

LINFOPENIA T CD4 NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Sofia Ferreira,* Júlia Vasconcelos,** António Marinho,** Fátima Farinha,*** Isabel Almeida,***
João Correia,*** Paulo Barbosa,**** Teresa Mendonça,*** Carlos Vasconcelos*****

Resumo

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença inflamatória crónica caracterizada pela presença de autoanticorpos, formação de imunocomplexos e consequente lesão de órgão. Diversas alterações do sistema imune têm sido descritas, nomeadamente dos linfócitos T CD4, em particular do subgrupo de células reguladoras.

Objectivo: Quantificar a população T CD4 numa população de doentes com LES e avaliar sua relação com a actividade da doença lúpica, atingimento de órgãos, terapêutica e infecções.

Métodos: Estudo retrospectivo envolvendo os doentes com LES seguidos na consulta de Imunologia Clínica do Hospital Geral Santo António, Porto, que realizaram algum estudo de citometria de fluxo.

Resultados: Avaliaram-se 29 doentes, 16 estavam sob corticoterapia e seis sob imunossuppressores. O SLEDAI médio na data da colheita era de nove e o ECLAM de três.

Trinta e um por cento tinha leucopenia, 76% linfopenia e a mesma percentagem défice de CD4. Linfopenia CD4 inferior a 500/mm³ ocorreu em 55% dos doentes, em 31% inferior a 200/mm³.

Todos os doentes com SLEDAI ≥20 e ECLAM ≥4 apresentavam CD4 inferiores a 500/mm³ e todos os doentes sem actividade apresentavam CD4 superiores a 500/mm³.

Durante o seguimento observaram-se três in-

fecções oportunistas: meningite criptocócica, aspergilose pulmonar e pneumonia por *P.jirovecii*, todas em doentes com CD4 inferiores a 500/mm³.

Conclusões: A linfopenia T CD4 foi muito prevalente nesta população de doentes lúpicos.

Observou-se uma relação inversa entre a contagem de linfócitos T CD4 e a actividade da doença.

As infecções oportunistas surgiram em doentes com linfopenia T CD4 grave.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Linfócitos T CD4; Linfopenia; Actividade Lúpica; Infecções oportunistas.

Abstract

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an inflammatory chronic disease characterized by the presence of autoantibodies, immunocomplex production and organ injury. Several alterations of the immune system have been described, namely of CD4 T cells, with particular focus on regulatory subgroup.

Objective: Quantify peripheral CD4 T cells in a population of patients with SLE and correlate it with lupus activity, affected organs, therapeutics and infections.

Methods: Retrospective study involving all SLE patients seen in the clinical immunology outpatient clinic of the Hospital Geral Santo António, Porto that has done some peripheral blood flow cytometry study.

Results: Twenty-nine patients have been evaluated, 16 were taking glucocorticoids and six immunosuppressors. The mean SLEDAI at the study time was nine and the ECLAM was three.

Thirty-one percent of the patients had leukopenia, 76% lymphocytopenia and the same number CD4 depletion. Fifty-five percent of the patients had CD4 levels lower than 500/mm³, 31% lower

*Interna Complementar de Medicina Interna; Serviço de Medicina

**Assistente Hospitalar Graduada de Patologia Clínica; Serviço de Imunologia

***Assistente Hospitalar de Medicina Interna; Unidade de Imunologia Clínica

****Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna; Unidade de Imunologia Clínica

*****Assistente Hospitalar Graduado; Unidade de Imunologia Clínica; Director do Serviço de Medicina

*****Responsável da Unidade de Imunologia Clínica.

Hospital Geral de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

than 200/mm³.

All patients with SLEDAI \geq 20 and ECLAM \geq 4 had CD4 counts inferior to 500/mm³ and all patients with inactive disease had CD4 superior to 500/mm³.

There have been three opportunistic infections: cryptococcal meningitis, pulmonary aspergilosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, all in patients with CD4 counts lower than 500/mm³.

