving a scholarship from National Council of Technological and Scientific Development (CNPq), research grant no. 305614/2013-4.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was partially funded by CNPq (Research Grant no. 461086/2014-0, MCTI/CNPQ/Universal).



References

- Messuti L, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli G. Joint involvement in SLE: The controversy of RHUPUS. *Int Trends Immun* 2014; 2: 155–161.
- Labowitz R, Schumacher HR Jr. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1971; 74: 911–921.
- Manthorpe R. The man behind the syndrome. Sigismund Jaccoud. With his 23 d lecture he became part of medical history [article in Swedish]. *Lakartidningen* 1992; 89: 1585–1586.
- Santiago MB, Galvão V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: Analysis of clinical characteristics and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 37–44.
- Manthorpe R, Bendixen G, Schiøler H, Viderbaek A. Jaccoud's syndrome. A nosographic entity associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980; 7: 169–177.
- Martini A, Ravelli A, Viola S, Burgio RG. Systemic lupus erythematosus with Jaccoud's arthropathy mimicking juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1062–1064.
- Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: A clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 358–361.
- Szczepanski L, Targonska B, Piotrowski M. Deforming arthropathy and Jaccoud's syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 308–309.
- Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Gross WL. Jaccoud arthritis in systemic lupus erythematosus [article in German]. *Z Rheumatol* 2005; 64: 343–344.
- Kane D, Balint PV, Sturrock R, Grassi W. Musculoskeletal ultrasound—a state of the art review in rheumatology. Part 1: Current controversies and issues in the development of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 823–828.
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485–2487.
- Saketkoo LA, Quinet R. Revisiting Jaccoud arthropathy as an ultrasound diagnosed erosive arthropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 322–327.
- Delle Sedie A, Riente L, Bombardieri S. Limits and perspectives of ultrasound in the diagnosis and management of rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 125–131.
- Alves EM, Macieira JC, Borba E, Chiuchetta FA, Santiago MB. Spontaneous tendon rupture in systemic lupus erythematosus: Association with Jaccoud's arthropathy. *Lupus* 2010; 19: 247–254.
- Santiago MB. Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Jaccoud's arthropathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 715–725.
- Santiago MB, Dourado SM, Silva NO, et al. Valvular heart disease in systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy. *Rheumatol Int* 2011; 31: 49–52.
- Ribeiro DS, Santiago M. Imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: Not only hands but also knees and feet. *Rheumatol Int* 2012; 32: 567–568.
- Galvão V, Atta AM, Sousa Atta ML, et al. Profile of autoantibodies in Jaccoud's arthropathy. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 356–360.
- Schiffer L, Kämpers P, Davalos-Misslitz AM, et al. B-cell-attracting chemokine CXCL13 as a marker of disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3708–3712.
- Wong CK, Wong PT, Tam LS, Li EK, Chen DP, Lam CW. Elevated production of B cell chemokine CXCL13 is correlated with systemic lupus erythematosus disease activity. *J Clin Immunol* 2010; 30: 45–52.
- Schiffer L, Worthmann K, Haller H, Schiffer M. CXCL13 as a new biomarker of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis—from bench to bedside? *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 85–89.
- Zheng B, Ozen Z, Zhang X, et al. CXCL13 neutralization reduces the severity of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 620–626.
- Bugatti S, Manzo A, Benaglio F, et al. Serum levels of CXCL13 are associated with ultrasonographic synovitis and predict power Doppler persistence in early rheumatoid arthritis treated with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R34.
- Santiago MB. Jaccoud's arthropathy: Proper classification criteria and treatment are still needed. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2953–2954.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630–640.
- Naredo E, Bijlsma JW, Conaghan PG, et al. Recommendations for the content and conduct of European League Against Rheumatism (EULAR) musculoskeletal ultrasound courses. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1017–1022.
- Yoon HS, Kim KJ, Baek IW, et al. Ultrasonography is useful to detect subclinical synovitis in SLE patients without musculoskeletal involvement before symptoms appear. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 341–348.
- Wakefield RJ, D'Agostino MA, Iagnocco A, et al. The OMERACT Ultrasound Group: Status of current activities and research directions. *J Rheumatol* 2007; 34: 848–851.
- Zayat AS, Md Yusof MY, Wakefield RJ, Conaghan PG, Emery P, Vital EM. The role of ultrasound in assessing musculoskeletal symptoms of systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 485–494.

- 30 Ruano CA, Malheiro R, Oliveira JF, Pinheiro S, Vieira LS, Moraes-Fontes MF. Ultrasound detects subclinical joint inflammation in the hands and wrists of patients with systemic lupus erythematosus without musculoskeletal symptoms. *Lupus Sci Med* 2017; 4: e000184.
- 31 Worthmann K, Gueler F, von Vietinghoff S, *et al.* Pathogenetic role of glomerular CXCL13 expression in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 20–27.
- 32 Da Z, Li L, Zhu J, *et al.* CXCL13 promotes proliferation of mesangial cells by combination with CXCR5 in SLE. *J Immunol Res* 2016; 2016: 2063985.
- 33 Sá Ribeiro D, Galvão V, Luiz Fernandes J, de Araújo Neto C, D’Almeida F, Santiago M. Magnetic resonance imaging of Jaccoud’s arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 241–245.
- 34 Gabba A, Piga M, Vacca A, *et al.* Joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus: An ultrasound study of hands and wrists in 108 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2278–2285.
- 35 Piga M, Saba L, Gabba A, *et al.* Ultrasonographic assessment of bone erosions in the different subtypes of systemic lupus erythematosus arthritis: Comparison with computed tomography. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 222.

ANEXO C - Apresentação Oral no Congresso Europeu de Reumatologia (EULAR) 2017 e publicado posteriormente no Annals of The Rheumatic Diseases

Home / Archive / Volume 76, Issue Suppl 2

 Article Text	Article menu 
<p>Oral Presentations</p>	
<p>Imaging and treatment response in rheumatology PDF</p>	
<p>OP0290 Correlation of CXCL13 and ultrasonographic findings of jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus</p>	
<p>DS Ribeiro¹, C Lins¹, E Pimenta¹, V Galvão¹, W Santos¹, V Machicado^f, C Baleeiro¹, A Pedreira¹, AP Duque¹, G Rosa¹, A Atta², I Oliveira², M Santiago¹</p>	
<p>Author affiliations</p>	
<p>Abstract</p>	
<p>Background Joint involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the earliest manifestation of the disease (1). Only 2–5% of the cases develop a deforming and non-erosive type of arthritis, known as Jaccoud Arthropathy (JA). Until now, there is no serum autoantibodies marker for it (2). The chemokine CXC ligand 13 protein (CXCL13) is one of the most potent B-cell chemo attractants and is constitutively expressed in the B-cell follicles of secondary lymphoid organs (3). Its seric level has been associated to the degree of synovitis in patients with rheumatoid arthritis as studied by ultrasonography (US).</p>	
<p>Objectives To perform the first detailed US analysis of hands and wrists of SLE patients, with and without JA, and to correlate those findings with the levels of CXCL13, other clinical and laboratory features and disease activity</p>	
<p>Methods 64 patients with SLE were included, being 32 with JA and 32 without JA paired by age and disease duration. The definition of JA was based on clinical criteria recently described by Santiago (4). Patients and controls underwent a high-resolution US exam of wrists and hands. Synovial hypertrophy, tenosynovitis and erosions were evaluated according a semi-quantitative grading system according definitions provided by OMERACT (5). Serum concentrations of CXCL13 were quantified in both groups utilizing a</p>	

commercially available kit. Autoantibodies such as antinuclear antibody (ANA), anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB were also tested. US findings were correlated with seric levels of CXCL13, other serological parameters and SLEDAI score.

Results In the JA group, the mean age was 46.2 years and the mean duration of the disease was 17.3 years. Synovitis on US was found in 25 patients and tenosynovitis in 14. All of these findings were more frequent in SLE with JA, particularly tenosynovitis with difference statistically significant ($p=0.002$). In JA patients the median levels of CXCL13 was 23.21 pg/ml as compared to 11.48 pg/ml in SLE without JA group ($p=0.08$). There was an association between tenosynovitis and higher levels of CXCL13 in the JA group ($p=0.026$). Patients with active disease were more common in the JA group ($p=0.004$) and had increased serum levels of CXCL13 compared to patients with disease inactive ($p=0.008$).

Conclusions In conclusion, the present study is one of a few to describe US findings in SLE patients with JA and it confirms that synovitis and tenosynovitis are common features in the majority of these patients. In addition, CXCL13 may be regarded as a biomarker for tendon inflammation in JA.

References

- Messuti LZ, A. Joint Involvement in SLE: Controversy of RHUPUS. *INTERNATIONAL TRENDS IN IMMUNITY*. 2014;2(4):155–61.
- Galvao V, Atta AM, et al. Profile of autoantibodies in Jaccoud's arthropathy. *Joint Bone Spine*. 2009 Jul;76(4):356–60.
- Zheng B, Ozen Z, et al. CXCL13 neutralization reduces the severity of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):620–6.
- Santiago MB. Jaccoud's arthropathy: proper classification criteria and treatment are still needed. *Rheumatology intern*. 2013 Nov;33(11):2953–4.
- Wakefield RJ. The OMERACT Ultrasound Group: status of current activities and research directions. *The Journal of rheumatology*. 2007 Apr;34(4):848–51.

References

Disclosure of Interest None declared

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.2998>

Sonographic Findings of Hands and Wrists in Systemic Lupus Erythematosus Patients With Jaccoud Arthropathy

Carolina Freitas Lins, MD,* Daniel Lima de Sá Ribeiro, MD,* Willer Gonçalves Dourado Santos,* Genevieve Rosa, MD,* Viviane Machicado, MD,* Ana Luiza Pedreira, MD,* Emanuela Pimenta da Fonseca, MD,* Anna Paula Mota Duque Souza, MD,* Carla Baleeiro Rodrigues Silva,* Luana Grazielle dos Santos Ferreira,* Verena Galvão, PhD,* Isabela Silva de Oliveira, PhD,†
 Ajax Mercês Atta, PhD,‡ and Mittermayer Barreto Santiago, PhD*‡

Introduction: Jaccoud arthropathy (JA) is a deforming nonerosive arthropathy, characterized by the presence of “reversible” joint deformity. The study aims at describing the main musculoskeletal ultrasound (US) findings of a series of systemic lupus erythematosus (SLE) patients with JA.

Methods: Consecutive patients diagnosed as having JA and SLE were included in the study. All patients underwent a whole clinical evaluation and US of the hands and wrists. The US scan evaluated the presence of synovial hypertrophy, tenosynovitis, and bone erosions.

Results: Thirty-nine of 40 patients were female. The US examination was performed on 560 joints of the hands and wrists. At least 1 change was observed in the US examination of 20 patients (50.0%), but there was not a statistically significant association with disease activity ($P = 0.33$). Nineteen patients (47.5%) had synovial hypertrophy, 9 (22.5%) had tenosynovitis, and 7 (17.5%) had both. Isolated small bone erosions were identified in 2 patients (5.0%).

Conclusions: Ultrasound examination is a reliable and noninvasive imaging method for the evaluation of joint involvement in SLE. Half of the patients with JA have ultrasonographic signs of joint inflammation, and these abnormalities may be found even in the absence of disease activity.

Key Words: Jaccoud arthropathy, joint, musculoskeletal, systemic lupus erythematosus, ultrasound

(*J Clin Rheumatol* 2017;00: 00–00)

Jaccoud arthropathy (JA) is a deforming nonerosive arthropathy, primarily described in patients with rheumatic fever after recurrent episodes of arthritis. In addition, it has been described in many other rheumatic conditions, particularly in systemic lupus erythematosus (SLE) with a prevalence of approximately 5%.¹ Clinically, JA is characterized by the presence of “reversible” joint deformities; it mainly affects the hands but is also observed in feet, knees, and shoulder joints.² The most common deformities seen in JA include “swan neck,” ulnar deviation, “z”-thumb, and hallux valgus. It should be noted that, although the deformities in JA are “correctable,” they may cause functional limitations and affect the quality of life of the patients.¹

Characteristically, the plain radiographs of joints in patients with JA, even in the presence of deformities and subluxation, do not reveal erosions as those seen in patients with rheumatoid arthritis (RA). However, the more-refined imaging methods such as ultrasound (US) and magnetic resonance imaging (MRI) have illustrated erosions in the joints of these patients.³

Thus, the aim of this study was to describe the main musculoskeletal US findings in SLE patients with JA.

MATERIALS AND METHODS

Patients

This study included patients diagnosed as having SLE based on the American College of Rheumatology criteria⁴ and JA as defined by Santiago.⁵ All patients underwent a whole clinical evaluation including demographic data, disease duration, clinical manifestations, and disease activity. The disease activity was assessed by Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score,⁶ and the patients were arbitrarily considered as active when the SLEDAI score was greater than or equal to 6. However, visual assessment was excluded because ophthalmologic evaluation was not performed. Blood samples of all the patients were taken for laboratory tests. All patients signed an informed consent. The study was approved by the research ethics committee of our institution.

Hand and Wrist Ultrasound

Bilateral US examination of the hands and wrists of the patients 7 was carried out by 2 radiologists specialized in the musculoskeletal system with more than 10 years of experience, using Esaote MyLab 25Gold machine with a 14-MHz transducer, according to the European League Against Rheumatism guidelines for musculoskeletal US in rheumatology diseases.⁷ The radiologists were blinded to clinical findings, and they performed the US examination independently. Moreover, the agreement was assessed using the data in terms of presence or absence of US changes.

The images were obtained in the transverse and longitudinal planes of each point: wrist (dorsal side of radiocarpal and ulnocarpal joints), dorsal and volar sides of the second to fourth metacarpophalangeal (MCP) joints and proximal interphalangeal (PIP) joints, and flexor and extensor tendons from the second to fourth fingers on both hands. These anatomical sites were chosen because they are pathologically representative sites in accordance with previous studies on SLE patients.⁸

The present study evaluated the presence of synovial hypertrophy, tenosynovitis, and bone erosions in the patients. Synovial hypertrophy is defined as the presence of abnormal hypoechoic material (sometimes isoechoic or hyperechoic, comparable with subdermal fat) at the joint recess, which is also nondisplaceable

*Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; †Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia; and ‡SER da Bahia: Serviços Especializados em Reumatologia da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

M.B.S. and A.M.A. have received a scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Mittermayer Barreto Santiago, PhD, Serviços Especializados em Reumatologia da Bahia, Rua Conde Filho 117, Graça, Salvador, Bahia, Brazil CEP 40150-150. E-mail: mbsantiago2014@gmail.com.

