

O aparelho respiratório e as doenças reumáticas da infância e da adolescência

Vinicius Domingues¹, Marta Cristine Félix Rodrigues², Christianne Costa Diniz³,
Rozana Gasparello de Almeida⁴, Flavio Roberto Sztajn bok⁵

RESUMO

Distúrbios do aparelho respiratório nas doenças reumáticas que acometem a faixa etária pediátrica não são raros e podem apresentar características clínicas diferentes quando comparados ao quadro clínico de adultos. Este artigo de revisão procura mostrar as principais manifestações do aparelho respiratório, com ênfase no acometimento pulmonar, nas principais doenças reumáticas da infância e adolescência.

Palavras-chave: pulmão, doenças reumáticas, criança, sistema respiratório.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(1):81-96] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

O acometimento do trato respiratório nas doenças reumáticas na faixa etária pediátrica pode ocorrer em qualquer nível, sendo o acometimento pleuro-pulmonar a manifestação mais frequente. Este ocorre, geralmente, como manifestação da doença primária e, com menos frequência, como efeito adverso de tratamento medicamentoso. Este artigo procura, através de uma revisão de literatura usando as bases de pesquisa bibliográficas LILACS e MEDLINE, fazer uma revisão prática sobre o tema.

FEBRE REUMÁTICA

As manifestações pleuro-pulmonares na fase aguda da febre reumática (FR) são pouco frequentes. Dentre elas, podemos encontrar a pneumonia reumática e a pleurisia, em que

podemos observar grandes condensações para-hilares, que se modificam rapidamente, e espessamento trabecular interlobar ou interalveolar. O derrame pleural, quando presente, costuma ser serofibrinoso. Questiona-se se essa pneumonite reumática não seria, na verdade, uma manifestação resultante de sinais de insuficiência cardíaca, já que a radiografia de tórax pode revelar sinais de congestão pulmonar secundária a uma cardite grave. Há alguns poucos relatos de edema pulmonar, geralmente unilateral, associado à insuficiência mitral grave, com ou sem ruptura de cordoalha.¹⁻³

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

A artrite idiopática juvenil (AIJ) sistêmica é o subtipo mais frequentemente associado a manifestações de vias aéreas. Estas ocorrem em até cerca de dois terços dos casos, geralmente de

Submetido em 8/8/2010. Aprovado, após revisão, em 12/1/2011. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse. Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Setor de Reumatologia Pediátrica e Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ.

1. Graduando em Medicina, Universidade Estácio de Sá

2. Médica do Serviço de Reumatologia do IPPMG da UFRJ; Mestre em Pediatria na UFRJ

3. Médica Associada do Serviço de Reumatologia do IPPMG da UFRJ; Mestre em Pediatria na UFRJ

4. Pesquisadora Associada do Setor de Reumatologia do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Mestre em Pediatria, IFF-Fiocruz

5. Professor-Assistente do Departamento de Pediatria da UFRJ; Médico do Serviço de Reumatologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da UFRJ; Responsável pelo Setor de Reumatologia do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente da UFRJ; Professor-Adjunto de Reumatologia Pediátrica da Unigranrio

Correspondência para: Flavio R. Sztajn bok. Rua Bruno Lobo, 50, Ilha do Fundão, Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). CEP: 21941-912. E-mail: flaviosztajn bok@hotmail.com.

forma oligossintomática e associadas à pericardite ou a outros sinais de atividade de doença.⁴ Clinicamente, o paciente pode apresentar taquipneia, atrito pleural e estertores. A radiografia pode evidenciar a presença de pleurite, associada ou não a derrame pleural. Alguns pacientes com subtipo poliarticular podem desenvolver pneumonite intersticial e bronquiolite obliterante.^{5,6} Há relatos de alguns poucos casos em que os pacientes apresentaram hipertensão pulmonar primária, fibrose intersticial difusa do parênquima pulmonar associada à presença de granulomas intra-alveolares e intersticiais, pneumomediastino e hemossiderose pulmonar.⁷⁻⁹

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL

As manifestações pulmonares no lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESj) variam em gravidade, desde dor pleurítica discreta até hemorragia pulmonar. São menos frequentes na faixa etária pediátrica do que na população adulta, podendo aparecer como quadro inicial ou durante o curso da doença.^{10,11} A dor torácica é a manifestação mais frequente, podendo ser de origem musculoesquelética ou apresentar-se como dor do tipo pleurítica, com ou sem a presença de atrito pleural à ausculta e de derrame pleural na radiografia de tórax.¹⁰ O derrame pode ser uni ou bilateral e pode haver a presença de autoanticorpos. As frações C₃ e C₄ do complemento geralmente estão diminuídas e a concentração de proteínas é baixa. Derrames pequenos assintomáticos regredem apenas com o uso de anti-inflamatórios não hormonais.¹⁰⁻¹²

A pneumonite aguda, com presença de infiltrado pulmonar em pacientes com LESj, sugere que a etiologia seja infecciosa. A pneumonia bacteriana ou viral, ambas secundárias ao uso de imunossupressores, deve ser sempre descartada. Entretanto, a síndrome clínica de pneumonite lúpica aguda relacionada à atividade de doença tem sido descrita e pode ocorrer em aproximadamente 10% dos casos. É caracterizada clinicamente por febre, dispneia, tosse, hemoptoicos eventuais, infiltrados interstício-alveolares predominantemente basais, hipoxemia e derrame pleural em metade dos casos. O prognóstico da pneumonite aguda lúpica é muito ruim, com mortalidade de até 80% dos casos, caso o início do tratamento não seja precoce.¹⁰⁻¹³ A pneumonite crônica é infrequente e comporta-se como um quadro de fibrose pulmonar. A queixa mais comum é tosse seca, seguida de dispneia e dor pleurítica recorrente.