Conclusion: Decreased CD4 T cells counts have been very common in this study population.

There is an inverse relation between CD4 cells counts and disease activity. Opportunistic infections occurred in patients with severe CD4 depletion.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; CD4 T Lymphocytes; Lymphocytopenia; SLE Activity; Opportunistic infections

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença inflamatória crónica caracterizada pela presença de autoanticorpos, formação de imunocomplexos e consequente lesão de órgão. Diversas alterações do sistema imune têm sido descritas, nomeadamente disfunção dos linfócitos B, alterações quantitativas¹⁻⁴ e funcionais^{5,6} dos linfócitos T e seus subtipos. Sendo uma doença em que a imunidade humoral e as células B constituem sempre o principal foco sob o prisma fisiopatológico, ultimamente tem-se vindo cada vez mais a falar da importância das células T.

Os linfócitos T CD4, em particular as células reguladoras têm um papel importante no controlo da autoreactividade e na patogénese das doenças autoimunes. Existem diversos tipos de células reguladoras, incluindo células T reguladoras CD4 (Treg), Th3, Tr1 e células T CD8. As Treg CD4 constituem cerca de 5 a 10% da população T CD4.⁵ No homem, as células Treg naturais expressam CD4 e CD25 (CD4+CD25^{int-high}) e são também positivas para o factor de transcrição *forkhead box P3* (Fox-P3).⁷

Embora a maioria dos estudos caracterize a população de células Treg e a sua relação com a patogénese e actividade do LES, na prática clínica raramente é possível fazer estes estudos de imunidade celular, pois a Fox-P3 é uma proteína intracitoplasmática, exigindo longo tempo de execução técnica. Contrariamente ao acesso à quantificação dos

linfócitos T CD4 é, relativamente, muito fácil.

Objectivos

O objectivo deste estudo é correlacionar a dimensão da população de linfócitos T CD4 periféricos numa população de doentes com LES, com os diferentes aspectos da doença, nomeadamente a sua actividade, o número de órgãos atingidos, a ocorrência de infecções graves e a terapêutica.

Métodos

Realizado um estudo de coorte retrospectivo a partir da identificação dos doentes com LES diagnosticados de acordo com os critérios ACR,⁸ seguidos na consulta de Imunologia Clínica do Hospital Geral de Santo António, que realizaram algum estudo de citometria de fluxo. Os autores fizeram a revisão dos processos clínicos, com respectivo registo de dados demográficos, índices de actividade da doença (SLEDAI,⁹ ECLAM¹⁰), índices de dano (SLICC¹¹), ocorrência de infecções graves e terapêutica utilizada.

Os estudos de citometria incluídos neste trabalho, foram realizados entre 1994 e 2007. O seguimento dos doentes foi analisado desde a data do diagnóstico de LES até Junho/2007.

A divisão em subgrupos de doentes com base na contagem de CD4 foi baseada na classificação usada na imunodeficiência associada ao Virus da Imunodeficiência Humana (VIH): CD4 > 700mm³ (normal), CD4: 501-700mm³, CD4: 201-500mm³, CD4 < 200mm³.

Definiram-se categorias de actividade com base na pontuação do SLEDAI: sem actividade (SLEDAI=0), actividade ligeira (SLEDAI=1-5), actividade moderada (SLEDAI=6-10), actividade elevada (SLEDAI=11-19), actividade muito elevada (SLEDAI \geq 20).¹² As categorias de actividade baseadas na pontuação do ECLAM foram: sem actividade (ECLAM=0), actividade ligeira (ECLAM=1), actividade moderada (ECLAM=2-3), actividade elevada (ECLAM=4-5), actividade muito elevada (ECLAM \geq 6).

Definiu-se *flare* baseado no quadro clínico, consumo de complemento e subida de SLEDAI (>3).

A análise estatística foi realizada com base numa correlação utilizando um ajuste de curva logarítmico entre SLEDAI e linfócitos T CD4.