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 1076-1608

DOI: 10.1097/RHU.0000000000000622

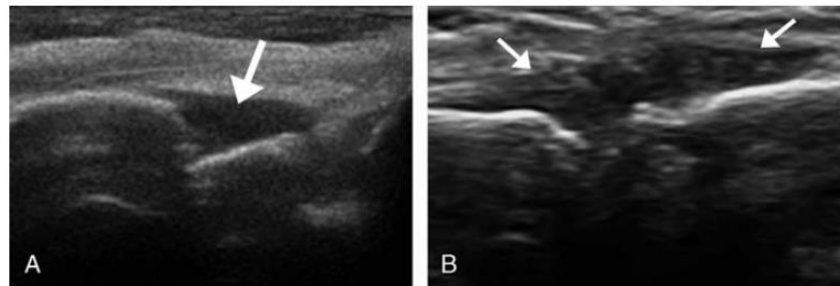


FIGURE 1. A, Ultrasonographic example of mild synovial hypertrophy in the third metacarpophalangeal joint (arrow). B, Ultrasonographic example of extensive synovial hypertrophy in the second MCP joint (arrows).

and poorly compressible, in accordance with the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials.⁹ Tenosynovitis is defined as thickened and hypoechoic tendon with or without synovial fluid in their sheath. In accordance with previous studies, a semi-quantitative scale from 0 to 3 was used to evaluate synovitis and tenosynovitis through gray-scale study.^{10–12} Thus, the degree of synovial hypertrophy was classified as follows: grade 0 = no synovial thickening, grade 1 = minimal synovial thickening (filling the angle between the periarticular bones, without crossing the line connecting tops of the bones), grade 2 = synovial thickening crossing the line connecting tops of the periarticular bones but without extension along the bone diaphysis, and grade 3 = synovial thickening crossing the line connecting tops of the periarticular bones with extension to at least 1 of the bone diaphyses (Fig. 1). The degree of tenosynovitis was also graded from 0 to 3: grade 0 = no signs of tenosynovitis (diameter of synovial tendon sheath ≤ 0.3 mm, on the maximal diameter detectable in transverse view); grade 1 = mild tenosynovitis (diameter of the synovial tendon sheath ≤ 2 mm, on the maximal diameter detectable in transverse view); grade 2 = moderate tenosynovitis (diameter of the synovial tendon sheath ≤ 4 mm, on the maximal diameter detectable in transverse view); and grade 3 = severe tenosynovitis (synovial sheath of the tendon diameter >4 mm, on the maximal diameter detectable in transverse view) (Fig. 2). Bone erosions are defined as greater than 2-mm defects in width and depth superficial cortical bone as identified in both the longitudinal and transversal planes (Fig. 3).⁹

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (version 20; SPSS Inc, Chicago, IL). Certain results were expressed as mean \pm SD. The χ^2 test was used to compare categorical variables. The interobserver agreement

was assessed by κ index. For all statistical tests, $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Clinical and Laboratory Findings

The study included 40 patients (39 female patients), which corresponded to approximately two-thirds of the SLE cases with JA presented at our institution. Our present SLE cohort is composed of 1090 patients. The most frequent joint deformities observed in the hands were “swan neck,” ulnar deviation, “z”-thumb, and hallux valgus. Thirteen patients (32.5%) had disease activity; that is, SLEDAI score was greater than or equal to 6. Demographic data, deformities of the hands, and the main clinical and laboratory findings of all the patients are shown in Table 1.

Ultrasound Findings

The US examination was performed on 560 joints of the hands and wrists and 480 tendons (including flexor and extensor of both hands). The interobserver analysis of radiocarpal synovial hypertrophy was approximately 0.4, with moderate concordance and statistical significance ($P = 0.025$). The other anatomic sites and variables analyzed did not reach statistical significance on radiologists' agreement.

A minimum of 1 US change was found in 20 patients (50.0%), but there was no statistically significant association between the presence of at least 1 US abnormality and disease activity ($P = 0.33$). From the entire cohort of this study, 19 patients (47.5%) had synovial hypertrophy, 9 (22.5%) had tenosynovitis, and 7 (17.5%) had both. Eighteen patients had mild synovial hypertrophy, 5 had moderate synovial hypertrophy, and only 1 patient showed extensive synovial hypertrophy.

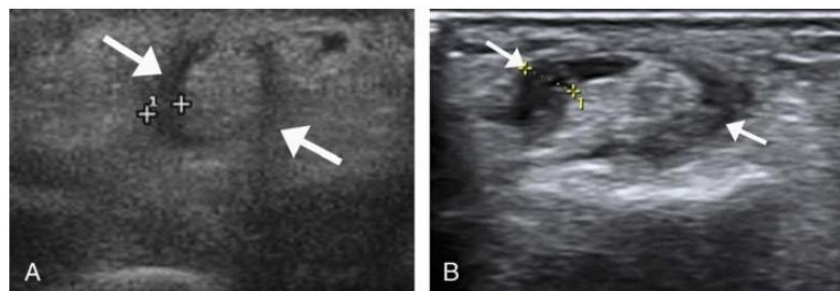


FIGURE 2. A, Ultrasonographic example of mild tenosynovitis at the third finger's flexor, in the transverse plane (arrows). B, Ultrasonographic example of moderate tenosynovitis at the second fingers' flexor, in the transverse plane (arrows).

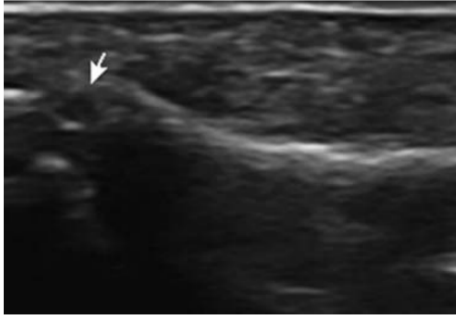


FIGURE 3. Ultrasonographic example of bone erosion in the third metacarpal bone, in the longitudinal plane (arrow).

Tenosynovitis of the flexor compartment was observed in 9 patients (22.5%) and extensor compartment in 3 patients (7.5%). Nine patients had mild and 2 patients had moderate tenosynovitis. Five isolated small bone erosions were identified in 2 patients (5.0%), which was located in the third MCP (3 erosions) and radiocarpal joints (2 erosions). Isolated wrist involvement (synovial hypertrophy) was detected in 11 patients (27.5%), whereas hand involvement alone was seen in 9 patients (22.5%), mainly in the third and fourth MCP joints. Seven patients (17.5%) showed the simultaneous involvement of both wrists and hands (Tables 2 and 3).

DISCUSSION

Joint involvement in SLE is commonly found in approximately 90% of the patients.¹³ In most of the cases, it is mild and intermittent, but approximately 5% of the cases develop a chronic and deforming arthropathy known as JA. This complication is characterized by deformities that are correctable by passive movement and have less morbidity than the fixed deformities seen in RA.¹

The US findings of joints in SLE patients are less studied. A systematic review reported that most studies demonstrated US to be a more efficient way of detecting musculoskeletal changes than physical examination.¹⁴ These findings were also confirmed by our group.¹⁵ However, only a few studies exist on US findings in patients diagnosed as having JA. Hence, to the best of our knowledge, the present study is the largest case series of patients diagnosed as having JA that were evaluated using US. Recently, we performed a study where a group of 32 SLE patients with JA (part of the 40 patients included in the present study) was compared with 32 SLE patients without JA matched by age and disease duration. In that study, considering the physical examination itself, there was a positive association between swollen and/or tender joints and synovitis or tenosynovitis by US in the JA group.¹⁶

Gabba et al.¹⁷ studied 108 cases of SLE using US examination and found that 6 patients had JA and 4 had US abnormalities; tendon involvement was seen in 3 patients, effusion in 2 (wrist, second and third MCP joints), and erosion in 1 patient (second MCP joint). Wright et al.¹⁸ studied 17 patients with SLE, and “some of them” were also diagnosed as having JA. As they had not specified the number of patients with JA, it was not possible to conclude from the US findings in those patients. Similarly, Dreyer et al.¹⁹ and Mosca et al.²⁰ also studied 2 and 10 patients diagnosed as having JA, respectively, and failed to describe the details of the US findings.

Buosi et al.²¹ evaluated 62 patients with SLE, among which 7 patients had JA, and 10 erosions were identified by the US examination, but they did not mention how many participants

TABLE 1. Clinical and Laboratory Findings^a of 40 SLE Patients With JA

Feature	n (%)
Age, mean ± SD, y	44 ± 12
Sex (female), n	39/40 (97.5)
Disease duration, mean ± SD, y	16.3 ± 7.4
Duration of arthritis, mean ± SD, y	16.3 ± 7.5
“Swan neck” deformity	40 (100)
Ulnar deviation	27 (67.5)
“Z”-thumb	20 (50)
Hallux valgus	7 (17.5)
SLEDAI >6	13 (32.5)
Malar rash	21 (52.5)
Photosensitivity	30 (75)
Discoid lesion	4 (10)
Oral ulcers	15 (37.5)
Leukopenia (<4000/μL)	23 (57.5)
Lymphopenia (<1500/μL)	15 (37.5)
Thrombocytopenia (<100,000/μL)	7 (17.5)
Autoimmune hemolytic anemia	12 (30)
Pericarditis	8 (20)
Pleural effusion	12 (30)
Lupus nephritis ^b	17 (42.5)
Psychosis	6 (15)
Seizures	8 (20)
Raynaud phenomenon	18 (45)
Venous thrombosis	3 (7.5)
ANA positive	40 (100)
Anti-dsDNA	36 (90)
Anti-SSA/Ro	15 (37.5)
Anti-SSB/La	6 (15)
Anti-Sm	13 (32.5)
Anti-RNP	15 (37.5)
Immunoglobulin G anticardiolipin	4 (10)
Immunoglobulin M anticardiolipin	3 (7.5)

^aExcept for SLEDAI, findings refer to present or past.

^bLupus nephritis = creatinine greater than reference range and/or proteinuria greater than 1 g/24 h.

ANA indicates antinuclear antibody.

TABLE 2. Ultrasound Findings of the Hands and Wrists of 40 Lupus Patients With JA

Findings	n (%)
Synovial hypertrophy	19 (47.5)
Tenosynovitis	9 (22.5)
Bone erosions	2 (5.0)
Isolated wrist involvement (synovial hypertrophy)	11 (27.5)
Hand involvement alone	9 (22.5)
Hand and wrist involvement at the same time	7 (17.5)
At least 1 US alteration	20 (50.0)

n Indicates number of patients.

TABLE 3. Distribution of Analyzed Joints and Their Sonographic Features

Joint	Ultrasonography Exam		
	Synovitis, n (%)	Tenosynovitis, n (%)	Bone Erosions, n (%)
PIP (n = 240)	12 (5.0)	77 (32.1)	1 (0.4)
MCP (n = 240)	76 (31.6)	77 (32.1)	6 (2.5)
Wrist (n = 80)	23 (28.7)	30 (37.5)	0 (0)
Total (n = 560)	111 (19.8)	42 (4.7)	7 (1.2)

n Indicates number of joints; PIP, proximal interphalangeal.

had these findings. This figure seems to be overestimated as compared with our series and can be interpreted as a selection bias probably due to the inclusion of the most aggressive cases with longstanding deformities. In a recent report,²² 1 patient with SLE underwent an US examination of wrists and hands only because she had JA in her hands and positive C-reactive protein and high erythrocyte sedimentation in the absence of joint pain or swelling. The examination revealed synovial hypertrophy in the radiocarpal joints and bilateral tenosynovitis in the carpal flexor, demonstrating the subclinical nature of disease in some patients. Furthermore, a recent systematic review mentioned the poor understanding of the formation and evolution of bone erosion in SLE patients, especially those with JA.²³ Of note, power Doppler associated with the B-mode analysis of joints was not used in the present study. Indeed, the cited systematic review observed that power Doppler has unknown significance as a marker of disease activity in SLE, because of the lack of standardization of its criteria of evaluation.²³

There are only 2 studies that report detailed imaging findings by MRI in patients with JA. Ostendorf et al.²⁴ studied both hands of 14 patients with SLE, in which only 4 were diagnosed as having JA, as defined by Spronk et al.²⁵ They found edematous tenosynovitis and capsular swelling in all of them and subchondral cysts in only 2 of 4 patients. Another recent publication presented 20 patients with SLE and JA (19 females and 1 male) who were examined using MRI.²⁶ It reported some degree of synovitis in 202 (67.3%) and small areas of erosion in 16 (5.3%) of 300 examined joints. Tenosynovitis was detected in 77 (38.5%) of 200 compartment tendons evaluated. Twelve of 40 patients of the present series have participated in the MRI study, but as the time frame between these 2 studies was more than 4 years, the comparison of the prevalence of the findings is not reliable. On the other hand, there was the agreement between the 2 methods regarding the percentage of bone erosions. Thus, this suggests that US examination is a reliable, cheaper, and noninvasive imaging method for the evaluation of joint involvement in SLE patients with or without JA.