A doença intersticial pulmonar (DIP) é menos frequente do que em adultos.¹⁰⁻¹³ Em estudo realizado com crianças portadoras de LESj, a espirometria mostrou-se alterada em 37% dos casos, com predomínio de padrão restritivo, enquanto alterações da capacidade de difusão pulmonar com monóxido

de carbono ocorreram em 26% dos casos. Este estudo também mostrou que não parece existir correlação entre achados da espirometria com os da tomografia computadorizada de alta resolução, presentes em 8% dos pacientes, e com atividade da doença.¹⁰

A hemorragia pulmonar aguda pode ocorrer no LESj, traduzindo-se clinicamente pela presença de hemoptise aguda e fazendo-se acompanhar de elevadas taxas de mortalidade (85%). A apresentação clínica e radiológica, os achados histopatológicos e a história natural da hemorragia pulmonar aguda não se distinguem dos observados na pneumonite lúpica aguda, sugerindo que ambas as entidades pertençam ao mesmo espectro da doença lúpica pulmonar.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) tem sido reconhecida e descrita no LESj de forma mais frequente.¹⁰⁻¹² As manifestações clínicas são dispneia, dor torácica, tosse seca, astenia, edema de membros inferiores e palpitação. O diagnóstico é feito através do ecocardiograma Doppler. Caso o diagnóstico não fique claro ou não tenham sido excluídas as causas secundárias, como, por exemplo, tromboembolismo primário crônico, o cateterismo cardíaco do lado direito e a angiografia pulmonar devem ser solicitados.

A disfunção diafragmática, ou “síndrome do pulmão encolhido”, caracterizada por dispneia e dor pleurítica com achados radiológicos de diminuição do volume pulmonar com atelectasias basais, é descrita no LESj. Miosite como causa da elevação diafragmática foi relatada em cerca de 13% dos pacientes através de radiografia de tórax. A função diafragmática pode ser estudada pela ultrassonografia, estimulação do nervo frênico ou por eletroneuromiografia diafragmática.¹⁴

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) em crianças é rara e apresenta características diferentes da doença do adulto, como, por exemplo, ausência frequente de fatores de risco (fumo, anticoncepcional, aterosclerose) e maior incidência de infecção como fator predisponente.^{15,16} Os eventos trombóticos relatados são trombose venosa profunda em membros inferiores, embolia pulmonar e complicações trombóticas do sistema nervoso central. A HAP já foi descrita como fenômeno tromboembólico em crianças. Em um estudo multicêntrico de 121 pacientes com SAF primária e secundária, nenhum caso apresentou envolvimento pulmonar.¹⁵ Nos pacientes com LESj e síndrome do anticorpo antifosfolípido secundária, o diagnóstico e o tratamento podem representar um desafio, pois a hemorragia pulmonar pode ser uma manifestação catastrófica da síndrome.¹⁷

SÍNDROME DE SJÖGREN

A Síndrome de Sjögren (SSj) é rara em crianças e os critérios diagnósticos utilizados em adultos são pouco sensíveis nessa faixa etária.¹⁸⁻²⁰ A presença do anticorpo anti-Ro/SS-A está relacionada à maior frequência de manifestações extraglandulares, principalmente doença intersticial pulmonar, com testes de função respiratórios alterados (obstrução das vias aéreas pequenas).²¹ Na SSj primária, as manifestações pulmonares mais encontradas são tosse, rouquidão e sintomas associados à DIP. Já na forma secundária, a doença de base prepondera, não havendo relatos de diferenças nas manifestações em crianças.¹⁸⁻²⁰ A xerotraqueia e a bronquite “seca” são mais comumente observadas em adultos. O envolvimento das vias aéreas superiores leva a sintomas relacionados com nariz, seios da face e laringe posterior. A tosse seca pode ser confundida por longo tempo com alergia respiratória, asma ou bronquite. Pela raridade em crianças, a maioria dos estudos das manifestações pulmonares refere-se apenas a adultos.

DERMATOPOLIMIOSITE JUVENIL

Na dermatomiosite juvenil (DMJ) e na polimiosite juvenil (PMJ), as alterações pulmonares podem ocorrer como parte da doença ou advir de efeitos adversos relacionados às drogas utilizadas em seu tratamento.²²

A DIP pode ocorrer em até 40% dos pacientes, acometendo igualmente as duas doenças e precedendo o diagnóstico de miosite. Sua presença é um determinante de mau prognóstico da doença, com elevadas taxas de mortalidade.²³ A presença do anticorpo anti-Jo1 é descrita como marcador de sua presença, mas estudos apontam sua associação com melhor prognóstico e melhor resposta terapêutica.²⁴ Recentemente, foi descrito um possível novo marcador sorológico para a DIP, chamado KL-6, que consiste em uma glicoproteína produzida por pneumócitos tipo II, agindo como um fator quimiotático para fibroblastos.²³ O pneumotórax espontâneo e o pneumomediastino têm sido relatados como uma das complicações da DIP.²⁵ Há relatos de casos de HAP.^{22,24,26,27} Os testes de função pulmonar mostrarão um padrão restritivo com diminuição da capacidade de difusão.²³