Resultados

Entre os cerca de 300 doentes com LES seguidos na Consulta Externa de Imunologia Clínica, 29 tinham algum estudo de citometria de fluxo realizado entre 1994 e 2007, correspondendo a 21 doentes do sexo feminino e oito do sexo masculino, com uma idade média na data da colheita de 41 anos. As características demográficas e clínicas dos doentes são apresentadas na Tabela I. O tempo médio de seguimento após a colheita do estudo de citometria foi de 6,5 anos, com uma mediana de 6.

Dezassete doentes tinham registo do motivo da realização de estudo de citometria de fluxo: cinco para caracterização de linfopenia, cinco pedidos no seguimento, sete por suspeita de infecção (na maioria dos casos colhido juntamente com lavado broncoalveolar).

Trinta e um por cento dos doentes apresentavam leucopenia (média dos leucócitos de 5530/mm³; média de leucócitos dos doentes leucopénicos de 3124/mm³), 76% linfopenia e igual número linfopenia T CD4 (correspondendo aos mesmos doentes com linfopenia). Destes, 31% tinham contagens de CD4 inferiores a 200/mm³,

24% entre 201 e 500/mm³, 21% entre 501 e 700/mm³ (Tabela I). Quarenta e um por cento dos doentes apresentavam relação CD4/CD8 menor do que um.

Apresentavam contagens normais de linfócitos T CD4 31% dos doentes sob corticoterapia e apenas 18% dos não corticotratados. Por outro lado, 37% dos doentes sob corticoterapia e 19% dos não corticotratados apresentavam contagens de linfócitos T CD4 inferiores a 200/mm³.

Os doentes medicados com antimaláricos apresentaram contagens de CD4 variáveis, com 18% dos doentes com CD4 normais e igual percentagem com CD4 inferiores a 200/mm³.

Todos os doentes com actividade muito elevada da doença avaliada pelo SLEDAI, e actividade elevada e muito elevada das definidas pelo ECLAM, apresentavam CD4 inferiores a 500/mm³, a maioria inferior a 200/mm³ e todos os doentes com doença inactiva apresentavam CD4 superiores a 500/mm³ (Figuras 1, 2 e 3).

Consideraram-se em *flare* 20 doentes que apresentavam um SLEDAI médio de 10. Trinta e cinco por cento tinham leucopenia, 90% linfopenia e a mesma percentagem linfopenia T CD4. Quarenta

por cento tinha CD4 inferiores a 200/mm³, 35% entre 201 e 500/mm³, 15% entre 501 e 700/mm³. Quarenta por cento apresentava relação CD4/CD8 inferior a um.

Todos os doentes que tinham um a dois órgãos atingidos, na sua maioria pele e articulações, apresentavam linfócitos T CD4 superiores 200/mm³, a maioria superior a 500/mm³. O único doente com oito órgãos atingidos apresentava CD4 inferiores a 200/mm³.

No grupo total de 29 doentes, registaram-se quatro infecções graves durante o seguimento: três «oportunistas» – meningite criptocócica, pneumonia por *P.jirovecii*, aspergilose pulmonar, uma não oportunista- tuberculose pulmonar (Tabela II). Os três doentes com infecções do parênquima pulmonar colhe-

Tabela I. Características demográficas e clínicas dos doentes

Nº total de doentes	29			
Sexo	21 Feminino 8 Masculino			
Idade no diagnóstico (anos)	Média: 35		Mediana: 35	
Idade na colheita de citometria (anos)	Média: 41		Mediana: 39	
Duração da doença na colheita (anos)	Média: 6		Mediana: 1	
SLEDAI 6 meses antes da colheita	Média: 6		Mediana: 6	
SLEDAI na colheita	Média: 9		Mediana: 7	
ECLAM na colheita	Média: 3		Mediana: 3	
SLICC na colheita	Média: 1		Moda: 0	
Nº cumulativo de órgãos afectados	Média: 3 (1-8)		Moda: 3	
Corticóides (dose)	16 Média: 16mg/dia		Mediana: 7,5mg/dia	
Antimaláricos	11			
Imunossupressores (Azatioprina/MTX)	4 (4/ 2)			
Contagem de T CD4 (/mm ³)	>700	501-700	201-500	<200
Nº de doentes (%)	7 (24%)	6 (21%)	7 (24%)	9 (31%)