Half of the patients with JA had ultrasonographic signs of joint inflammation, but these findings were not necessarily associated with the presence of systemic disease activity. It may suggest that the deformities in JA can occur progressively secondary to a subclinical joint inflammation in patients with the disease apparently under control. This phenomenon has also been observed in JA secondary to rheumatic fever.²⁷

REFERENCES

- Santiago MB, Galvao V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. *Medicine*. 2008;87:37–44.
- Ribeiro DS, Santiago M. Imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: not only hands but also knees and feet. *Rheumatol Int*. 2012;32:567–568.
- Saketkoo LA, Quinet R. Revisiting Jaccoud arthropathy as an ultrasound diagnosed erosive arthropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:322–327.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
- Santiago MB. Jaccoud's arthropathy: proper classification criteria and treatment are still needed. *Rheumatol Int*. 2013;33:2953–2954.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630–640.
- Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:641–649.
- Yoon HS, Kim KJ, Baek IW, et al. Ultrasonography is useful to detect subclinical synovitis in SLE patients without musculoskeletal involvement before symptoms appear. *Clin Rheumatol*. 2014;33:341–348.
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485–2487.
- Delle Sedie A, Riente L, Bombardieri S. Limits and perspectives of ultrasound in the diagnosis and management of rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2008;18:125–131.
- Filer A, de Pablo P, Allen G, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:500–507.
- Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:955–962.
- Messuti LZ, A, Gremese E, Ferraccioli G. Joint involvement in SLE: the controversy of RHUPUS. *Int Trends Immunity*. 2014;2:155–161.
- Lins CF, Santiago MB. Ultrasound evaluation of joints in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Eur Radiol*. 2015;25:2688–2692.
- Lins CF, Lima de Sa Ribeiro D, Dourado Santos WG, et al. Ultrasound findings on hands and wrists of patients with systemic lupus erythematosus: relationship with physical examination [published online ahead of print September 5, 2017]. *Ultrasound Med Biol*. 2017.
- DS Ribeiro CL, Pimenta E, Galvão V, et al. OP0290 Correlation of CXCL13 and ultrasonographic findings of Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(suppl 2).
- Gabba A, Piga M, Vacca A, et al. Joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus: an ultrasound study of hands and wrists in 108 patients. *Rheumatology*. 2012;51:2278–2285.
- Wright S, Filippucci E, Grassi W, et al. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus*. 2006;15:501–506.
- Dreyer L, Jacobsen S, Juul L, et al. Ultrasonographic abnormalities and inter-reader reliability in Danish patients with systemic lupus erythematosus—a comparison with clinical examination of wrist and metacarpophalangeal joints. *Lupus*. 2015;24:712–719.
- Mosca M, Tani C, Carli L, et al. The role of imaging in the evaluation of joint involvement in 102 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2015;14:10–15.

21. Buosi ALP, Natour J, Machado FS, et al. Hand ultrasound: Comparative study between “no rhupe” lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2014;24:599–605.
22. Feced Olmos CM, Ivorra Cortes J, Negueroles Albuixech R, et al. Usefulness of ultrasound in Jaccoud's arthropathy. A case report. *Reumatol Clin*. 2015;11:127–129.
23. Zayat AS, Md Yusof MY, Wakefield RJ, et al. The role of ultrasound in assessing musculoskeletal symptoms of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2016;55:485–494.
24. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, et al. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2003;48:157–165.
25. Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis*. 1992;51:358–361.
26. Sa Ribeiro D, Galvao V, Luiz Fernandes J, et al. Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2010;77:241–245.
27. Levin EB. Jaccoud's arthritis. Post-rheumatic fever complication—not rheumatoid arthritis. *Calif Med*. 1970;112:19–22.

ANEXO E – Artigo Publicado - Primary Deforming and Reversible Arthropathy A Variant of Jaccoud Arthropathy? Publicado na Journal of Clinical Rheumatology • Volume 21, Number 8, December 2015

LETTER TO THE EDITOR

Primary Deforming
and Reversible Arthropathy
A Variant of
Jaccoud Arthropathy?

To the Editor:

Jaccoud arthropathy (JA) is a deforming and nonerosive form of arthritis initially described in rheumatic fever (RF) but later on observed in systemic lupus erythematosus (SLE), other connective tissue diseases, infections, and neoplasias. The joint deformities in JA are most frequently seen in the hands as ulnar deviation, swan neck, “z” thumb, and “boutonniere,” but other joints such as the feet, knees, and shoulders can also be involved.¹ Different from the fixed deformities seen in rheumatoid arthritis (RA), in JA, the deformities are at least initially “reversible.”

The mechanisms responsible for the development of JA are not known yet, but the soft tissue abnormalities are the main feature with laxity of ligaments and joint capsule and secondary deviation of the tendon from its axis. Although there is some degree of synovitis, it is not as aggressive as it is in RA. Tenosynovitis is a common finding on magnetic resonance imaging (MRI) of patients with JA.²

Herein we describe 2 cases of JA not associated to any inflammatory systemic disorder.

CASE PRESENTATION

Patient 1. A healthy 28-year-old woman came to our outpatient clinic because she noted progressive painless deformities in her hands, but she could not specify when it started. She denied any joint symptoms, cutaneous rash, history of tonsillitis, or

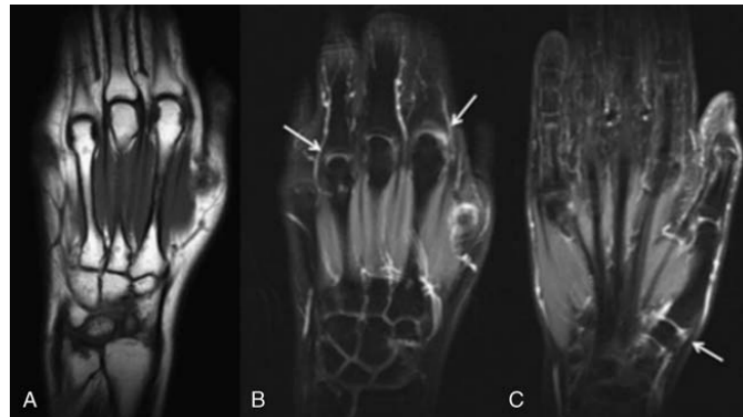


FIGURE 2. Patient 1: magnetic resonance imaging of the left hand: coronal T1-weighted spin-echo image shows no signs of bone erosion (A). Coronal fat-suppressed gadolinium-enhanced T1-weighted spin-echo images demonstrate signs of mild synovitis (arrows), more evident in the second and fourth metacarpophalangeal joints and in the carpometacarpal of the first finger. Flexor tendon sheaths do not show signs of synovial proliferation (B, C).

any other relevant clinical manifestation. Family history was unremarkable. Physical examination revealed that she had good general and nutritional health, no fever, and normal blood pressure. The only physical abnormality was the presence of “reversible” finger deformities type “boutonniere” and a subluxation of the carpometacarpal joint of the first finger bilaterally (Fig. 1). She had no hypermobile joints or hyperelastic skin. A large panel of laboratory tests was absolutely normal, including white blood cell count, hemoglobin, renal and liver function profile, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein. Serological tests such as rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide; antinuclear antibodies; and anti-dsDNA, anti-SSA/Ro,

anti-SSB/La, and anti-Sm and anti-HIV antibodies were all negative. Because rheumatic valvular heart disease is not rare in Brazil, an echocardiogram was performed, but this did not reveal any abnormality. Plain radiograph of the hands was normal, but MRI of the left hand revealed a mild synovitis mainly in metacarpophalangeal joints and carpometacarpal of the first finger (Fig. 2). There was no bone erosion. After 4 years from the initial clinical evaluation, the patient remains with the deformities, but she has not so far developed any diagnosable diffuse connective tissue disease.

Patient 2. A 34-year-old woman had a long history of intermittent arthralgia in her hands with no signs of articular inflammation. She described that some other members of her family had similar complaining. On examination, there were reversible deformities type “boutonniere” and “swan neck” in her fingers and clinical findings suggestive of hypermobile joints in her knees and elbows (Fig. 3) scoring 8 in the Beighton scale.³ The rest of the physical examination was normal. Laboratory workup was entirely normal including acute phase proteins (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein); antineutrophil cytoplasmic antibodies; antinuclear antibodies; anti-cyclic citrullinated peptide, anti-dsDNA, anti-SSA/Ro, and anti-Sm antibodies; rheumatoid factor; and HLA-B27 typing. Anti-HIV antibodies were

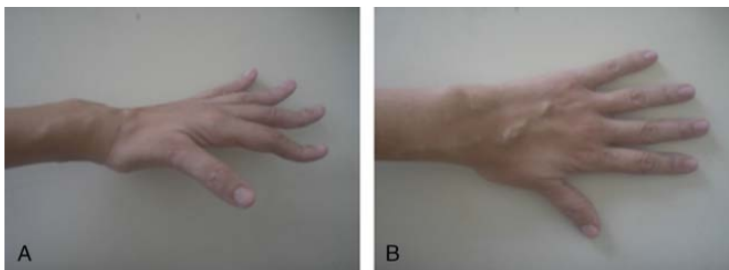


FIGURE 1. Patient 1: left hand showing semiflexion of proximal interphalangeal joints, hyperextension of distal interphalangeal joints, and subluxation of the carpometacarpal joint of the first finger (A). “Reversibility” of the hand deformities (B). Color online-figures are available at <http://www.jclinrheum.com>.



FIGURE 3. Patient 2: classic reversible “boutonniere” and “swan neck” deformities (A and B). Hypermobile knees (C) and elbows (D). Color online-figures are available at <http://www.jclinrheum.com>.

absent. Magnetic resonance imaging of the hands revealed tenosynovitis in 2-, 3-, and 4-degree flexor tendons with no bone erosions.

DISCUSSION

These 2 cases illustrate what we can name as “primary” variant of JA because conditions that could lead to JA such as SLE, RF, Sjögren syndrome, and HIV infection were all ruled out. The presence of JA in the absence of clear articular signs of inflammation is sometimes seen in cases of RF.⁴ It also occurs in cases of JA secondary to chronic pulmonary disease⁵ as well as in KID (keratitis, ichthyosis, deafness) syndrome,⁶ conditions without evidence of arthritis. Likewise, a 19-year-old young man with noninflammatory hand deformities who was misdiagnosed as having RA has also been previously described as “idiopathic” type of JA.⁷ However, no information was provided regarding the MRI findings.

There are some reports on hypermobility joints in JA secondary to SLE⁸ or RF,⁹ but it is not known if hypermobility is a primary process or secondary to laxity of the inflamed soft tissues. On the other hand, there is only 1 report in the literature of JA in a man with benign joint

hypermobility syndrome.¹⁰ Thus, our patient is the second case described in the literature.

Probably, the primary form of JA has been underdiagnosed. Because of the almost symptomless nature of this condition, the patient or his/her physician may interpret it as a variation of the normal. When such deformities occur in elderly population, it has been named as a senescent form of JA.¹¹ On the other hand, particularly when the deformities are extreme, a wrong diagnosis can be established, and unnecessary treatment initiated.

Mittermayer B. Santiago
SER (Serviços Especializados em Reumatologia) da Bahia and Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública Bahia, Brazil
Mbsantiago2014@gmail.com

Alessandra de Sousa Braz
Eutilia Andrade M. Freire

Germana Ribeiro A. C. de Lucena
Bruna Laiza F. Almeida
Serviço de Reumatologia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) Brazil, João Pessoa Paraíba, Brazil

Daniel Sá Ribeiro
Hospital Santa Izabel
Salvador
Bahia, Brazil

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENT

M.S. receives a scholarship from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERENCES

1. Santiago MB. Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Jaccoud's arthropathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:715–725.
2. Sa Ribeiro D, Galvao V, Luiz Fernandes J, et al. Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine.* 2010;77:241–245.
3. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis.* 1973;32:413–418.
4. Levin EB. Jaccoud's arthritis. Post-rheumatic fever complication—not rheumatoid arthritis. *Calif Med.* 1970;112:19–22.
5. Panichewa S, Chitrabamrung S, Vatanasuk M. Hand deformities in a patient with chronic lung disease; Jaccoud's arthropathy. *Clin Rheumatol.* 1983;2:65–69.
6. Leventhal LJ, Straka PC, Schumacher HR Jr. Jaccoud arthropathy and acroosteolysis in KID syndrome. *J Rheumatol.* 1989;16:1274–1277.
7. Sivas F, Pekin Y, Ozoran K. Idiopathic Jaccoud's arthropathy. *APLAR J Rheumatol.* 2005;8:60–62.
8. Liote F, Fitzcharles MA, Osterland CK. Jaccoud's arthropathy and hypermobility syndrome in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1987;5:186–187.
9. Meyers OL, Chalmers IM. Jaccoud's arthropathy: report of seven cases. *S Afr Med J.* 1977;51:753–757.
10. Whittaker R, Griffiths H. Jaccoud's arthropathy and hypermobility syndrome. *J Rheumatol.* 1993;20:1636.
11. Arlet JB, Pouchot J. The senescent form of Jaccoud arthropathy. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15:151.

ANEXO F - POSTER NO CONGRESSO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA 2016

CBR16
XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA
13 A 15 DE OUTUBRO EXPO UNIMED CURITIBA - PR


EBRAUS
ENCONTRO BRASILEIRO
DE ULTRASSONOGRAFIA


CERTIFICADO


Certificamos a participação de


CAROLINA FREITAS LINS; DANIEL LIMA DE SA RIBEIRO; WILLER GONÇALVES DOURADO SANTOS; CARLA BALEEIRO RODRIGUES SILVA; ANNA PAULA MOTA DUQUE SOUSA; ANA LUISA SOUZA PEDREIRA; MARCOS ANTONIO ALMEIDA MATOS; MITTERMAYER BARRETO SANTIAGO

autores do trabalho com o título **ASSOCIAÇÃO ENTRE ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS E DE EXAME FÍSICO NAS MÃOS E PUNHOS DE PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO** na categoria MUSCULOESQUELÉTICO no XIV Congresso Brasileiro de Radiologia, realizado de 13 a 15 de outubro de 2016, no Centro de Convenções ExpoUnimed, em Curitiba/PR.


Dr. Manoel de Souza Rocha
Diretor Científico do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem


Dr. Antonio Carlos Matteoni de Athayde
Presidente do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem





CBR
Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem



CBR 15
XLIV CONGRESSO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA

8 a 10 de outubro
Centro de Convenções SulAmérica
Rio de Janeiro - RJ

CERTIFICADO

Certificamos a participação de

**CAROLINA FREITAS LINS; DANIEL LIMA DE SA RIBEIRO; EMANUELA PIMENTA DA FONSECA;
VERENA LOUREIRO GALVÃO; ANNA PAULA MOTA DUQUE SOUSA; PRISCILA RIBEIRO DA HORA;
WILLER GONÇALVES DOURADO SANTOS; MITTERMAYER BARRETO SANTIAGO**

autores do trabalho com o título **ARTROPATIA DE JACCOUD EM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: ACHADOS ULTRASSONOGRAFICOS EM MÃOS E PUNHOS** na categoria **ULTRASSONOGRAFIA GERAL** no **XLIV Congresso Brasileiro de Radiologia**, realizado de 08 a 10 de outubro de 2015, no Centro de Convenções Sulamérica, no Rio de Janeiro/RJ.