A fraqueza dos músculos respiratórios, que ocorre em 4% a 8% dos pacientes com DMJ/PMJ, está presente em quadros mais graves. Os músculos mais afetados são o diafragma, os intercostais e os acessórios. A consequência desse envolvimento pode variar de uma dispneia leve a moderada, com imagem de atelectasia na radiografia de tórax, até insuficiência pulmonar franca. Vários estudos apontam para o fato de que esse acometimento é frequentemente subestimado. Há relatos de hipercapnia por fraqueza do diafragma.^{22,24,26,27}

A infecção é uma das complicações potencialmente letais das miopatias. Os fatores responsáveis são: fraqueza dos músculos respiratórios, levando a tosse ineficaz, atelectasia e predisposição à pneumonia bacteriana; dismotilidade esofágica, levando à pneumonia de aspiração; a própria patogenia da doença, com linfopenia afetando as células T e B e gerando aumento no risco de infecção oportunista.

ESCLERODERMIA

Os principais órgãos envolvidos na esclerose sistêmica (SSc) são o trato gastrointestinal e os pulmões.²⁸ As complicações pulmonares são as principais causas de óbito, podendo apresentar-se de forma isolada ou associada, e estão listadas na Tabela 1.^{29,30}

Tabela 1

Principais complicações pulmonares da esclerodermia

§ fibrose intersticial
§ hipertensão arterial pulmonar
§ efusões pleurais
§ pneumotórax espontâneo secundário à rotura de bolhas subpleurais
§ bronquiectasias
§ restrição da caixa torácica secundária ao endurecimento da pele e tecido subcutâneo
§ disfunção diafragmática
§ pneumonite aspirativa crônica secundária à dismotilidade do esôfago
§ pneumonite associada às drogas usadas no tratamento, como o metotrexate
§ neoplasia pulmonar

A manifestação pulmonar mais comum da SSc é a fibrose intersticial, menos frequente na doença da criança do que do adulto.²⁸ O pior prognóstico da SSc tem relação direta com gravidade da HAP e coexistência da DIP. O envolvimento pulmonar pode ser diagnosticado em pacientes sem sintomas cardiopulmonares utilizando-se uma combinação de testes não invasivos para a triagem e invasivos para a confirmação. A detecção e a intervenção terapêutica precoces na HAP e na DIP retardam o aparecimento das complicações e diminuem a mortalidade na SSc.³¹⁻³³

A utilidade da avaliação da presença de anticorpos como fatores de risco ou proteção para as diferentes manifestações pulmonares da esclerodermia é menor na SSc juvenil quando comparada à doença do adulto, já que a presença desses anticorpos é menor naquela faixa etária.³⁴

VASCULITES

Nesse grupo heterogêneo de doenças, algumas podem cursar com vasculite pulmonar, principalmente aquelas que acometem vasos pequenos, como arteríolas, vênulas e capilares.

Granulomatose de Wegener

Vasculite granulomatosa necrotizante de pequenos vasos, evento raro na faixa etária pediátrica, pode acometer os tratos respiratórios superior e inferior. O envolvimento isolado das vias aéreas superiores é raro, mas, quando associado a outros sintomas, é considerado a segunda manifestação mais frequente, e costuma levar o paciente ao médico por se assemelhar a infecções como otite, sinusite, mastoidite, condrite ou pneumonia. Essas manifestações podem conduzir a danos permanentes, como perfuração do septo nasal com deformidade nasal em sela, sinusite crônica, otite crônica com lesão do nervo facial e paralisia facial, surdez de condução, estenoses subglótica e traqueobrônquica – complicações que podem ser encontradas em até 50% das crianças com essa doença.³⁵ O paciente pode apresentar rinorreia, descarga nasal purulenta e/ou sanguinolenta, ressecamento da mucosa nasal com formação de crostas e pústulas, úlceras nasais, epistaxe, otite média, sinusite, hemoptise, dispneia, dor torácica do tipo pleurítica, sinais de obstrução de vias aéreas superiores e laringe, como estridor e rouquidão.³⁶ Muitas vezes, os pacientes vão apresentar febre por infecção secundária.

Akikusa *et al.*³⁷ relataram uma série de casos em que 80% dos pacientes evoluíram com envolvimento pulmonar. Destes, 44% tiveram hemorragia pulmonar e 20%, insuficiência respiratória. A hemorragia pulmonar maciça é a manifestação que mais coloca a vida do paciente em risco. O paciente pode apresentar hemoptise não só por capilarite pulmonar, mas também por embolia pulmonar e trombose de veias profundas. Estudo multicêntrico envolvendo centros de reumatologia pediátrica norte-americanos e canadenses observou que as mais frequentes manifestações clínicas iniciais foram sintomas constitucionais (89,2% dos pacientes), pulmonares (80%), acometimento de vias aéreas superiores (80%) e renal (75,4%). Dentre os sinais e sintomas pulmonares, destacaram-se: respiração curta, tosse crônica, hemoptise e hemorragia alveolar, nódulos, testes de função pulmonar anormais, infiltrados pulmonares fixos, pleurisia e dependência de oxigênio. O acometimento pulmonar mostrou-se grave a ponto de se indicar oxigenioterapia ou prótese mecânica em quase 25% dos pacientes.³⁸ Em relação às vias aéreas superiores, houve envolvimento nasal, sinusite, otite, mastoidite, estenose subglótica, alteração da acuidade auditiva e úlceras orais.