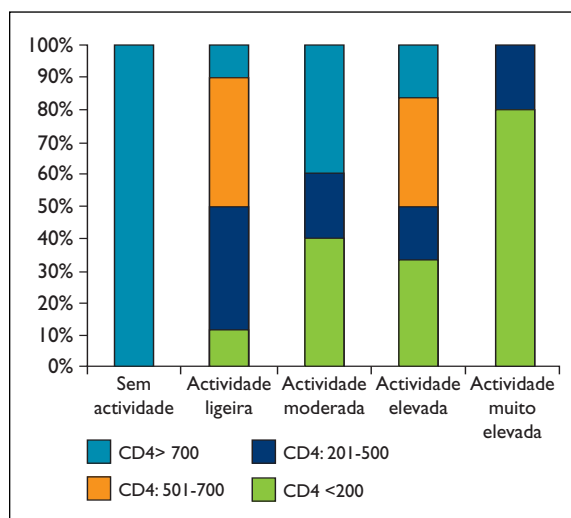


Figura 1. Relação entre SLEDAI e contagem de linfócitos T CD4.

ram estudo de citometria na altura do diagnóstico da infecção, o doente com criptococose cerebral tinha realizado o estudo no ano anterior à infecção. Todas as infecções ocorreram em doentes com CD4 inferiores a $500/\text{mm}^3$ e apenas um tinha CD4 superiores a $200/\text{mm}^3$. Três dos doentes apresentavam relação CD4/CD8 inferior a um. O doente com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* não estava sob corticoterapia nem imunossuppressores, o doente com criptococose cerebral estava apenas sob corticoterapia em baixa dose, sendo que os doentes com aspergilose pulmonar e tuberculose pulmonar estavam medicados com corticoterapia

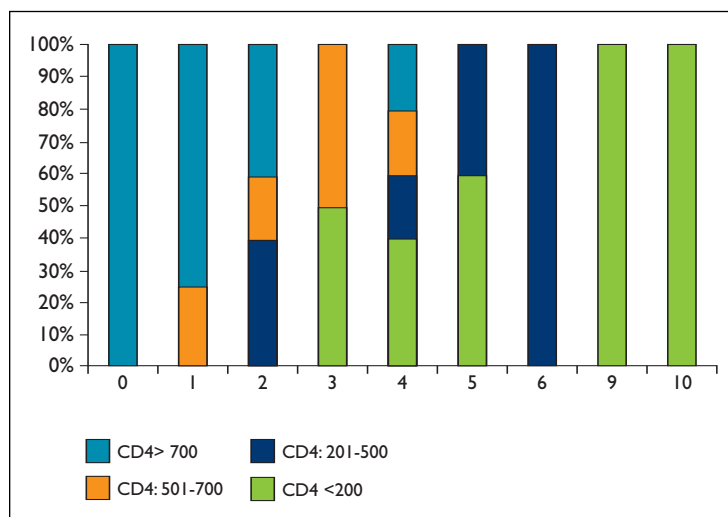


Figura 3. Relação entre ECLAM e contagem de linfócitos T CD4.