Dr. Manoel de Souza Rocha
Dr. Manoel de Souza Rocha
Diretor Científico do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem

Dr. Antonio Carlos Matteoni de Athayde
Dr. Antonio Carlos Matteoni de Athayde
Presidente do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem

Apoio 

Realização 

ANEXO H – Artigo Publicado - Magnetic Resonance Imaging of Jaccoud Arthropathy in Systemic Lupus Erythematosus, Publicado na Bone Joint Spine, 77 (2010) 241–245

Joint Bone Spine 77 (2010) 241–245



Available online at
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Original article

Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus[☆]

Daniel Sá Ribeiro^{a,c}, Verena Galvão^b, João Luiz Fernandes^a, César de Araújo Neto^a,
 Fernando D'Almeida^a, Mittermayer Santiago^{c,*,d}

^a Clínica Image Memorial, Salvador, Brazil

^b Universidade Católica de Salvador (UCSAL), Salvador, Brazil

^c Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, Brazil

^d Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Izabel, Praça Almeida Couto, 500, Nazaré, Salvador, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 6 October 2009

Available online 30 March 2010

Keywords:

Jaccoud's arthropathy
 Systemic lupus erythematosus
 Magnetic resonance imaging

ABSTRACT

Objective: To perform a detailed magnetic resonance imaging (MRI) analysis of the hands of patients with Jaccoud's arthropathy (JA) secondary to systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: The hand with more expressive deformities compatible with JA from a group of SLE patients was examined by 1.5-T MRI. The protocol included coronal, sagittal, and axial turbo-spin-echo images before and after the administration of contrast medium. The presence of synovitis, edema, erosion, cysts, and tenosynovitis in the carpometacarpal, metacarpophalangeal, and proximal interphalangeal joints were scored based on a modified Outcome Measures in Rheumatology recommendations.

Results: Twenty SLE patients, (19 women and one man) with median age of 44.7 years (range: 20–76 years), median disease duration of 14.7 years (range: 5–26 years), and median arthritis duration of 13.7 years (range: 4–26 years) were studied. Of the 300 joints evaluated, 202 (67.3%) had some degree of synovitis. Sixteen out of 300 examined joints (5.3%) small areas of erosion were seen in 10 out of the 20 patients (50%). Subchondral bone edema was found in eight out of the 20 (40%) patients or a total of 18 joints (6%). A total of 200 compartments tendons were evaluated, and changes were found in 77 (38.5%) of them. In four out of the 20 patients, the MRI revealed bone cysts.

Conclusions: The MRI seems to be a non-invasive diagnostic tool in patients with JA secondary to SLE, and may contribute to understanding the mechanism involved in the development of this deformity.

© 2010 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

The arthropathy deforming, but not erosive, seen initially in patients with rheumatic fever (RF) with frequent episodes of arthritis has been known in medical literature as "Jaccoud's arthropathy" (JA), from the classical description of Jaccoud in 1869 [1,2]. Although initially described in RF [3], this complication has been described in many other conditions [4], particularly systemic lupus erythematosus (SLE) [5]. In the latter illness, JA has been observed to have a prevalence of around 5% [6].

JA is described as a non-erosive deformity with subluxations, usually of the metacarpophalangeal (MCP) joints, ulnar deviation along with swan-neck, and "Z" thumb deformities, which are reducible by the physician or the patient. Although mainly affecting the hands, it has also been observed in other joints, such as feet [7], knee [8,9], and shoulder [10]. It has been regarded as a consequence

of chronic inflammation causing peri-articular swelling and fibrosis with ligament laxity combined with muscle imbalance, rather than the destructive effect of synovitis as in rheumatoid arthritis (RA).

In recent years, magnetic resonance imaging (MRI) has been accepted as an excellent technique for three-dimensional imaging of joint pathology and soft tissue in rheumatic diseases [11–18], having a clear advantage over the other imaging modalities, such as conventional radiography. Although there have been many studies showing the benefits of the MRI in the evaluation of RA, little has been described in SLE arthropathy. The purpose of this study was to perform a detailed MRI analysis of changes in the joints of the hands in patients with JA secondary to SLE.

2. Methods

2.1. Population

Patients diagnosed with SLE based on the American College of Rheumatology criteria [19] and JA who attended the Rheumatology

[☆] This article is part of Daniel Sá Ribeiro MSc thesis to be presented at EBMSP.

* Corresponding author.

E-mail address: mitter@svn.com.br (M. Santiago).

Service of Hospital Santa Izabel in Salvador, Brazil, were included in the present study. The definition of JA was based on the clinical criteria (reversible joint deformities), and on the absence of bone erosion in conventional postero-anterior radiograph, according to the criteria proposed by Kahn [20]. The clinical features of these patients have been published earlier [21].

All invited patients agreed to participate in the study. These patients were referred to the Image Memorial Diagnostic Center and the hand that was affected more was submitted to MRI. The study was approved by the Ethics Research Committee of our institution, and informed consent was obtained from every patient prior to enrolment in the study.

2.2. MRI protocol

The MRI was performed with a 1.5-T whole-body scanner (Siemens Magnetom; Symphony; Erlangen, Germany) with patients in prone position, arm semi-flexed above the head, with the hand positioned in the center of the coil. The hand was fixed within a flexible surface coil (CP flex small or large). In all the patients, the imaging MRI protocol included: coronal T1-weighted Spin-Echo (SE) sequences (repetition time [TR]/echo time [TE] 776/11 ms, slice thickness 3 mm, field of view [FOV] 20 cm, matrix size 320 × 320 pixels, acquisition time 2 min, 6 s), coronal T2 fat-suppressed weighted TSE sequences (TR/TE 3140/61 msec, slice thickness 3 mm, FOV 20 cm, matrix size 256 × 256 pixels, acquisition time 3 min, 32 s), sagittal T2 fat-suppressed weighted TSE sequences (TR/TE 3840/60 msec, slice thickness 3 mm, FOV 22 cm, matrix size 320 × 320 pixels, acquisition time 2 min, 47 s), axial T2-weighted TSE sequences (TR/TE 3750/50 ms, slice thickness 3 mm, FOV 16 cm, matrix size 256 × 256 pixels, acquisition time 3 min, 50 s). Coronal T1-weighted fat-suppressed SE sequences (TR/TE 756/11, slice thickness 3 mm, FOV 20 cm, matrix size 320 × 320, acquisition time 4 min, 5 s) were obtained before and immediately after intravenous bolus injection of 0.1 mmol per kilogram of body weight of gadopentate dimeglumine (Dotarem, Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France). Axial T1-weighted fat-suppressed SE sequences (TR/TE 635/13, slice thickness 3 mm, FOV 16 cm, matrix size 320 × 320, acquisition time 3 min, 46 s) were also acquired after administration of Gd-DTPA.

All the sequences were obtained in three orthogonal planes. Coronal images were obtained parallel to the great axis of the metacarpals. Transverse images were obtained perpendicular to the great axis of the metacarpals. The metacarpals and phalanges were included in the field of view, and the carpometacarpal (CM) were tried to be included too. Gadolinium injection was not given in the presence of significant renal dysfunction.

2.3. Analysis of MRI

Two well-trained musculoskeletal radiologists (DSR and JLF) analyzed all the images separately. Discrepancies in findings were resolved in a subsequent joint review session and a consensus was reached. The images were scored based on a modified OMERACT-MRI scoring system [22–25].

2.3.1. Scoring of synovitis

Synovitis was evaluated by gadolinium enhancement of the synovial compartment on fat-suppressed gadolinium-enhanced T1-weighted TSE MR images. A total of 15 sites in each hand: the proximal interphalangeal (PIP), MCP and CM joints were evaluated together as a single measure of synovitis on a 4-point scale from 0–3, being: 0 (none), 1 (mild: greater than one third maximal potential joint distention), 2 (moderate: greater than or equal to two-thirds maximal potential joint distention), and 3

(severe: greater than two-thirds maximal potential joint distention).

2.3.2. Scoring of bone lesions: cysts, edema, and bone erosion

Edema and bone erosion were also evaluated in the cited joints using a 5-point scale from 0–4 based on the number of affected quadrants in each side of the joint: 0 (normal, no erosion), 1 (one quadrant affected), 2 (two quadrants affected), 3 (three quadrants affected), and 4 (all quadrants affected).

Erosions were defined as sharply margined areas of trabecular bone loss with cortical break that were hypo-intense on T1-weighted images and hyperintense on T2-weighted images, and showed enhancement. Bone edema was observed as an ill-defined area of high signal intensity on T2-weighted fat-suppressed MR images. Bone erosion was distinguished from marrow edema principally on the basis of margin sharpness. Erosions were considered to have sharp, well-defined margins, and edema had ill-defined margins. Bone edema may occur alone or surround erosion or a cyst.

Cysts were defined as a non-destructive lesion with fluid-equivalent signal and without either enhancement or contact with the bone surface. A cyst was scored semi-quantitatively in a 0–2 scale: 0 (no cyst), 1 (less than or equal to two cysts) and 2 (greater than two cysts).

2.3.3. Scoring of tenosynovitis

Fat-suppressed gadolinium-enhanced T1-weighted TSE MR images were used to assess tenosynovitis, which was considered present when enhancement was observed in the tendon sheath using the axial and coronal planes of a post-gadolinium study. A global score of 0–3 was assigned to tendon sheath enhancement. Grading was as follows: Grade 0 indicated no tendon sheath enhancement; Grade 1, tendon sheath enhancement without tendon sheath thickening; Grade 2, tendon sheath enhancement with moderate tendon sheath thickening; and Grade 3, tendon sheath enhancement with marked tendon sheath thickening. Ten tendon groups were scored (flexor and extensor groups of each finger).

3. Results

Twenty patients (19 women and one man; median age 44.7 years; range 20–76 years) with different disease duration (median 14.7 years; range 5–26 years) and arthritis duration (median 13.7 years; range 4–26 years) with JA were included in the study.

A total of 300 joints were studied. In one patient, the contrast was not used because of history of renal failure and dialysis therapy. In two patients, the CM joints could not be assessed because of the asymmetry between the size of the coil used and the size of the hand.

One particular patient had clinical signs and image of osteomyelitis in an isolated joint (PIP of the right fifth finger). Such a patient had been earlier submitted to a prolonged course of antibiotics for *Staphylococcus* osteomyelitis in both femurs.

3.1. Synovitis

Synovitis was present in all 20 patients. Of the 300 joints evaluated, 202 (67.3%) had some degree of synovitis. In 57.3% of the cases, it was estimated as mild (Grade 1), in 9%, estimated as Grade 2. It was characterized as severe (Grade 3) only in two patients (1% of the total joints). One of these two patients showed signs of osteomyelitis in an isolated joint mentioned earlier. Synovitis was absent in 21.3% of joints.

There was a clear predominance of synovitis in proximal PIP and MCP joints. The CM joints were affected in only 11.6% of the cases. However, the evaluation of these latter joints was limited in some

cases due to the inequality between the dimensions of a few hands and the dimension of the coil.

3.2. Bone erosion and bone edema

A total of 16 (5.3%) areas of erosion were seen in 10 out of the 20 patients (50%). In two of the joints (0.6%), defined as Grade 2 (two quadrants involved) and the rest (4.7%) defined as Grade 1 (one quadrant involved). These erosions were located mainly in MCP joints, particularly of the middle finger. All of these 10 patients had between 12 and 26 years of disease. On the other hand, eight of the remaining without these findings also have at least 10 years of disease, and only two had 4 years.

Subchondral bone edema was found in eight (40%) out of the 20 patients in a total of 18 joints (6% of total). One of them were defined as Grade 1 (affecting one quadrant of joint). Ten of them were defined as Grade 2 (affecting two quadrants), three as Grade 3 (three quadrants), and four as Grade 4. Eleven of these 18 joints were from three patients. MCP joints were involved in seven of the 18 joints and PIP in 10. The patient with signs of osteomyelitis in the PIP of the fifth finger showed erosion defined as Grade 2, and edema defined as Grade 4 in that joint.

3.3. Cysts and tenosynovitis

In four out of the 20 patients, MRI revealed bone cysts. A total of six (2%) joints were involved, and in all were defined as Grade 1 (less than or equal to two cysts).

Tenosynovitis was found in 19 (95%) out of the 20 patients evaluated. One patient, although contrast was not injected, showed signs of thickening of the tendon sheath in T2-weighted sequences fat-suppressed.

A total of 200 compartment tendons were evaluated (flexor and extensor compartment of each finger). Changes were found in 77 (38.5%) of them. Tenosynovitis was absent in 61.5% of the compartments, defined as Grade 1 in 29%, Grade 2 in 7%, and Grade 3 in 2.5%, respectively.

The changes were, with one exception, exclusively in the flexor tendons. The flexor tendons of the second, third, and fourth fingers were the most commonly affected.

Of note, swan-neck deformity and ulnar deviation of the fingers were related to synovitis and flexor tenosynovitis in more than 60% of the patients.

4. Discussion

Articular and peri-articular alterations are the most common symptoms present in SLE, and 90% of patients with SLE will experience articular symptoms at some point in the course of the illness [26]. Bywaters was the first to point out the similarity between the deforming arthropathy of SLE and that originally described in 1869 by Jaccoud for recurrent RF, reporting a prevalence of 5% [27]. The relationship between arthritis and SLE was established as a diagnostic feature of this pathology only in 1950, with the publication of the study by Daugherty and Baggenstoss [28].

No laboratory markers have been clearly associated with the development of this deforming arthropathy. Indeed, in a recent study, we did not observe any difference in laboratory features comparing SLE patients with or without JA regarding the presence of different auto-antibodies [29].

Although joint involvement in SLE is described in some studies as non-erosive arthritis, Reilly et al. [30] identified erosive disease in at least 28% of their SLE patients. Moreover, Esdaile et al. [31] reported that about 34% of their patients with SLE and JA had cystic lesions at metacarpal heads. As early as 1975, Bywaters described the formation of "hooks" and cysts of the metacarpal

heads in later stages of JA, which was interpreted as being the result of the remodeling of bones to accommodate altered stress. van Vugt et al. identified erosive arthropathy of the hands [32] in three patients (1%), similar to the 1–2% reported by Dubois [33]. Whether these patients represent a subset of SLE arthritis or the true coexistence with RA – commonly known as "rhumus" – has not been defined.

Ostendorf et al. [34] used MRI to evaluate both hands of 14 patients with SLE and varied arthritis severity and duration. They found active synovitis in 64%, tenosynovitis in 71%, and bone erosion in 57%. Only four of those patients had JA as classified by the index recommended by Spronk et al. [35]. These four patients had longer disease duration when compared with those without JA and also have few erosions as seen in the present study. Our findings, similarly to those described by Ostendorf et al., confirm that tenosynovitis (observed in 95% of the patients), particularly in the flexor compartment, is a primary aspect of deforming arthropathy.