A radiografia de tórax pode ser normal ou revelar alterações pulmonares, como atelectasias, nódulos, lesões cavitárias e infiltrados/opacificações pulmonares, além de opacificações pleurais. Estas podem ser confirmadas por meio de tomografia computadorizada. Um estudo tomográfico realizado com 18 crianças revelou a presença de nódulos em 90% dos casos, opacificação com padrão vidro fosco em 52% e opacificação

do espaço aéreo em 45% dos casos.³⁹ Os exames laboratoriais são inespecíficos, com exceção da presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (padrão central, conhecido como c-ANCA), que, quando presente, é altamente específico para o diagnóstico de granulomatose de Wegener. A biópsia de seios nasais mostra tipicamente presença de necrose granulomatosa e inflamação crônica.

Síndrome de Churg-Strauss

Vasculite granulomatosa que cursa com importante eosinofilia periférica, infiltrado pulmonar transitório, asma grave, sinusite, mono ou polineuropatia, lesões cutâneas e eosinofilia extravascular. A radiografia de tórax pode apresentar infiltrado pulmonar transitório, infiltrado nodular bilateral ou de padrão intersticial, linfonodopatia hilar bilateral e derrame pleural.^{35,36} Zwerina *et al.*,⁴⁰ em revisão sistemática da literatura, reuniram 33 casos da doença em crianças e observaram que, nessa faixa etária, as manifestações cardiopulmonares foram mais frequentes do que em adultos. Embora asma e sinusite apresentassem frequências semelhantes, os infiltrados pulmonares transitórios foram bem mais frequentes na faixa etária pediátrica, acometendo 88% dos casos (59% de adultos), enquanto derrame pleural ocorreu em 12% dos pacientes.

Púrpura Henoch-Schönlein

É a vasculite mais comum da infância e apresenta manifestações cutâneas, gastrointestinais, articulares, renais e sistêmicas. É uma vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos caracterizada pelo depósito de imunocomplexos de IgA. Costuma ser precedida por uma infecção de vias aéreas superiores. Raramente pode cursar com hemorragia pulmonar e pneumonite intersticial.³⁵

Poliangiíte Microscópica

Vasculite necrotizante não granulomatosa extremamente rara na faixa etária pediátrica, é considerada uma síndrome pulmão-rim. Acomete vasos de pequeno calibre e tem como principal característica o desenvolvimento de glomerulonefrite rapidamente progressiva e hemorragia alveolar. Os pacientes com acometimento pulmonar podem apresentar hemoptise, pleurisia, dispneia e broncoespasmo. São descritos poucos casos na faixa etária pediátrica, com manifestações constitucionais e pulmonares, que variam de infiltrados focais à hemorragia pulmonar massiva e hemoptise secundária à capilarite alveolar. Os anticorpos p-ANCA (padrão periférico) e c-ANCA podem apresentar títulos elevados.³⁵

Doença de Kawasaki

Vasculite necrosante que acomete vasos de pequeno e médio calibre, de etiologia desconhecida, é relativamente comum na infância e pode apresentar uma complicação séria, que é o surgimento de aneurismas coronarianos. O paciente pode apresentar manifestações nas vias aéreas na fase inicial da doença, como tosse, coriza e rouquidão, o que sugere infecção das vias aéreas superiores. Pode ocorrer pneumonite por vasculite nos vasos pulmonares ou secundária ao acometimento cardiovascular (miocardite e endocardite). A radiografia de tórax pode revelar um infiltrado transitório na fase aguda da doença. Algumas crianças podem apresentar reativação da cicatriz do BCG, com acentuação do exantema em torno desta, de causa desconhecida.⁴¹

Arterite de Takayasu

Embora a etiologia seja desconhecida, em algumas partes do mundo parece haver relação com a tuberculose. Acomete principalmente a aorta e seus ramos principais, sendo que cerca de 50% dos pacientes podem ter envolvimento das artérias pulmonares, embora os sintomas relacionados à arterite pulmonar sejam menos frequentes. O envolvimento pulmonar pode levar a dor torácica, hemoptise, hipertensão pulmonar e dispneia.⁴²

Vasculite Urticariforme Hipocomplementêmica

Vasculite leucocitoclástica de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela presença de lesões urticariformes recorrentes, purpúricas ou semelhantes a um eritema multiforme, que costumam durar de 24 a 72 horas. Alguns pacientes evoluem com angioedema facial e laríngeo, e com estridor e dispneia. Pode haver acometimento pulmonar em 30% dos casos, apresentando tosse, dispneia e hemoptise.⁴³

Síndrome de Goodpasture

Raramente encontrada em crianças e adolescentes, caracteriza-se pela presença de hemorragia pulmonar e glomerulonefrite proliferativa, associadas à presença do anticorpo antimembrana basal glomerular. O paciente apresenta queixas de dispneia, dor torácica, broncoespasmo e hemoptise, acompanhados de sintomas sistêmicos como febre, tremores, sudorese intensa.^{35,36}

Doença de Behçet

Doença capaz de acometer vasos de qualquer calibre, tanto arteriais quanto venosos. As artérias mais acometidas são as carótidas, pulmonares, aorta, ilíacas e poplíteas. O envolvimento da artéria pulmonar geralmente ocorre nos ramos proximais grandes, podendo levar a quadros de hemoptise, devido à fistula da artéria

com os brônquios e à obstrução venosa. Podem ocorrer, também, infarto pulmonar, hemorragia, derrame pleural, arterite ou vasculite pulmonares, estenose brônquica, doença obstrutiva das vias aéreas, bronquite crônica e fibrose. Exames de imagem podem revelar opacidades bem definidas ou de padrão retículo-nodular e perda de volume pulmonar. Pode haver, também, rotura de aneurismas arteriais pulmonares, causando hemoptise, áreas de hemorragia, pneumonia, trombose venosa profunda e embolia.^{35,36}