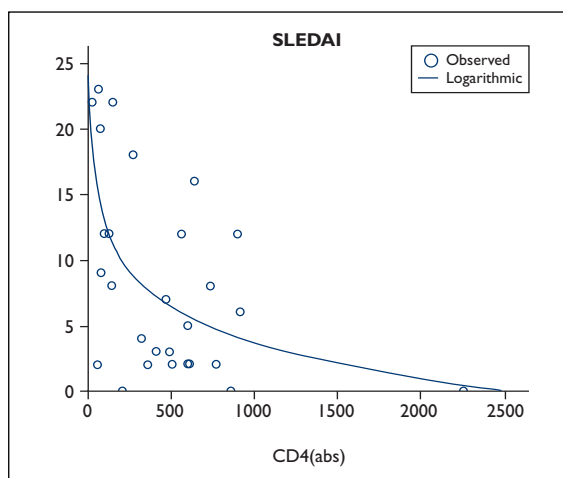


Figura 2. Relação logarítmica inversa entre SLEDAI e linfócitos T CD4.

Comentário: o ajuste de curva determinado para esta correlação é uma relação do tipo logarítmico. O modelo determinado é estatisticamente significativo ($p=0,002$) mas apenas explica 30% das observações.

e imunossupressão (este último com dose elevada de corticóides).

À data da realização deste trabalho, oito doentes tinham falecido, quatro dos quais pertencentes ao grupo com CD4 inferiores a $200/\text{mm}^3$; um dos falecidos estava no grupo com infecções graves (o doente com tuberculose pulmonar).

Discussão

Embora a grande maioria dos estudos dedicados ao LES e imunidade celular analise o subgrupo das Treg, pareceu aos autores que, em termos de prática clínica, seria interessante, porque exequível, analisar a relação entre os linfócitos T CD4 e vários aspectos da doença como a sua actividade, a existência ou não de *flare*, a terapêutica e as infecções graves. Assim sendo, ao longo da discussão os autores vão estabelecer paralelismos entre os seus resultados e os descritos por outros autores em relação às Treg.

Este grupo de doentes apresentava uma duração média relativamente curta da doença, com elevados índices de actividade e baixo índice de

Tabela II. Infecções graves

	Linfócitos totais (/mm ³)	CD4 (/mm ³)	CD4/CD8	Corticoterapia	Outros Imunossuppressores
Criptococose cerebral	624	62	<1	7,5mg	Não
Pneumonia <i>P. Jirovecii</i>	810	324	<1	Não	Não
Aspergilose pulmonar	218	74	1,29	15mg	MTX
Tuberculose pulmonar	1.009	141	<1	40mg	Azat

Legendas: Azat: azatioprina, MTX: metotrexato.

dano de órgão.

A leucopenia, linfopenia e, em particular, o défice, frequentemente profundos, de linfócitos T CD4 são muito prevalentes nesta população de doentes lúpicos. Alguns estudos apontam para que a presença e magnitude destas alterações possam ser úteis para distinguir LES de doenças inflamatórias não autoimunes, e de outras doenças autoimunes,¹ embora outros não encontrem alterações quantitativas nos linfócitos T dos doentes lúpicos em relação a grupos controlo saudáveis.⁵

Os autores observaram que 31% dos doentes corticotratados e apenas 18% dos não corticotratados tinham contagens normais de CD4, o que parece indicar, embora não tenha sido feita uma análise estatística, uma tendência para a normalização do tamanho desta população com esta terapêutica, o que de resto vai de encontro com os resultados encontrados por Suárez *et al* em relação às Treg.¹³ Não está esclarecido se esta aparente normalização dos CD4 com a corticoterapia é consequência directa da terapêutica ou se está na dependência do controlo da actividade da doença.^{13,3} Paradoxalmente, há uma importante percentagem de doentes sob terapêutica com corticoides com linfopenia T CD4 profunda, o que poderia traduzir doentes com doença mais activa, portanto a necessitar de corticoterapia. No entanto, dado que estas observações não foram analisadas em relação à dose e duração do tratamento, o que pode ter impacto directo nos resultados, conforme descreveram Suárez *et al*, em que os corticoides apenas aumentavam a contagem de CD4 se em doses superiores a 5mg/dia por mais de 3 meses,¹³ não se podem tirar conclusões. Não se encontrou relação entre a toma de antimaláricos e a contagem de CD4, resultados concordantes com os encontrados por outros autores.^{2,13} O impacto dos imunossuppressores não foi analisado dado o número escas-

so de doentes sob esta terapêutica.