Our study is the first to describe MRI hand findings in a large series of SLE patients with well-defined JA. Although erosions were demonstrated in only 16 (5.3%) of the total joints evaluated, they were present in 10/20 (50%) patients included in the study. It must be emphasized that all 20 patients had normal plain X-ray of the hands as an inclusion criterion for this study and may suggest that with the utilization of newer image techniques such as RMI the definition of JA based on X-ray must be revised. Curiously, the presence of erosions does not appear to be related to the duration of disease.

Subchondral edema was observed in 6% of the total studied joints, and in most cases (55.5%), defined as Grade 2. No other study had evaluated this parameter in SLE arthropathy. On the other hand, in RA, several studies report a higher prevalence of marrow edema, and have suggested that edema and inflammation in the bone marrow may precede the development of bone erosions [36–38]. The distribution of edema in our cases may suggest focal exacerbation of chronic inflammatory process. Although it has been suggested that deformity is a result of inflammation that leads to peri-capsular fibrosis, we did not find MRI signs of articular or tendon fibrosis in the present study [39].

Information on the histopathology findings in JA is scarce. As RMI is a high-resolution technique that enables the study of soft tissues and bone abnormalities in joints, it seems a reliable sub-

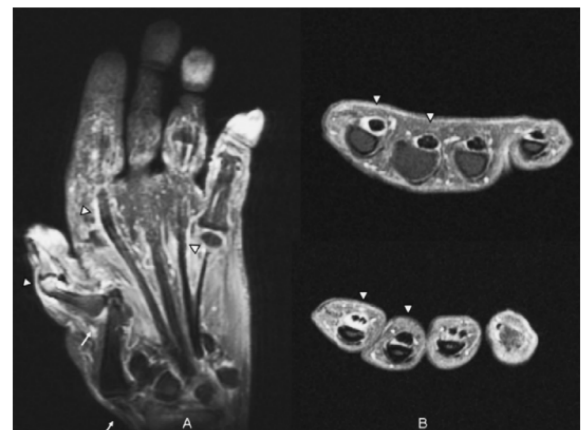


Fig. 1. Left hand of a 43-year-old woman with systemic lupus erythematosus of 11 years of duration, with Jaccoud arthropathy. A. Coronal fat-suppressed T2-weighted. B. Axial fat-suppressed gadolinium-enhanced T1-weighted SE image demonstrating "Z" deformity of the thumb with subluxation of the metacarpophalangeal and complete luxation of the carpometacarpal joint (arrow), accompanied by enhancing synovial membrane and flexor tendon sheaths (arrowhead).

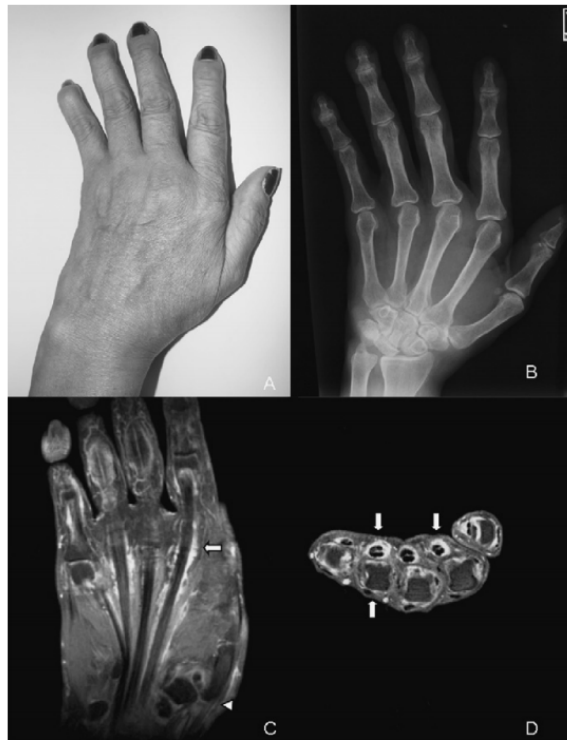


Fig. 2. Images of left hand of a 49-year-old woman with Jaccoud arthropathy and systemic lupus erythematosus of 17 years of duration. A. Picture shows "Z" deformity of the thumb, ulnar deviation of the fingers and "swan-neck" deformities. B. Radiograph (postero-anterior view) reveals joint deformities without bone erosions. C. Coronal and D. Axial fat-suppressed gadolinium-enhanced T1-weighted SE image demonstrate signs of tenosynovitis of the flexor tendons and synovitis (arrows), in addition to subluxation of the carpometacarpal joint of the thumb (arrowhead).

stitute for invasive histopathological studies. In this regard, one of the relevant findings of the present study was the demonstration of synovitis and tenosynovitis in the majority of the studied joints. This may lend support to the idea that persistent synovial inflammation might be among the mechanisms for the development of deformities in JA (Figs. 1 and 2).

A study describing the use of high-resolution ultrasound (US) with Doppler in 17 SLE cases with arthritis of the hands [40] demonstrated that 71% of the patients had synovial hypertrophy, 47% had erosion, and 65% had evidence of tenosynovitis. This suggests that this method would be a sensitive instrument to assess inflammation of the soft tissue in joints of SLE patients. However, this study included a small number of patients, and cases with JA were not analyzed separately. In addition, MRI has superior sensitivity – particularly when enhanced MRI is obtained – for detecting joint inflammation and structural damage compared with conventional methods such as US.

In conclusion, MRI is a non-invasive diagnostic tool for JA in SLE patients, and may contribute to improve our knowledge about this disorder.

Conflict of interest statement

The authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgements

M.S. is currently receiving a scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and FIDEPS. The authors thank Professor Artur Fernandes for the excellent suggestions provided during the elaboration of the manuscript. We extend our acknowledgements to the DASA Group that gave support for the development of this project.

References

- [1] Manthorpe R. The man behind the syndrome. Sigismond Jaccoud. With his 23rd lecture he became part of medical history. *Lakartidningen* 1992;89(18):1585–6.
- [2] Paredes JG, Lazaro MA, Citera G, et al. Jaccoud's arthropathy of the hands in overlap syndrome. *Clin Rheumatol* 1997;16(1):65–9.
- [3] Bittl JA, Perloff JK. Chronic post-rheumatic fever arthropathy of Jaccoud. *Am Heart J* 1983;105(3):515–7.
- [4] Kane D, Bresnihan B. Jaccoud's arthropathy secondary to severe chronic eczema of the palms. *Br J Rheumatol* 1997;36(12):1339–40.
- [5] Szczepanski L, Targonska B, Piotrowski M. Deforming arthropathy and Jaccoud's syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1992;21(6):308–9.
- [6] Alarcon-Segovia D, bud-Mendoza C, az-Jouanen E, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15(1):65–9.
- [7] Mizutani W, Quismorio Jr FP. Lupus foot: deforming arthropathy of the feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984;11(1):80–2.
- [8] de la SM, Garcia-Morteo O, Maldonado-Cocco JA. Jaccoud's arthropathy of the knees in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28(7):825–7.
- [9] de la SM, Maldonado Cocco JA. Jaccoud's arthropathy in knees in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1989;8(3):416–7.
- [10] Siam AR, Hammoudeh M. Jaccoud's arthropathy of the shoulders in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19(6):980–1.
- [11] Conaghan P, Edmonds J, Emery P, et al. Magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: summary of OMERACT activities, current status, and plans. *J Rheumatol* 2001;28(5):1158–62.
- [12] Conaghan PG, Ejlberg B, Lassere M, et al. A multicenter reliability study of extremity-magnetic resonance imaging in the longitudinal evaluation of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(4):857–8.
- [13] Chen TS, Crues III JV, Ali M, et al. Magnetic resonance imaging is more sensitive than radiographs in detecting change in size of erosions in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(10):1957–67.
- [14] Hermann KG. Magnetic resonance imaging of the hand in rheumatoid arthritis. New scientific insights and practical application. *Radiologe* 2006;46(5):384–93.
- [15] Argyropoulou MI, Glatzouni A, Voulgari PV, et al. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Joint Bone Spine* 2005;6(72):557–61.
- [16] Peterfy CG. Magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001;5(3):275–88.
- [17] Ostergaard M, Szkudlarek M. Magnetic resonance imaging of soft tissue changes in rheumatoid arthritis wrist joints. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001;5(3):257–74.
- [18] Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, et al. Quantitative assessment of the synovial membrane in the rheumatoid wrist: an easily obtained MRI score reflects the synovial volume. *Br J Rheumatol* 1996;35(10):965–71.
- [19] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982, revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
- [20] Kahn MF. Jaccoud's syndrome in a rheumatology unit. *Clin Rheumatol Pract* 1986;4:153–5.
- [21] Santiago MB, Galvao V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(1):37–44.
- [22] Conaghan P, Lassere M, Ostergaard M, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 4: an international multicenter longitudinal study using the RA-MRI Score. *J Rheumatol* 2003;30(6):1376–9.
- [23] Conaghan P, Bird P, Ejlberg B, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 1):i11–21.
- [24] Lassere M, McQueen F, Ostergaard M, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 3: an international multicenter reliability study using the RA-MRI Score. *J Rheumatol* 2003;30(6):1366–75.
- [25] Ostergaard M, Edmonds J, McQueen F, et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 1):i3–7.
- [26] Aptekar RG, Lawless OJ, Decker JL. Deforming non-erosive arthritis of the hand in systemic lupus erythematosus. *Clin Orthop Relat Res* 1974;100:120–4.
- [27] Bywaters EGL. Jaccoud's syndrome: a sequel to the joint involvement of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1975;1:125–48.
- [28] Daugherty GW, Baggenstoss AH. Syndrome characterized by glomerulonephritis and arthritis Libman–Sacks disease with predominantly renal involvement. *Arch Med Intern* 1950;85:900–23.

- [29] Galvao V, Atta AM, Atta MLS, et al. Profile of autoantibodies in Jaccoud's arthropathy. *Joint Bone Spine* 2009;76(4):356–60.
- [30] Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, et al. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17(6):777–84.
- [31] Esdaile JM, Danoff D, Rosenthal L, et al. Deforming arthritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1981;40(2):124–6.
- [32] van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, et al. Deforming arthropathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998;57(9):540–4.
- [33] Wallace DJ, Hahn BH, Quismorio FP, et al. Dubois' lupus erythematosus. 5th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1997. p. 635–9.
- [34] Ostendorf B, Scherer A, Specker C, et al. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):157–65.
- [35] Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis* 1992;51(3):358–61.
- [36] McQueen FM, Benton N, Perry D, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):1814–27.
- [37] McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther* 2006;8(6):222.
- [38] McQueen FM. The use of MRI in early RA. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(11):1597–9.
- [39] Girgis FL, Popple AW, Bruckner FE. Jaccoud's arthropathy. A case report and necropsy study. *Ann Rheum Dis* 1978;37(6):561–5.
- [40] Wright S, Filippucci E, Grassi W, et al. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus* 2006;15(8):501–6.

ANEXO I - Achados de imagem das alterações musculoesqueléticas associadas ao lúpus eritematoso sistêmico. Publicado na Radiologia Brasileira. 2011 Jan/Fev; 44(1): 52–58.

ARTIGO DE REVISÃO • REVIEW ARTICLE

Achados de imagem das alterações musculoesqueléticas associadas ao lúpus eritematoso sistêmico*

Imaging findings of musculoskeletal disorders associated with systemic lupus erythematosus

Daniel Sá Ribeiro¹, César de Araújo Neto², Fernando D'Almeida³, Verena Loureiro Galvão⁴, Mittermayer Barreto Santiago⁵

Resumo O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune que envolve múltiplos sistemas orgânicos. O acometimento musculoesquelético é uma das manifestações mais comuns da doença, com envolvimento ósseo, articular, muscular, tendíneo e ligamentar, tanto primário como relacionado ao tratamento instituído. Neste artigo revisamos e ilustramos as alterações articulares e complicações musculoesqueléticas mais comuns relacionadas a esta doença.

Unitermos: Lúpus eritematoso sistêmico; Artrópata; Alterações musculoesqueléticas.

Abstract Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease involving multiple organ systems. Musculoskeletal involvement is one of the most frequent presentations of the disease, affecting bones, joints, muscles, tendons and ligaments, either as a primary manifestation or secondary to the treatment of the disease. In the present article, the authors review and illustrate the joint disorders and the most common musculoskeletal abnormalities seen in this disorder.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Arthropathy; Musculoskeletal abnormalities.

Ribeiro DS, Araújo Neto C, D'Almeida F, Galvão VL, Santiago MB. Achados de imagem das alterações musculoesqueléticas associadas ao lúpus eritematoso sistêmico. Radiol Bras. 2011 Jan/Fev;44(1):52–58.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória multissistêmica crônica de causa desconhecida que pode afetar pele, rins, pulmões, sistema nervoso e, principalmente, articulações, sendo de interesse de todas as subespecialidades radiológicas. As alterações musculoesqueléticas no LES são frequentes⁽¹⁾, podendo estar relacionadas à atividade da doença ou muitas vezes ao tratamento instituído. Desde 1982, o Colégio Americano de Reumatologia considera artrite como um dos 11 critérios de classificação da doença⁽²⁾. O grau de envolvimento pode variar desde

uma artralgia transitória a formas severas de artrópata deformante, estimando-se que pelo menos 90% dos pacientes apresentarão algumas destas manifestações no curso da doença⁽³⁾. Apesar dessa alta prevalência, esse tema tem recebido pouca atenção e suas formas radiológicas de apresentação, assim como muitas das complicações iatrogênicas ou não relacionadas à doença, são pouco reconhecidas no meio radiológico.

ARTRALGIA, ARTRITE E ARTROPATIA DEFORMANTE

Artralgia e artrite são as manifestações articulares mais comuns, esta última classicamente descrita como não erosiva, migratória e reversível, comprometendo prin-

cipalmente punhos, joelhos, ombros e mãos (sobretudo interfalângicas proximais) em cerca de 80% dos pacientes lúpicos⁽⁴⁾. Uma característica intrínseca da artrópata do LES é a possibilidade de ocorrência de deformidades associadas, presentes em cerca de 5% dos pacientes⁽⁵⁾, que não tem ainda mecanismos etiopatogênicos muito bem conhecidos, mas que se acredita estar relacionada a algum tipo de frouxidão capsuloligamentar e tendínea intrínseca nesses pacientes⁽⁶⁾. Bywaters tentou definir esta forma de artrópata deformante no LES, baseando-se principalmente no desvio, reversível ou não, do eixo dos metacarpos e no chamado índice de Jaccoud⁽⁷⁾ (Tabela 1). Posteriormente, foram propostas três formas diferentes de artrópata deformante

* Trabalho realizado na Clínica Image Memorial e no Hospital Santa Izabel, Salvador, BA, Brasil.