Policondrite recidivante

Doença inflamatória sistêmica que pode acometer a estrutura e, conseqüentemente, a função das cartilagens, órgãos dos sentidos e os sistemas cardiovascular, renal e nervoso. O paciente pode apresentar condrite auricular, condrite nasal com deformidade do nariz em sela, acometimento da árvore traqueobrônquica com condrite traqueal e/ou laríngea, lesões da aorta, poliartrite inflamatória por envolvimento da sinóvia, costochondrite, perda auditiva neurosensorial, vertigem por disfunção vestibular e inflamação ocular, como conjuntivite, ceratite, episclerite e uveíte. A radiografia de tórax pode revelar a presença de estreitamento traqueal, opacidades secundárias à pneumonia ou à atelectasia induzida por obstrução, aumento da vascularização pulmonar ou edema pulmonar. A radiografia cervical de perfil pode mostrar calcificações da traqueia ou da cartilagem laríngea. A tomografia computadorizada e, em especial, a ressonância magnética permitem maior avaliação das lesões e distinção entre inflamação e fibrose. As provas de função pulmonar podem apresentar graus variados de obstrução inspiratória e/ou expiratória.^{35,36}

DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS

As doenças autoinflamatórias, também conhecidas como síndromes de febre periódica, são causadas por desordens da imunidade inata herdada ou adquirida. São doenças multisistêmicas caracterizadas por episódios recorrentes de febre e inflamação sistêmica na ausência de infecção e sem produção de autoanticorpos. Podem acometer pele, olhos, articulações, superfícies serosas e outros órgãos internos. No grupo das síndromes hereditárias que cursam com manifestações pleuro-pulmonares, encontramos a febre familiar do mediterrâneo (FFM), a síndrome de febre periódica associada ao fator de necrose tumoral (TRAPS), a síndrome de febre periódica associada à hiperimmunoglobulinemia D (HIDS), as síndromes de febre periódica associadas à criopirina (CAPS) e as artrites granulomatosas pediátricas associadas ao gene *NOD2* (síndrome de Blau e sarcoidose de início precoce – *Early Onset Sarcoidosis*).

As manifestações das doenças autoinflamatórias no aparelho respiratório podem caracterizar-se pelo acometimento agudo e recorrente dos episódios de inflamação, em que se pode encontrar pleurite estéril autolimitada, manifestação mais frequente, e vasculite pulmonar grave. Os quadros de evolução crônica, geralmente complicações da inflamação não controlada, podem ocorrer na amiloidose pulmonar e nas neoplasias.

Pleurite

A FFM manifesta-se geralmente na infância, com ataques recorrentes espontâneos ou desencadeados por estresse, imunização ou menstruação, que duram em torno de três a quatro dias, sendo a febre alta e a serosite as principais manifestações. A pleurite estéril é segunda serosite mais frequente após a peritonite e a terceira manifestação clínica mais comum após peritonite e artralgia. A dor torácica pleurítica ocorre em aproximadamente 40% dos casos, geralmente é unilateral e pode estar isolada ou associada à peritonite. Os movimentos respiratórios causam dor, o murmúrio vesicular pode estar diminuído nos casos mais graves e, na radiografia de tórax, podem ser visíveis pequena efusão pleural ou espessamento pleural, em casos recorrentes.^{44,45}

Embora bem mais comum na FFM, a pleurite pode ocorrer também na TRAPS. Os ataques de inflamação podem durar de uma a quatro semanas e se apresentam com febre, dor abdominal, mialgia, exantema, linfadenopatia, conjuntivite, edema periorbitário e dor pleurítica. O tratamento com altas doses de corticosteroide e agentes biológicos como os anti-TNF nem sempre se mostra eficaz. O uso de bloqueadores da IL-1 (anakinra) mostrou-se eficaz em alguns pacientes.⁴⁶

Vasculite pulmonar

A FFM pode estar associada a outras doenças sistêmicas como a púrpura de Henoch-Schönlein, a poliarterite nodosa (PAN) e a doença de Behçet, e, portanto, as manifestações pulmonares vasculíticas dessas doenças podem estar presentes. Embora o acometimento pulmonar seja incomum na PAN, a dispneia grave, a tosse, a hemoptise, a dor torácica e a febre podem ser manifestações clínicas de pneumonia intersticial, fibrose intersticial, bronquiolite obliterante e infiltrado pulmonar.^{44,47}

Amiloidose

A amiloidose sistêmica é uma das manifestações mais graves das doenças autoinflamatórias, em especial da FFM, e

se deve à deposição tecidual dos fragmentos de amiloide sérico A.⁴⁸ Esses depósitos ocorrem com mais frequência nos rins, trato respiratório, trato gastrointestinal, glândulas adrenais, baço e testículos. Embora a amiloidose ocorra após longo tempo de doença inflamatória não controlada, em alguns casos seu aparecimento pode preceder os ataques febris, um fenômeno relacionado à persistência de um estado de inflamação subclínico, mesmo na ausência de sintomatologia.⁴⁷ O tratamento profilático com colchicina oral diariamente na FFM é eficaz na prevenção dos ataques e do desenvolvimento da amiloidose, e deve durar a vida toda.⁴⁵ O controle da inflamação com terapias imunossupressoras ou com uso de imunobiológicos pode ser necessário nos casos refratários.⁴⁹ A amiloidose ocorre também, com relativa frequência, na CAPS (Síndrome de Muckle-Wells e CINCA/NOMID) e na TRAPS, mas é rara na HIDS.⁴⁵ A amiloidose traqueobrônquica é a forma mais comum de acometimento do trato respiratório e a sintomatologia clínica varia segundo a localização dos depósitos amiloides ao longo da árvore traqueobrônquica.