Observou-se uma tendência para relação inversa entre a contagem de linfócitos T CD4 e a actividade da doença, seja medida através do SLEDAI, seja através do ECLAM (Gráficos 1, 2 e 3). Diversos estudos demonstraram uma depleção de CD4² e da proporção de Treg na doença activa^{2,3,5} e sua correlação inversa com a actividade da doença.⁴ Miyara *et al* observaram que o tamanho da população de Treg variava num mesmo doente, em relação com a actividade da doença.²

Observou-se que, quando comparados com o grupo total, maior percentagem de doentes em *flare* apresentava leucopenia, linfopenia e défice de CD4. Também a proporção de doentes com défice mais profundo de CD4 foi maior. Esta observação coincide a de outros autores,² tendo Myara *et al* descrito que a profundidade da depleção de Treg se correlacionava com a severidade do *flare*.

A análise do número órgãos atingidos parece estabelecer uma relação inversa com a contagem de linfócitos T CD4, embora não tenha sido feita análise estatística, os autores não encontraram descrita esta observação noutros estudos. Este achado pode ser interpretado no mesmo contexto da relação SLEDAI e ECLAM e contagem de CD4, ou seja, doença mais activa logo mais probabilidade de envolvimento de maior número de órgãos. Note-se que esta constatação não implica que exista o mesmo tipo de relação entre SLICC e CD4, uma vez que este atingimento de órgão não é necessariamente definitivo.

As infecções são uma das principais causas de morbi-mortalidade nos doentes com LES.^{14,15} Os doentes com LES têm, por factores intrínsecos, aumento do risco de infecção que é amplificado pela terapêutica imunossupressora.¹⁶ A maioria das infecções é causada por patogéneos comuns, sobretudo bactérias.^{14,15} No entanto, há evidência cres-

cente de que infecções oportunistas dão um importante contributo para a mortalidade de causa infecciosa no LES.¹⁷

Neste estudo é interessante observar que todos os doentes com infecções graves tinham linfopenia e défice profundo de CD4, mas nem todos estavam sob corticoterapia ou imunossupressão.

Um estudo em doentes chineses com lúpus, revelou a linfopenia como um dos mais importantes factores de risco para intercorrências infecciosas graves.¹⁸ Le Moing *et al* advogam que, em caso de linfopenia marcada, é recomendável iniciar cotrimoxazol como profilaxia primária para a pneumonia a *P. jirovecii*,¹⁹ a exemplo do que se pratica na infecção pelo VIH.

Os resultados encontrados neste estudo vão de encontro aos encontrados por diversos outros autores, mas tem diversas limitações. A principal limitação é também a sua potencial mais-valia: a utilização da população CD4 total e não da população Treg, sendo evidente que há uma proporção indefinida de células T CD4 que não correspondem a células T reguladoras, mas sim a linfócitos activados;⁵ no entanto, tendo os resultados encontrados sido similares a outros estudos em relação aos CD4^{1,2} e Treg,^{3,5,13} este poderá ser mais um instrumento de avaliação dos doentes lúpicos na prática clínica diária. Por outro lado, tendo sido realizado de forma retrospectiva, carece de grupo controlo, baseia a existência de *flare* (numa das suas definições) e o cálculo de índices em registos clínicos, muitas vezes subjectivos e incompletos, embora esteja demonstrada a validade do cálculo destes índices retrospectivamente.^{21,22} É também de salientar que o facto de se terem incluído todos os doentes lúpicos com estudos de citometria de fluxo corresponde a um enviesamento, que é a motivação para os ter pedido, traduzindo contextos clínicos muito diversos, alguns deles com impacto directo na contagem de linfócitos e seus subgrupos.