1. Especialista em Diagnóstico por Imagem, Médico Radiologista da Clínica Image Memorial e do Hospital Santa Izabel, Pós-graduando (Doutorado) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

2. Professor de Radiologia da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, Diretor Médico da Clínica Image Memorial, Salvador, BA, Brasil.

3. Especialista em Diagnóstico por Imagem, Diretor Médico da Clínica Image Memorial, Salvador, BA, Brasil.

4. Mestre, Fisioterapeuta, Professora da Universidade Católica do Salvador, Salvador, BA, Brasil.

5. Doutor, Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Coordenador do Serviço de Reumatologia do Hospital Santa Izabel, Salvador, BA, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Daniel Sá Ribeiro, Rua Pacífico Pereira, 590/101, Garcia, Salvador, BA, Brasil, 40100-170. E-mail: danielribeiro.sa@gmail.com

Recebido para publicação em 18/4/2010. Aceito, após revisão, em 13/9/2010.

Tabela 1 Critérios diagnósticos segundo Spronk. Artrópata de Jaccoud é considerada presente se o escore (JI) obtido for maior que 5.

Índice de Jaccoud (JI)	Número de dedos afetados	Pontos
Desvio ulnar	1 a 4	2
	5 a 8	3
Deformidade em "pescoço de cisne"	1 a 4	2
	5 a 8	3
Deformidade em botoeira	1 a 4	2
	5 a 8	3
Deformidade em "Z" do polegar	1	2
	2	3

nesta doença: artropatia de Jaccoud (AJ), *rhus hand* e artropatia deformante discreta⁽⁸⁾ (Figura 1).

Artropatia de Jaccoud

Inicialmente descrita em pacientes com febre reumática por Sigismund Jaccoud, em 1869⁽⁹⁾, esta complicação tem sido relatada em outras doenças, tanto reumatológicas (esclerodermia, vasculites, síndrome de Sjögren, artrite psoriática e, principalmente, LES) quanto não reumatológicas (HIV, doença inflamatória intestinal, sarcoidose, neoplasias e outras)⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Esta forma de artrite deformante lembra, inicialmente, aquelas observadas na artrite reumatoide (AR), mas classicamente é “reversível”^(15,16). É caracterizada por desvio ulnar dos metacarpais, subluxações de metacarpo-falângicas e deformidades em “pescoço de cisne” e em botoeira, além de deformidade em “Z” do polegar (Figura 2). Apesar de descrita principalmente nas mãos, pode envolver qualquer outra articulação, como joelhos⁽¹⁷⁾, ombros⁽¹⁸⁾ e pés⁽¹⁹⁾, com presença de hálux valgo, dedos em martelo e subluxação de metatarsofalângicas. São poucas as informações histológicas sobre a AJ, mas se caracterizam pela presença de sinovite, com infiltrado inflamatório, fibrose pericapsular e alterações microvasculares, mas sem o *pannus* clássico da AR^(20,21).

Além disso, este tipo de comprometimento articular no LES afeta a qualidade de vida desses pacientes, ressaltando-se ainda que não existem achados laboratoriais definidos que possam diferenciar pacientes lúpicos com e sem AJ⁽²²⁾.

Achados de imagem – A radiografia das mãos demonstra as clássicas deformidades vistas na AR, mas sem as erosões ósseas. Curiosamente, uma alteração radiológica descrita classicamente na literatura seria uma erosão focal na face radial da cabeça dos metacarpais ou metatarsais (erosão em gancho), determinada pelo desvio ulnar persistente e provavelmente representando uma adaptação local ao estresse anômalo gerado por este desvio ósseo⁽²³⁾. Porém, tal achado é visto muito raramente na prática médica.

A ressonância magnética (RM) permite mostrar com mais precisão o comprometimento sinovial e tendíneo próprio desta condição. Apesar de normalmente haver

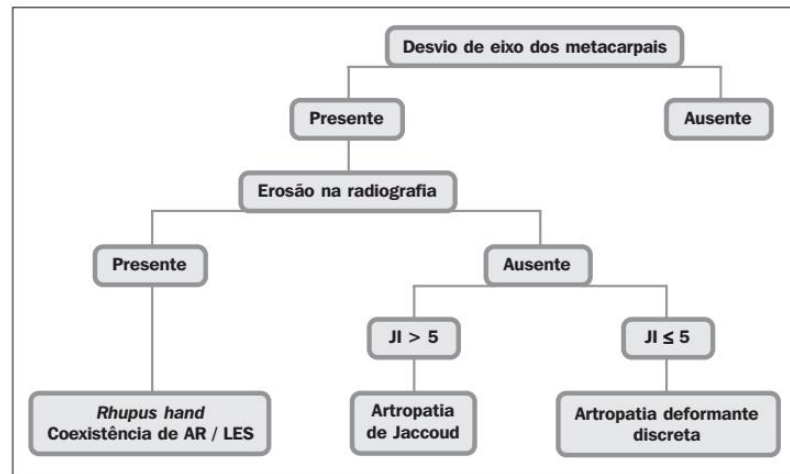


Figura 1. Algoritmo com as formas de classificação do comprometimento articular no LES.

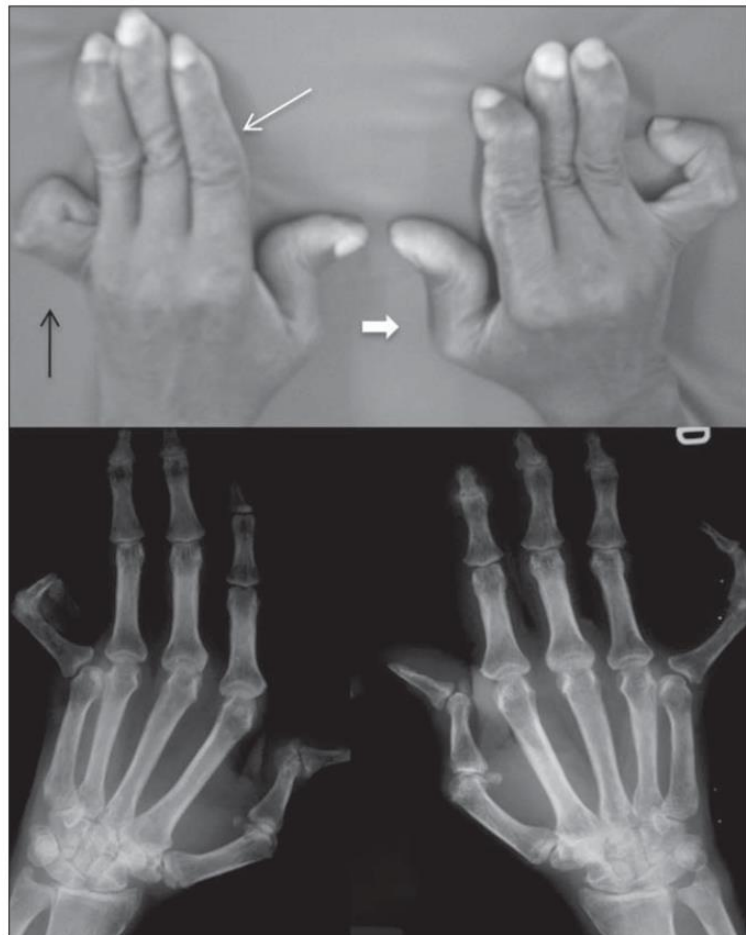


Figura 2. Artropatia de Jaccoud nas mãos. Paciente com 55 anos, diagnóstico de LES há 17 anos. Fotografia e radiografia simples mostrando desvio ulnar dos metacarpais, deformidade em “pescoço de cisne” (seta branca fina), botoeira (seta preta) e “Z” do polegar (seta branca cheia).

espessamento sinovial e realce pós-contraste, não se caracteriza aquele exuberante *pannus* da AR, sendo, em geral, um comprometimento mais discreto, mesmo nas formas mais deformantes de doença. Em 2003, Ostendorf et al. demonstraram, por meio de RM, a presença de tenossinovite edematosa e sinovite nas mãos da maioria dos seus 14 pacientes lúpicos, três deles definidos como AJ⁽²⁴⁾. Em outro recente estudo realizado no nosso serviço⁽²⁵⁾, 20 pacientes com critérios para AJ de mãos foram avaliados com RM e demonstrou-se a presença de tenossinovite de flexores em mais de 90% dos casos, bem como algum grau de erosão subarticular em cerca de 50% dos pacientes. Isto demonstra que a ausência de erosão pode não ser um achado

patognomônico da AJ, como se pensava do ponto de vista radiológico, sendo que os novos métodos de imagem, não só na avaliação das mãos, como das outras articulações, podem fornecer informações importantes sobre este padrão de acometimento (Figura 3).

A ultrassonografia é um bom método no acompanhamento e reconhecimento de sinovite, tenossinovite e erosão, porém tem sido subutilizada e pouco reconhecida no nosso meio na avaliação de doenças reumatológicas em geral.

Rhupus hand e artropatia deformante discreta

Apesar de usualmente não erosiva, há pacientes que desenvolvem uma forma ero-

siva de doença semelhante à AR. O termo *rhupus* passou a ser empregado para descrever essa condição, pois tais pacientes geralmente preenchem critérios de classificação de LES e AR simultaneamente⁽²⁶⁾. Assim, até que ponto representa um subgrupo da artropatia lúpica ou uma associação das duas doenças é motivo de muita discussão. A possibilidade de superposição das duas doenças tem sido estimada em 1%⁽²⁷⁾. Do ponto de vista de imagem, apresenta-se com as deformidades típicas da AR com o comprometimento erosivo, geralmente já identificado nas radiografias simples, semelhante aos achados da AR.

A artropatia deformante discreta seria uma forma de acometimento deformante, contudo, mais branda, sem erosão e sem

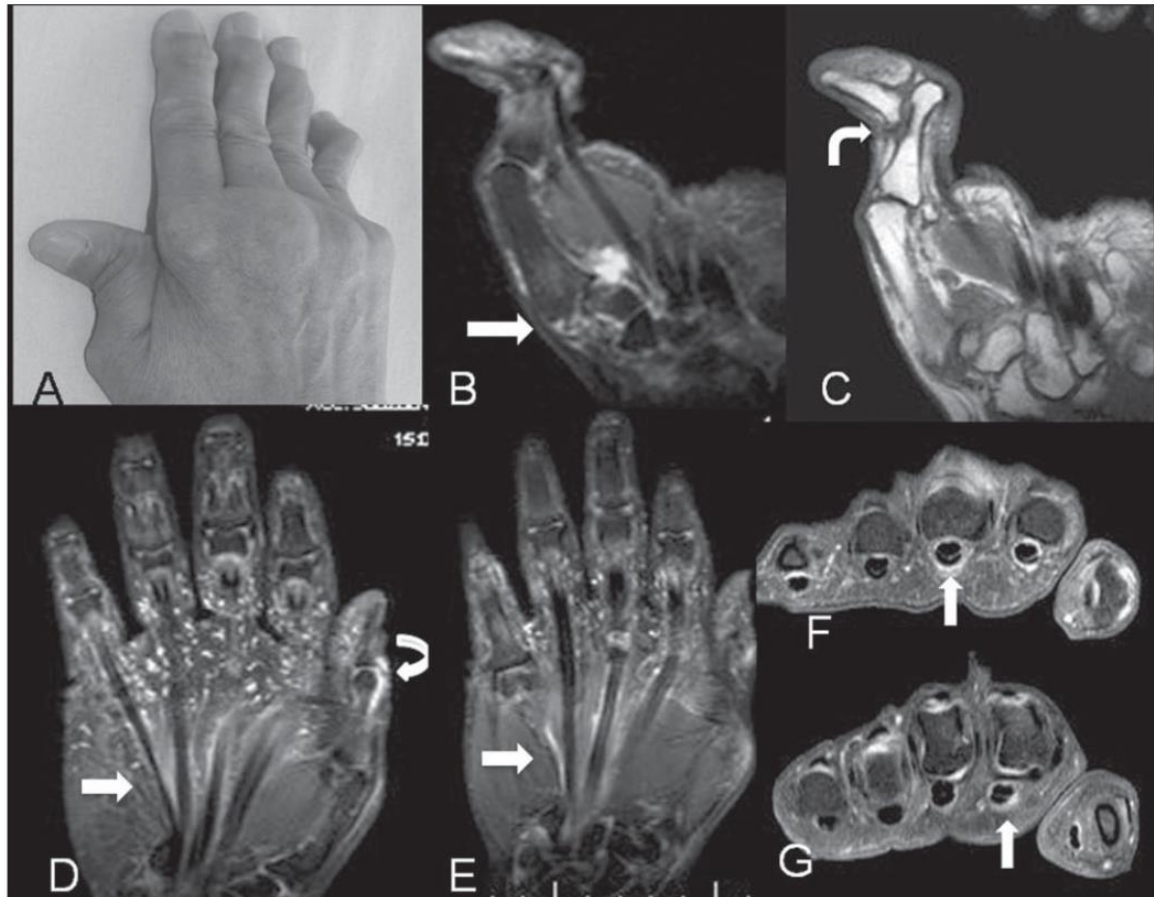


Figura 3. A-C: Paciente do sexo feminino, 60 anos, diagnóstico de LES há 24 anos. Fotografia e imagens coronais ponderadas em T2 com supressão de gordura e T1 demonstrando o aspecto da deformidade em "Z" do polegar, com subluxação e derrame na interlinha trapézio-base do primeiro metacarpo (seta reta), além de luxação completa da interfalângica distal (seta curva). D-G: Outra paciente do sexo feminino, com diagnóstico de LES há 13 anos. Imagens demonstrando sinais de tenossinovite (setas retas) em RM ponderada em T2 com supressão de gordura no plano coronal (D) e T1 pós-contraste coronal (E) e axial (F,G). Há também sinovite na interfalângica do polegar (seta curva).

preencher os critérios para AJ. Predominam desvio ulnar e a deformidade em “pescoço de cisne”, sem deformidade ao nível do polegar e nos pés. Tal subgrupo não tem sido uniformemente reconhecido por todos os autores.