Neoplasia

A ocorrência de mesotelioma de peritônio e pleura já foi descrita em pacientes com FFM e está associada ao estímulo inflamatório recorrente das membranas serosas.⁴⁴

Manifestações pulmonares das doenças autoinflamatórias granulomatosas

Artrite granulomatosa pediátrica (AGP) é hoje a denominação proposta que engloba duas doenças fenotipicamente idênticas, a Síndrome de Blau, de herança autossômica dominante, e a sarcoidose de início precoce (*early onset sarcoidosis* – EOS), forma esporádica da doença que tem início antes dos 4 anos. Atualmente, sabe-se que o encontro da mesma mutação no gene *NOD2* as identifica como uma mesma doença.⁵⁰⁻⁵²

A AGP é caracterizada pela tríade clínica cuja manifestação mais comum é a infiltração granulomatosa não caseosa da pele, sinóvia e olhos (exantema, artrite e uveíte). Embora de ocorrência rara na AGP, já foram descritos casos de pneumonia intersticial, granuloma brônquico e tromboembolismo pulmonar.⁵²⁻⁵⁴ O tratamento dos quadros pulmonares associados compreende as mesmas drogas usadas no controle das outras manifestações da doença, como corticosteroides, imunossupressores e imunobiológicos. O uso do metotrexate deve ser evitado, em razão de sua toxicidade pulmonar.⁵²

SARCOIDOSE

Doença granulomatosa multissistêmica de etiologia desconhecida, rara na faixa etária pediátrica, manifesta-se histopatologicamente por um infiltrado granulomatoso não caseoso. Acomete principalmente os pulmões e o sistema linfático, mas os granulomas podem estar presentes em quaisquer órgãos. A doença pode apresentar um curso benigno e apresentar remissão espontânea ou evoluir de forma grave. Em geral, apresenta-se com linfonodopatia hilar bilateral, infiltrado pulmonar e lesões oculares ou cutâneas, como o eritema nodoso. Nas crianças com até 4 anos, costuma manifestar-se com uma doença cutânea (78%), articular (58%) e ocular (58%), sem sintomas pulmonares específicos.⁵⁵

MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DAS DOENÇAS REUMÁTICAS

O aparelho respiratório não parece ser alvo comum desses efeitos indesejáveis, exceto pela frequência dos quadros infecciosos, principalmente das vias aéreas superiores.

Os anti-inflamatórios não hormonais raramente apresentam efeitos adversos associados com o comprometimento do aparelho respiratório. Há relatos de que o ácido acetil-salicílico e a indometacina podem levar ao surgimento de broncoespasmo ou à precipitação de crise de asma.⁵⁶

Em relação às drogas sintéticas modificadoras da doença, a principal delas associada a efeito adverso é o metotrexate. A toxicidade pulmonar causada por essa droga parece ocorrer principalmente no primeiro ano de uso. Os quadros clínicos são: pneumonite intersticial aguda, fibrose intersticial, bronquiolite obliterante com pneumonia organizada, pleurite, derrame pleural, nódulos pulmonares, edema agudo não cardiogênico e hiperreatividade de vias aéreas. Em adultos, efeitos adversos em pacientes com artrite reumatoide ocorrem em 2% a 7% dos casos com o uso da droga em doses baixas.⁵⁷ O uso do metotrexate pode associar-se a quadros de pneumonia, principalmente infecções oportunistas associadas ao *Pneumocystis jiroveci*.⁵⁷ Essa droga tem sido bastante utilizada no tratamento de várias doenças reumáticas na infância, mas estudos têm demonstrado que sua toxicidade pulmonar é muito pouco significativa nessa faixa etária.^{58,59} Cron *et al.*⁶⁰ relataram eventual pneumonite induzida pelo uso de metotrexate em uma criança com artrite idiopática juvenil. Schmuling *et al.*⁶¹ estudaram a função pulmonar em pacientes com artrite idiopática juvenil utilizando metotrexate por longo tempo e confirmaram sua segurança. O acometimento pulmonar pela sulfasalazina, outra droga desse grupo, mostrou raros relatos de pneumonite intersticial, fibrose e alveolite em adultos, mas não em crianças.⁶²

A suscetibilidade à infecção em pacientes em uso de corticosteroides parece estar relacionada à dose e ao tempo de uso, além, é claro, da imunossupressão associada à doença de base e ao uso concomitante de algum outro agente imunossupressor.⁶³

As drogas citotóxicas podem predispor a quadros infecciosos pulmonares. Recentemente, foram relatados casos de bronquiolite obliterante com pneumonia organizada e pneumonite intersticial em pacientes adultos com doença inflamatória intestinal usando azatioprina.⁶⁴