Apesar destas condicionantes, os autores são de opinião que os resultados encontrados são dados a ter em conta na avaliação do doente com LES, podendo a avaliação dos linfócitos T CD4 ser um contributo importante para uma melhor definição do plano terapêutico e, conseqüentemente, do prognóstico. Assim, dada a actual fácil acessibilidade a estes testes, achamos justificar-se um estudo prospectivo, com inclusão de número adequado de doentes e de preferência incluindo doentes ao diagnóstico, ainda sem qualquer terapêutica, para avaliar do interesse na sua incorporação nos índi-

ces de actividade desta doença. Será também de grande interesse observar se, para além da correção pontual com a actividade da doença lúpica, a duração da alteração dos CD4 pode predizer diferentes evoluções da doença.

Agradecimentos

Um agradecimento ao Dr. Pedro Vita, pela imprescindível ajuda na análise estatística.

Correspondência para

Sofia Ferreira
Rua do Passeio Alegre, 322, 3º Dtº.
4150-571 Porto
Telf: 917 921 549
E-mail: sophiaferreira@yahoo.com

Referências

1. Böhm I. Quantification of absolute peripheral white blood cells and their subsets in patients with lupus erythematosus: comparison with other inflammatory diseases with and without autoimmune background. *Biomed Pharmacother* 2006;60:92-95.
2. Miyara M, Amoura Z, Parizot C et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2005;175:8392-83400.
3. Crispin Jc, Martínez A, Alcocer-Varela J. Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2003;21:273-276.
4. Liu M. F, C. R. Wang, L. L. Fung, C. R. Wu. Decreased CD4+ CD25+ T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol* 2004;59:198-202.
5. Alvarado- Sánchez B, Hernandez-Castro B, Portales-Pérez D et al. Regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2006; 27:110-118.
6. Valencia X, He L. S, Illei G, Lipsky P. CD4+CD25+ T regulatory cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3404 (Abstr. SY3409).
7. Mudd PA, Teague B.N, Farris A.D. Regulatory T cells and systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol* 2006;64:211- 218.
8. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
9. Gladman D. D, Ibanez D, Urowitz M. B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288- 291.
10. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg D. A. et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:541-547.
11. Gladman D. D, Urowitz M. B, Goldsmith C. H et al.

- The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:809-813.
12. Cook J.R, Gladman D.D, Pericak D, Urowitz M.B. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol* 2000;27:1892-1895.
 13. Suárez A, López P, Gutiérrez C. Enrichment of CD4+CD25 high T cell population in patients with systemic lupus erythematosus treated with glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1512-1517.
 14. Zandman- Goddar G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity* 2005 Nov;38:473-485.
 15. Fessler B. J. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:281-291.
 16. Kang I, Park S. H. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:528-534.
 17. Paton N. I. Infections in systemic lupus erythematosus patients. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:694-700.
 18. Ng W. L, Chu C. M, Wu A. K, Cheng V. C, Yuen K. Y. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 2006;99:37- 47.
 19. Le Moing V, Lepout C. Infections and lupus. *Rev Prat* 1998;48:637-642.
 20. Baecher-Allan C, Brown J. A, Freeman G. J, Hafler D. A. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2001;167:1245-1253.
 21. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C et al. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of the disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:445-450
 22. Arce-Salinas A, Cardiel M. H, Guzman J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:846-849.
 23. Laurence J. T-cell subsets in health, Infectious disease, and idiopathic CD4+ T Lymphocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:55-62.
 24. Guma M, Krakauer R. Letters: CD4+ Lymphocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1994;120:168-169.

Reunião SPR / Iniciativa 3E: Recomendações para a Artrite Indiferenciada

**Penha Longa, Portugal
29-30 de Maio de 2009**

EULAR Congress 2009

**Copenhaga, Dinamarca
10-13 de Junho de 2009**