INFECÇÃO

Comprometimento infeccioso durante o curso da doença envolve principalmente o trato urinário e o respiratório, tendo prevalência acima de 50% e sendo uma das principais causas de morte e admissões hospitalares nesses pacientes⁽²⁸⁾. Do ponto de vista musculoesquelético, predominam a artrite séptica e a osteomielite, apesar de não serem muito comuns. O envolvimento articular pode ser isolado ou comprometer múltiplas articulações, sendo causado principalmente por bactérias gram-negativas, em particular espécies de *Salmonella* e *Staphylococcus aureus*, e é geralmente de origem hematogênica⁽²⁹⁾. Em relação à osteomielite, sua patogênese neste contexto também é multifatorial, estando relacionada à virulência do organismo infectante, doença subjacente, estado imune do paciente, bem como com o tipo e a localização do osso acometido, sendo o *S. aureus* o principal

agente nestes casos⁽³⁰⁾. Assim, a distribuição dos agentes infecciosos lembra o que ocorre na anemia falciforme⁽³¹⁾.

Em razão do uso crônico de corticoide nesses pacientes, os sinais e sintomas de infecção são comumente mascarados e o processo segue geralmente um curso crônico e indolente. A falta de resposta clínica ao uso de corticoide ou outras drogas imunossupressoras diante de artrite monoarticular persistente deve levantar a suspeita de processo infeccioso subjacente. A depender da fase de doença, os diversos métodos de imagem podem reconhecer essas complicações e o radiologista tem papel importante no alerta desses quadros (Figura 4).

ROTURA TENDÍNEA ESPONTÂNEA

Rotura tendínea espontânea é uma situação clínica rara. No início do século passado, McMaster demonstrou que uma rotura artificial em torno de 75% da espessura tendínea seria improvável de determinar uma rotura de toda sua espessura na ausência de um processo patológico de base⁽³²⁾. Doenças do colágeno e uso de corticoide, associados ou não, seriam as condições necessárias. Na AR, por exemplo, esta complicação é conhecida e relacionada

sobretudo à alteração mecânica local, em decorrência das erosões ósseas que determinam laceração tendínea secundária.

Nos pacientes lúpicos sua etiologia não é muito conhecida e estaria relacionada a trauma local, processo inflamatório crônico de base e uso de corticoide⁽³³⁾, não havendo dados na literatura que definam a real incidência desta alteração. Ao contrário da AR, em que as roturas tendíneas são quase sempre nas mãos, no LES elas são mais comuns nos membros inferiores, comprometendo o quadríceps e, principalmente, patelar e tendão do calcâneo, traduzindo, também, um componente mecânico associado. O uso de corticoide é fator predisponente conhecido e presente em quase todos os relatos na literatura. Sua ação está relacionada a um efeito antimitótico e inibição dos fibroblastos, com estímulo de colagenase e consequente desorganização estrutural das fibras⁽³⁴⁾.

Evidências recentes mostram que este tipo de complicação no LES pode estar relacionado a um predomínio do processo inflamatório primário nas bainhas tendíneas, causando enfraquecimento tendíneo local e posterior rotura⁽²⁵⁾. Uma revisão sistemática recente desenvolvida no nosso serviço revelou que a AJ está presente em

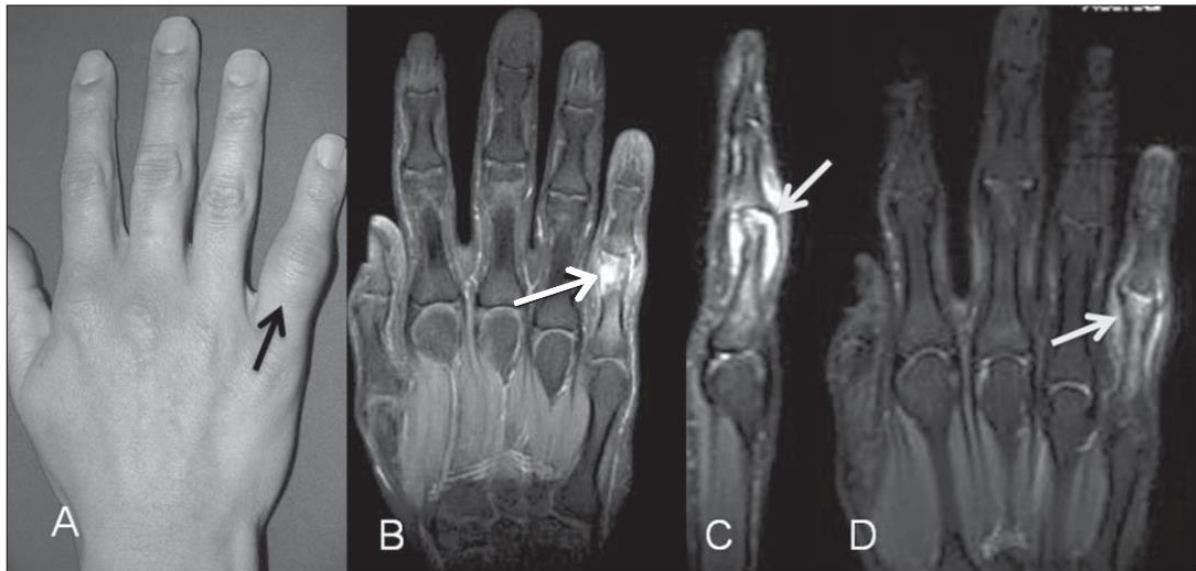


Figura 4. Artrite séptica da interfalângica proximal do quinto dedo. Paciente lúpica com dor e aumento de volume local (A). RM no plano coronal e sagital T2 com supressão de gordura (B,C) demonstrando edema medular nas bordas ósseas (seta em B) e distensão por líquido da cápsula articular da interfalângica proximal do quinto dedo (seta em C). Na imagem sagital fica mais bem caracterizada, também, a erosão da falange proximal correspondente. RM no plano coronal T1 pós-contraste (D) demonstrando o realce envolvendo osso, sinóvia e partes moles dessa área (seta).

pelo menos 35% dos casos de rotura tendínea espontânea no LES⁽³⁵⁾.

OSTEONECROSE

Osteonecrose é causa de morbidade e disfunção em pacientes lúpicos e sua ocorrência varia segundo diversos autores, com prevalência de 2% a 30%⁽³⁶⁾. Acomete geralmente múltiplos sítios, sendo mais comum na cabeça femoral, que está envolvida em mais de 70% dos casos e sempre deve ser avaliada quando outras áreas de infarto ou necrose são identificadas⁽³⁷⁾. No contexto da doença, sua etiologia é multifatorial e permanece controversa em muitos casos, havendo vários potenciais fatores de risco, como presença de fenômeno de Raynaud, vasculite, hiperlipidemia e pro-

vavelmente a presença de anticorpos antifosfolípidos⁽³⁸⁾. Porém, o uso de corticoide em altas doses (mais que 20 mg/dia) é sem dúvida o principal determinante⁽³⁹⁾. A osteonecrose nos pacientes lúpicos provoca dor antes da destruição articular, ao contrário da AR, que ocorre sincronicamente com a destruição articular pela doença inflamatória sinovial, comprometendo tanto a cabeça femoral como a margem acetabular.

A radiografia simples, geralmente, mostra-se normal nas fases iniciais, e a presença de esclerose subcondral já infere um dano articular irreversível. A RM é o método de escolha no diagnóstico precoce, permitindo que intervenções terapêuticas possam ser empreendidas⁽⁴⁰⁾, visando prevenir o colapso articular e a doença degenerativa secundária, que é a complicação

mais comum (Figura 5). A tomografia computadorizada e a cintilografia são menos acuradas e não identificam as lesões na fase inicial da doença.

MIOSITE E CALCIFICAÇÕES DE PARTES MOLES

Em 5% a 10% dos pacientes lúpicos também manifesta-se um quadro de miopatia inflamatória, porém achados laboratoriais da doença muscular podem estar presentes em até 50% dos casos⁽⁴¹⁾. O padrão de mioosite inflamatória relacionada ao LES é similar à mioosite idiopática, muitas vezes tão severa quanto a forma primária, trazendo dificuldade para se definir como mioosite do LES ou superposição de LES com mioosite clássica⁽⁴²⁾.

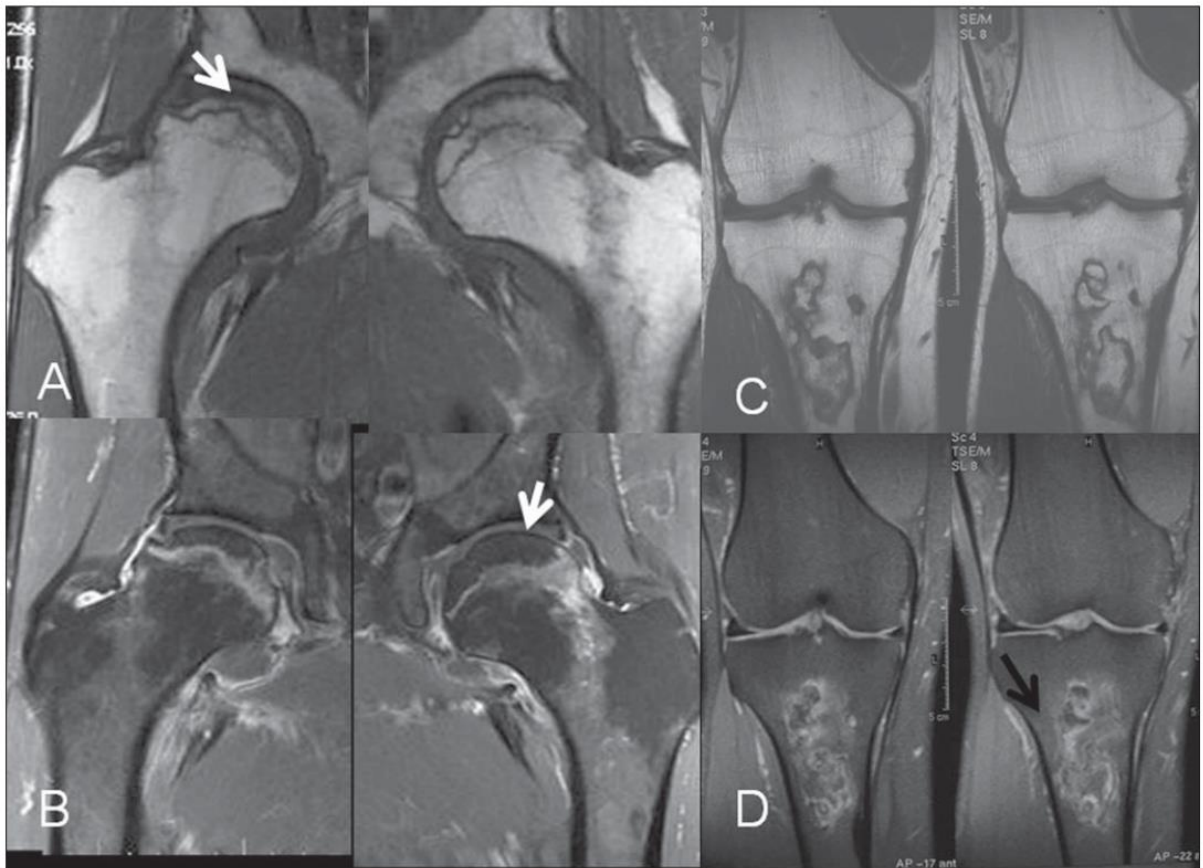


Figura 5. Necrose avascular aguda em paciente lúptico oculta radiograficamente. RM dos quadris direito e esquerdo no plano coronal T1 (A) e T1 pós-contraste com supressão de gordura (B) demonstrando a área necrótica de contornos serpiginosos (setas) na região subcondral da cabeça femoral, sem evidente colapso da superfície articular. A bilateralidade do achado é típica do uso associado de corticoide. Imagens de RM do joelho direito de outro paciente lúptico sob corticoterapia nas ponderações T1 (C) e T2 com supressão de gordura (D) mostrando área de infarto medular com sinal da “dupla linha” traduzindo a interface osso isquêmico/zona reparativa na região metaepifisária proximal da tibia (seta em D).

Mais comum ainda no LES seria uma miopatia associada ao uso de drogas. Além do corticoide, que é a medicação classicamente associada a miopatia não inflamatória, alguns casos raros de miopatia secundária ao uso de cloroquina têm sido descritos⁽⁴³⁾. O diagnóstico geralmente é clínico e laboratorial, raramente necessitando a confirmação por biópsia muscular.

Assim como nas formas clássicas de miosite, a RM é o método de imagem de eleição, apesar de pouco específico. Auxilia no diagnóstico diferencial, acompanhamento de resposta terapêutica e ajuda a definir o local da biópsia. A alteração típica observada na RM é de aumento de sinal em T2 e STIR, por aumento intracelular de líquido ou infiltrado inflamatório, associado ao aumento de volume muscular⁽⁴⁴⁾. Em 2000, um estudo brasileiro com 13 pacientes lúpicos avaliados por RM demonstrou principalmente predomínio de atrofia muscular⁽⁴⁵⁾.

Assim como nas outras doenças do colágeno, calcificações de partes moles também são identificadas no LES, porém são pouco frequentes^(46,47). Fatores precipitantes como nefrite, uso de alfacaridol e mesmo diuréticos têm sido recentemente vinculados a esta condição⁽⁴⁸⁾.

O estudo radiológico mostra muito bem estas calcificações e a RM, na dúvida diagnóstica, pode identificar, além das calcificações, eventual comprometimento inflamatório associado de partes moles.

FRATURA DE INSUFICIÊNCIA

Muitos fatores estão envolvidos na gênese da osteoporose no LES, tais como insuficiência renal, amenorreia, menopausa precoce, citocinas inflamatórias crônicas e, principalmente, uso crônico de corticoide⁽⁴⁹⁾. Em particular no LES, o uso crônico de corticoide é determinante no desenvolvimento das fraturas de insuficiência de coluna e outros sítios (sobretudo dos membros inferiores), com prevalência de fratura vertebral osteoporótica superior a 20% em estudo recente⁽⁵⁰⁾. Este achado demonstra que é necessária atenção especial na avaliação por imagem destes pacientes, sobretudo radiológica, que é sempre a mais utilizada no nosso meio, valorizando-se o aspecto de osteopenia e da morfologia dos



Figura 6. Fratura de insuficiência aguda de corpo vertebral. Paciente lúpica, 47 anos, em uso de corticoide. RM no plano sagital T1 (A) e FSE T2 (B) demonstram colapso parcial do platô superior de T12 (setas). O edema existente fica mais bem caracterizado na sequência STIR (C), associado a processo inflamatório reacional local com impregnação pós-contraste em T1 (D).

corpos vertebrais. A RM é o método de escolha nas fases iniciais, quando a radiografia convencional ainda não é diagnóstica. Identificam-se os aspectos clássicos de edema ósseo medular nas sequências com supressão de gordura, com áreas lineares de baixo sinal no seu interior (Figura 6). O estudo cintilográfico é também sensível a estas fraturas, porém, nem sempre muito específico.