Em relação à classe conhecida como agentes biológicos, os principais eventos adversos referem-se ao aumento na frequência de infecções, principalmente no trato respiratório superior. O TNF desempenha importante papel na formação e manutenção de granulomas dentro da resposta imune. Desse modo, o uso de agentes anti-TNF predisporia à disseminação de agentes que lá estariam encarcerados, como micobactérias e fungos. As informações atualmente disponíveis sugerem que essa classe de drogas aumenta o risco para tuberculose, e que a maioria dos casos resulta de reativação de uma infecção prévia. Desconhece-se a contribuição de infecções recentes, mais frequentes nas crianças, para esse fenômeno.⁶⁵ Mesmo assim, todas as crianças e adolescentes que serão submetidos à terapia com esses fármacos deverão ser previamente avaliados com prova tuberculínica (PT) e radiografia de tórax antes de seu início, para investigação de tuberculose latente ou doença.^{66,67} Caso a doença ativa seja excluída em pacientes com PT positiva, a terapia com isoniazida por nove meses está preconizada como profilaxia da evolução da infecção latente para doença. Nesses casos, o início da terapia com o agente anti-TNF deverá ser postergado por pelo menos 1 a 2 meses.⁶⁵ Thavarajah *et al.*,⁶⁸ em revisão da literatura, mostraram a associação dos agentes anti-TNF com infecções (micobactérias, bactérias, fungos), nódulos pulmonares, pneumonite crônica e fibrose pulmonar.

O rituximabe, anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, parece estar associado ao aumento de infecções virais, com comprometimento pulmonar, uma vez que causa diminuição prolongada do nível das imunoglobulinas séricas, principalmente nas crianças.⁶³ Em relação ao tocilizumabe, anticorpo monoclonal humanizado recombinante que age como antagonista dos receptores de interleucina-6, os relatos de acometimento pleuro-pulmonar referem-se a casos de pneumonia associada às alterações imunes causadas pela droga. Há alguns relatos de pneumonia necrotizante e bronquite aguda, mas o principal foco de infecções é o trato respiratório superior.⁶⁹ Keane *et al.*⁷⁰ não encontraram evidências na literatura de associação de tuberculose com o uso de outros agentes biológicos também de uso corrente, como abatacepte e anakinra.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Oliveira SKF, Azevedo ECL. Febre Reumática. *Reumatologia Pediátrica*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
- Giuliano JS, Sekar P, Dent CL, Border WL, Hirsch R, Manning PB. Unilateral pulmonary edema and acute rheumatic fever. *Eur J Pediatr* 2008; 167(4):465-7.
- Anderson Y, Wilson N, Nicholson R, Finucane K. Fulminant mitral regurgitation due to ruptured chordae tendinae in acute rheumatic fever. *J Paediatr Child Health* 2008; 44(3):134-7.
- Oliveira SKF, Sant'Anna C, Abdo Neto JA. Manifestações pleuropulmonares na artrite reumatoide juvenil. *Rev Bras Reumatol* 1985; 25(3):95-101.
- Sohn DI, Laborde HA, Bellotti M, Seijo L. Juvenile rheumatoid arthritis and bronchiolitis obliterans organized pneumonia. *Clin Rheumatol* 2007; 26(2):247-50.
- Dikensoy O, Bayram N, Bingol A, Filiz A. Bronchiolitis obliterans in a case of juvenile rheumatoid arthritis presented with pneumomediastinum. *Respiration* 2002; 69(1):100-2.
- Oliveira SKF. Hipertensão pulmonar na artrite reumatoide juvenil. *Arq Bras Ped* 1997; 4(Suppl.1):S193.
- Schultz R, Mattila J, Gappa M, Verronen P. Development of progressive pulmonary interstitial and intraalveolar cholesterol granulomas associated with therapy-resistant chronic systemic juvenile arthritis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32(5):397-402.
- Chu SH, Shyur SD, Peng YH, Wu CY, Chang CL, Lai CL *et al*. Juvenile idiopathic arthritis with pulmonary hemosiderosis: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35(2):133-5.
- Lilleby V, Aaløkken T, Johansen MB, Førre O. Pulmonary involvement in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:203-8.
- Delgado EA, Malleson PN, Pirie GE, Petty RE. The pulmonary manifestations of childhood onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19:285-93.
- Trapani S, Camiciottoli G, Ermini M, Castellani W, Falcini F. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: a study on lung function inpatients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus* 1998; 7:545-50.
- Moradinejad MH. Treatment of intractable pulmonary hemorrhage in two patients with childhood systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2009; 29:1113-5.
- Ferguson PJ, Weinberger M. Shrinking Lung Syndrome in a 14-Year-Old boy with Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:194-7.
- Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S *et al*. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008; 122:e1100-7.
- Cimaz R, Descloux E. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32:553-73.
- Stamp L, Becker L, Lambie N, Donald SM, Meates-Dennis M. Pulmonary hemorrhage in a 13-year-old girl: an unusual presentation of systemic lupus erythematosus. *J Paediatr Child Health* 2008; 44:743-5.
- Stiller M, Golder W, During E, Biedermann T. Primary and secondary Sjögren's syndrome in children: a comparative study. *Clin Oral Invest* 2000; 4(3):176-82.
- Houghton K, Malleson Peter, Cabral D, Petty R, Tucker L. Primary Sjögren Syndrome in Children and Adolescents: Are Proposed Diagnostic Criteria Applicable? *J Rheumatol* 2005; 32(11):2225-32.
- Cimaz R, Casadel A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F *et al*. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr* 2003; 162(10):661-5.
- Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:709-12.
- Kobayashi I, Yamada, M, Takahashi, Y, Kawamana N, Okano M, Sakiyama Y *et al*. Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:371-4.
- Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, Tylen U, Jorfeldt, Tornling GR *et al*. Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis: Longitudinal Evaluation by Pulmonary Function and Radiology. *Arthritis Rheum* 2008; 59(5):677-85.
- Kashiwabara K, Ota K. Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease in a Dermatomyositis Patient with High Levels of Creatine Phosphokinase, Severe Muscle Symptoms and Phosphokinase, and Positive Jo-1 Antibody. *Int Med* 2002; 41(7):584-8.
- Kono H, Inokuma S, Nakayama H, Suzuki M. Pneumomediastinum in dermatomyositis: association with cutaneous vasculopathy. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:372-6.
- Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(4):833-57.
- Trapani S, Camiciottoli G, Vierucci M, Falcini F. Pulmonary involvement in Juvenile Dermatomyositis: a two-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:216-20.
- Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger TA Jr, Lehman TJ *et al*. The Pediatric Rheumatology European Society/ American College of Rheumatology/ League Against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 57(2):203-12.
- Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, Pohl D, Parodi A, Cittadini G *et al*. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(5):408-13.
- Zeuner M, Muller-Ladner U, Mohr VD, Lang B. Spontaneous pneumothorax in a patient with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1996; 15(2):211-3.
- Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA *et al*. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest* 2008; 134(3):601-5.
- Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Tokuda M, Yang Y, Yamadori I *et al*. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(3):281-3.
- Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM *et al*. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: Impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2):569-77.
- Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Ravelli A *et al*. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunological features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12):3971-8.