DISCUSSÃO

O envolvimento musculoesquelético na doença lúpica é frequente e pode ser um indicador precoce de atividade de doença. O grau de envolvimento pode variar desde discreta artralgia até acentuadas formas de artropatia deformante, além de roturas tendíneas e outras formas de comprometimento, como miopatia, osteonecrose, fraturas de insuficiência e infecção, estas últimas muito frequentemente associadas ao tratamento instituído.

De particular importância no envolvimento musculoesquelético do LES é o quadro de artrite com deformidades (AJ), que embora classicamente “reversíveis”, podem trazer grande confusão com o quadro clínico da AR. Nesse ponto, o radiologista assume grande importância ao chamar a atenção do clínico para essa possibilidade

diante de um quadro radiológico articular (radiografia simples) com grandes deformidades e subluxações, e virtualmente ausência de erosões.

Outra grande contribuição da avaliação radiológica do sistema musculoesquelético no paciente com LES foi obtida com a utilização mais frequente da RM para identificar precocemente o desenvolvimento de necrose avascular secundária ao uso prolongado de corticoide e, assim, permitir que medidas possam ser tomadas objetivando evitar o colapso ósseo.

Outro método de imagem que tem ganhado grande espaço no acompanhamento de pacientes reumatológicos, particularmente na AR, é o estudo ultrassonográfico de alta definição das articulações. A experiência desse método em LES é extremamente limitada. Um estudo que está em andamento no nosso Serviço visa avaliar a importância da ultrassonografia nos pacientes com AJ, além de determinar a distribuição e intensidade das alterações quando comparadas aos pacientes lúpicos com artrite, porém sem AJ.

Assim, com o maior conhecimento das alterações radiológicas presentes nos pacientes com LES, o radiologista passa a ter um papel diferenciado no seguimento desses pacientes, como já o faz em outras condições reumatológicas como a AR.

REFERÊNCIAS

1. Lebowitz R, Schumacher HR Jr. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1971;74:911-21.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
3. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 1964;190:104-11.
4. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, et al. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990;17:777-84.
5. Aptekar RG, Lawless OJ, Decker JL. Deforming non-erosive arthritis of the hand in systemic lupus erythematosus. *Clin Orthop Relat Res.* 1974;(100):120-4.
6. Sierra-Jimenez G, Sanchez-Ortiz A, Aceves-Avila FJ, et al. Tendinous and ligamentous derangements in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35:2187-91.
7. Bywaters EGL. Jaccoud's syndrome: a sequel to the joint involvement of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis.* 1975;1:125-48.
8. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, et al. Deforming arthropathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:540-4.
9. Manthorpe R. The man behind the syndrome. Sigismund Jaccoud. With his 23d lecture he became part of medical history. *Lakartidningen.* 1992;89:1585-6.
10. Amano H, Furuhashi N, Tamura N, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with Jaccoud's arthropathy and valvular heart disease: case report and review of the literature. *Lupus.* 2008;17:837-41.
11. Ballard M, Meyer O, Adle-Biassette H, et al. Jaccoud's arthropathy with vasculitis and primary Sjögren's syndrome. A new entity. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2 Suppl 41):S102-3.
12. Ben Miled-M'Rad K, M'Rad S, Kchir M, et al. Caroli's disease and Jaccoud's arthropathy. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris).* 1993;29:107-9.
13. Bradley JD, Pinals RS. Jaccoud's arthropathy in scleroderma. *Clin Exp Rheumatol.* 1984;2:337-40.
14. Conrozier T, Balblanc JC, Chopard R, et al. Jaccoud's arthritis and angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:423-5.
15. Santiago MB, Galvão V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:37-44.
16. Caznoch CJ, Esmanhoto L, Silva MB, et al. Padrão de comprometimento articular em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e sua associação com presença de fator reumatóide e hipercalcemia. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46:261-5.
17. De la Sota M, Maldonado Cocco JA. Jaccoud's arthropathy in knees in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 1989;8:416-7.
18. Siam AR, Hammoudeh M. Jaccoud's arthropathy of the shoulders in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992;19:980-1.
19. Morley KD, Leung A, Rynes RI. Lupus foot. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284:557-8.
20. Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis.* 1992;51:358-61.
21. Paredes JG, Lazaro MA, Citera G, et al. Jaccoud's arthropathy of the hands in overlap syndrome. *Clin Rheumatol.* 1997;16:65-9.
22. Galvão V, Atta AM, Sousa Atta ML, et al. Profile of autoantibodies in Jaccoud's arthropathy. *Joint Bone Spine.* 2009;76:356-60.
23. Pastershank SP, Resnick D. "Hook" erosions in Jaccoud's arthropathy. *J Can Assoc Radiol.* 1980;31:174-5.
24. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, et al. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48:157-65.
25. Ribeiro DS, Galvão V, Fernandes JL, et al. Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine.* 2010;77:241-5.
26. Fernández A, Quintana G, Rondón F, et al. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhus. *Clin Rheumatol.* 2006;25:164-7.
27. Mawson AR. Are rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus inversely related diseases? *Med Hypotheses.* 1985;18:377-86.
28. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:423-56.
29. Chen JY, Luo SF, Wu YJ, et al. Salmonella septic arthritis in systemic lupus erythematosus and other systemic diseases. *Clin Rheumatol.* 1998;17:282-7.
30. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:75-93.
31. Epps CH, Bryant DD, Coles MJ, et al. Osteomyelitis in patients who have sickle-cell disease. Diagnosis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;73:1281-94.
32. McMaster PE. Tendon and muscle rupture. Clinical and experimental studies on the causes and location of subcutaneous ruptures. *J Bone Joint Surg.* 1933;15:705-22.
33. Kissel CG, Sundareson AS, Unroe BJ. Spontaneous Achilles tendon rupture in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Foot Surg.* 1991;30:390-7.
34. Houck JC, Patel YM. Proposed mode of action of corticosteroids on the connective tissue. *Nature.* 1965;206:158-60.
35. Alves EM, Macieira JC, Borba E, et al. Spontaneous tendon rupture in systemic lupus erythematosus: association with Jaccoud's arthropathy. *Lupus.* 2010;19:247-54.
36. Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, et al. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997;24:654-62.
37. Cozen L, Wallace DJ. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: clinical associations and a 47-year perspective. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 1998;27:352-4.
38. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12:820-6.
39. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, et al. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1985;79:596-604.
40. Alves EM, Angrisani AT, Santiago MB. The use of extracorporeal shock waves in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1247-51.
41. Isenberg D. Myositis in other connective tissue disorders. *Clin Rheum Dis.* 1984;10:151-74.
42. Garton MJ, Isenberg DA. Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases. *Br J Rheumatol.* 1997;36:1067-74.
43. Richter JG, Becker A, Ostendorf B, et al. Differential diagnosis of high serum creatine kinase levels in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2003;23:319-23.
44. Adams EM, Chow CK, Premkumar A, et al. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. *Radiographics.* 1995;15:563-74.
45. Hilário MO, Yamashita H, Lutti D, et al. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: the value of magnetic resonance imaging in the detection of muscle involvement. *Sao Paulo Med J.* 2000;118:35-40.
46. Souza RAS, Rangel LV, Souza HFS, et al. Lúpus eritematoso cutâneo e calcinose universalis. *Rev Bras Reumatol.* 2000;40:18-20.
47. Souza HFS, Souza RAS, Rangel LV, et al. Calcificação intracerebral em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2001;41:123-6.
48. Okada J, Nomura M, Shirataka M, et al. Prevalence of soft tissue calcifications in patients with SLE and effects of alfacalcidol. *Lupus.* 1999;8:456-61.
49. Panopalis P, Yazdany J. Bone health in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:177-84.
50. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2044-50.

ANEXO J- Imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: not only hands but also knees and feet. Publicado na Rheumatol Int. 2011 Jan 23.

Rheumatol Int
DOI 10.1007/s00296-010-1752-3

LETTER TO THE EDITORS

Imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: not only hands but also knees and feet

Daniel Sá Ribeiro · Mittermayer Santiago

Received: 16 August 2010 / Accepted: 30 December 2010
© Springer-Verlag 2011

To the Editor,

We read with interest the review published by Pipili et al. [1]. Herein, we would like to illustrate another case of Jaccoud arthropathy (JA) involving multiple sites.

A 41-year-old female was diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE) in 1985 based on the American College of Rheumatology criteria. Since the beginning, she had polyarthritis, nephrotic syndrome, leukopenia, lower C3 and C4, positive anti-ds DNA (1/80 by indirect immunofluorescence), and antinuclear antibodies (ANA) 1/320 in HEp-2 homogeneous pattern. She was initially treated with pulses of methylprednisolone (1 g) and cyclophosphamide (1 g) (monthly for 6 months and quarterly for a total of 2 years). There was a complete resolution of the proteinuria, but she remained with articular symptoms to which she was put on prednisone, hydroxychloroquine, and methotrexate. On physical examination in 1999, JA of hands had already been present characterized by ulnar deviation, swan neck, and "Z" thumb deformities. At that time, complementary investigation showed right-sided pleural effusion, mitral reflux on echocardiogram, and osteoporosis by densitometry. Despite the treatment,

she complained of polyarthritis, and in 2005, reversible joint deformities were also observed in knees, toes, and knees. Magnetic resonance imaging (MRI) of the knees showed partial loss of articular alignment, medial meniscal rupture, synovial and tenosynovial hypertrophy. The MRI of the hands showed synovial and tenosynovial hypertrophy with few erosions in third and fourth metacarpal heads (Fig. 1). Abnormal subluxation of the first metatarsophalangeal with active synovial hypertrophy was seen in feet (Fig. 2).

There are only a few descriptions in the literature of JA in sites other than hands [2, 3]. Hallux valgus, subluxation of the metatarsophalangeal joints, and widening of the forefoot are other signs of "lupus foot", a term defined by Morley et al. [4] to define the findings of foot deformities in SLE. Different from rheumatoid arthritis, in lupus foot, subluxations passively correctable are common place.

Our patient also had signs of synovitis and early rupture of medial meniscal with loss of cartilage in the medial knee compartment. This could be associated with an intrinsic capsular laxity causing hypermobility and cartilage degeneration as previously suggested [5]. These findings may suggest that the frequency of JA in joints other than hands may be underestimated.

This supports the idea that the utilization of newer image techniques such as MRI not only in the hands but also in other joints in patients with SLE could provide important information and, perhaps, predict those joints in risk for the development of JA.

Acknowledgments M.S. is currently receiving a scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and FIDEPS.

Conflict of interest None.

D. S. Ribeiro (✉)
Radiology Service of Hospital Santa Izabel and Clínica Image Memorial/Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,
Av. Ademar de Barros, 376, Ondina, Salvador,
Bahia CEP 41170-110, Brazil
e-mail: danielribeiro.sa@gmail.com

M. Santiago
Rheumatology Service of Hospital Santa Izabel/Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil

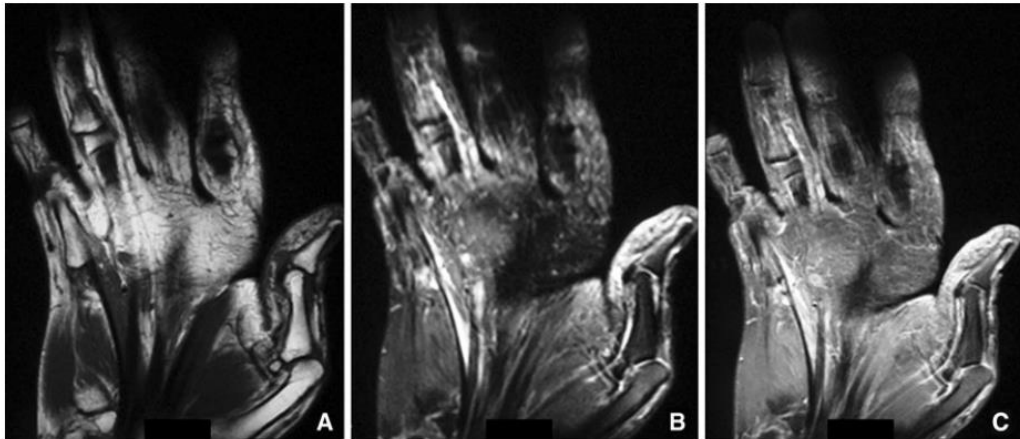


Fig. 1 Coronal T1-weighted (a), coronal fat-suppressed T2-weighted (b), and coronal fat-suppressed gadolinium-enhanced T1-weighted SE image(c) of a left hand demonstrating ulnar deviation of the hand and

“Z” deformity of the thumb with subluxation of the metacarpophalangeal accompanied by enhancing synovial membrane at the first metacarpophalangeal and flexor tendon sheaths

Fig. 2 AP radiograph of the forefoot showing subluxation at the metatarsophalangeal (MTP) joint of the big toe (a). Coronal and axial fat-suppressed gadolinium-enhanced T1-weighted (b, c) and axial fat-suppressed T2-weighted showing bone edema, osseous irregularity, and capsular enhancement at the first metatarsophalangeal joint (d)



References

- Pipili C, Sfritzer A, Cholongitas E (2009) Deforming arthropathy in SLE: review in the literature apropos of one case. *Rheumatol Int* 29(10):1219–1221
- Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, Maddison PJ (1990) Arthropathy of hands, feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 17(6):777–784
- Mizutani W, Quismorio FP Jr (1984) Lupus foot: deforming arthropathy of the feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 11(1):80–82
- Morley KD, Leung A, Rynes RI (1982) Lupus foot. *Br Med J (Clin Res Ed)* 284(6315):557–558
- De la SM, Garcia-Morteo O, Maldonado-Cocco JA (1985) Jaccoud's arthropathy of the knees in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 28(7):825–827