35. O'Neil KM. Progress in pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:538-46.
36. Dinwiddie R, Sonnappa S. Systemic diseases and the lung. *Pediatr Resp Rev* 2005; 6:181-9.
37. Akikusa J, Schneider R, Harvey E, Hebert D, Thorner PS, Laxer RM *et al.* Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Care Res* 2007; 57(5):837-44.
38. Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, O'Neil KM, Hashkes PJ, Higgins G *et al.* Classification, presentation and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum* 2009; 60(11):3413-24.
39. Levine D, Akikusa J, Manson D, Silverman E, Schneider R. Chest CT findings in pediatric Wegener's granulomatosis. *Pediatr Radiol* 2007; 37:57-62.
40. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. Churg-Strauss syndrome in childhood. A systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39(2):108-15.
41. Oliveira SKF, Azevedo ECL. *Vasculites. Reumatologia Pediátrica.* Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
42. Nakabayashi K, Kurata N, Nangi N. Pulmonary artery involvement as first manifestation in three cases of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996; 54(Suppl):S177.
43. Martini A, Ravelli A, Albani S, De Benedetti F, Massa M, Wisniewski JJ *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome with severe systemic manifestations. *J Pediatr* 1994; 124(5pt1):742-4.
44. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever. *Clin Chest Med* 2002; 23:505-11.
45. Lachmann H, Hawkins PN. Developments and clinical understanding of autoinflammatory disorders. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(1):212.
46. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C *et al.* Diagnosis and management of Autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 2008; 28(Suppl1):S73-83.
47. Stojanov S, Kastner D. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:586-99.
48. Buxbaum JN. The systemic amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 16:67-75.
49. Korkmaz C. Immunossuppressive treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:107-8.
50. Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT *et al.* Pediatric Granulomatous Arthritis: An International Registry. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10):3337-44.
51. Aróstegui J, Arnal C, Merino R. NOD2 gene-associated Pediatric Granulomatous Arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3805-13.
52. Rose CD, Aróstegui J, Martin TM. NOD2-associated Pediatric Granulomatous Arthritis an expanding phenotype. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1797-1803.
53. Becker M, Martin TM, Doyle TM, Rosé CD. Interstitial pneumonitis in Blau syndrome with documented mutation in CARD15. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1292-4.
54. Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa NL. Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and Early-Onset Sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:242-50.
55. Pattishall EN, Kendig, Jr EL. Sarcoidosis in Children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:195-203.
56. Furst DE. Toxicity of antirheumatic medications in children with juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1992; 33:11-5.
57. Rau R, Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:83-94.
58. Rose C, Singen B, Einchenfield A, Goldsmith DP, Athreya BH. Safety and efficacy of methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1990; 117(4):653-9.
59. Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992; 120:468-73.
60. Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998; 132:901-2.
61. Schmulung H, Stephan V, Burdach S, Horneff G. Pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis and effects of methotrexate therapy. *Z Rheumatol* 2002; 61(2):168-72.
62. Hamadeh MA, Atkinson J, Smith L.J. Sulfasalazine-induced pulmonary disease. *Chest* 1992; 101(4):1033-7.
63. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
64. Ananthakrishnan AN, Attila T, Otterson MF, Lipchik RJ, Massey BT, Komorowski RA *et al.* Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(7):682-8.
65. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Elong R *et al.* Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:148-55.
66. Efthimiou P, Sood S. Quantiferon TB gold test: The new standart for screening of latent tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):276.
67. Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T *et al.* Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1661-3.
68. Thavarajah K, Wu P, Rhew EJ, Yeldandi AK, Kamp DW. Pulmonary complications of tumor necrosis factor-target therapy. *Respir Med* 2009; 103(5):661-9.
69. Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2009; 69(5):609-32.
70. Keane J, Bresnihan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:443-9.