

DERMATOMIOSITE CLÁSSICA / / AMIOPÁTICA

ANA PAULA VILAS, TERESA FIÚZA

Serviço de Medicina Interna e Gastroenterologia. Hospital Pulido Valente. Lisboa.

RESUMO

A dermatomiosite (DM) pertence ao grupo das miopatias inflamatórias, caracterizando-se por um exantema cutâneo típico e fraqueza muscular proximal. A lesão mais precoce na DM é o depósito endotelial do factor de complemento C5b-9, seguindo-se a inflamação. Pode então surgir exantema cutâneo típico da DM, sem que no entanto haja evidência de miosite - DM amiopática. A DM associa-se a uma maior probabilidade de neoplasia, podendo mesmo comportar-se como um síndrome paraneoplásico. O despiste de neoplasia é fundamental nos casos de DM diagnosticada, pois esta pode ser o primeiro sinal de atipia. Neste artigo são ainda discutidos o tratamento e o prognóstico da DM, de acordo com a bibliografia consultada.

SUMMARY

Classic / Amiopathic Dermatomyositis

Dermatomyositis (DM) is an inflammatory myopathy characterized by a typical cutaneous rash and proximal weakness. DM results from endothelium deposition of the complement membranolytic attack complex C5b-9, followed by inflammation. It is thus possible to have cases of DM with the typical rash, but with no associated myositis - amiopathic DM. DM represents a higher risk of association with malignancy and sometimes behaves as a paraneoplastic syndrome. As DM can be the *alarm sign*, once diagnosed, exclusion of malignancy should be done. In this article we also discuss the treatment and prognosis of dermatomyositis, according to the literature.

INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias constituem um grupo heterogéneo de doenças, caracterizado por fraqueza muscular proximal associada à evidência histológica de inflamação muscular. Dividem-se em três grandes grupos: dermatomiosite (DM), polimiosite (PM) e miosite com corpos de inclusão (MCI)^{1,2}. Clássicamente a DM e a PM eram encaradas como uma só doença, considerando-se a DM um quadro de PM associado a exantema cutâneo típico. Actualmente existem estudos que demonstram a existência de mecanismos fisiopatológicos próprios de cada entidade, o que obriga a aceitá-las como patologias distintas, com características clínicas, laboratoriais e histológicas próprias.

A DM é uma doença rara, sendo estimada uma incidência anual de um caso por milhão de habitantes³. Tem uma incidência bimodal (primeiro pico na infância, segundo entre as 4ª e 6ª décadas de vida), sendo mais frequente no sexo feminino^{1,4-8}. Geralmente é considerada apenas como uma doença inflamatória do músculo esquelético* associada a exantema cutâneo característico. Na verdade, trata-se duma doença multissistémica, envolvendo com frequência outros órgãos, como os pulmões, o coração, o tubo digestivo, o olho e o sistema

* Músculo esquelético ou estriado é aquele que é responsável pelos movimentos do esqueleto e de alguns órgãos cujos movimentos dependem da vontade do indivíduo, como o olho e a língua. A definição de DM refere-se apenas ao músculo esquelético ou estriado do esqueleto.

articular. Pode ser dividida em DM juvenil e DM do adulto. A primeira inclui os casos que surgem até aos 17 anos e por não se acompanhar de um maior risco de neoplasia não será abordada neste artigo^{3,6,7,9,10}. A DM do adulto, por sua vez, pode-se dividir em: - DM primária ou idiopática, em que não é detectada qualquer patologia subjacente; - DM associada a neoplasia; - DM associada a conectivopatia. A maioria dos casos corresponde ao primeiro grupo^{1,2}.

FISIOPATOLOGIA

Até há pouco tempo, a fisiopatologia da DM não era compreendida. Actualmente existem estudos que demonstram que *a lesão mais precocemente detectável na DM corresponde ao depósito endotelial de factor de complemento C5b-9* (também chamado Complexo de Ataque Membranólítico - CAM)^{1,11,12}. Provavelmente há activação da via do complemento por anticorpos (Ac) ou complexos imunes, seguindo-se o depósito endotelial do CAM, com destruição dos capilares e consequente diminuição do seu número na fibra muscular (diminuição da densidade capilar). Segue-se a isquémia e necrose das fibras musculares, inflamação e regeneração das fibras musculares. Todo este processo decorre no *perimysium**, pelo que eventualmente surge atrofia perifascicular. Dalakas afirma mesmo que *a evidência de atrofia perifascicular é patognomónica da DM, permitindo fazer o seu diagnóstico, exista ou não inflamação*¹. Esta afirmação está de acordo com o trabalho de Emslie-Smith e Engel, onde ficou demonstrado que a microangiopatia com diminuição da densidade capilar precede as alterações estruturais da fibra muscular e a inflamação¹¹.

O infiltrado inflamatório surge nos locais de lesão muscular e é predominantemente composto por linfócitos B.

Por fim, e como será referido adiante, a DM pode-se comportar como um síndrome paraneoplásico. Nestes casos é tentador procurar um *defeito* comum que esteja na base de ambas as patologias. Este *defeito* pode corresponder a uma alteração do sistema imunitário, com produção de substâncias antigénicas que induzam uma resposta autoimune.

Na PM e MCI não há depósito endotelial do CAM e a densidade capilar está conservada; nestas o mecanismo imunopatológico primário é mediado por células T CD8+ previamente sensibilizadas contra um antígeno das fibras musculares (desconhecido) - foi demonstrada

a existência de células CD8+ circundando fibras musculares saudáveis que posteriormente são invadidas e destruídas^{1,12}.

Atendendo a que a atrofia perifascicular é patognomónica da DM e pode ocorrer na ausência de inflamação muscular, parece-nos correcto fazer o diagnóstico de DM perante o exantema cutâneo típico, mesmo que sem evidência clínica / subclínica de miosite - DM amiopática ou *Dermatomyositis sine myositis*. Esta entidade foi descrita pela primeira vez por Krain em 1975, e cada vez mais autores a reconhecem^{2,3,13-15}. A apoiar indirectamente a hipótese da DM, com ou sem miosite, ser uma só entidade clínica, tem-se o número crescente de trabalhos que demonstram não existirem diferenças estatisticamente significativas entre as duas, no que se refere a grupos de maior incidência e à associação com doença pulmonar intersticial (DPI) e/ou neoplasia. Há também a considerar a grande probabilidade da DM amiopática passar a clássica, o que ocorre sobretudo nos dois primeiros anos após a instalação das lesões cutâneas. De acordo com Cosnes et al, a probabilidade de tal ocorrer no primeiro ano é de 66%, atingindo-se um plateau de 71% no segundo ano¹⁴.

DIAGNÓSTICO

Até à definição dos critérios diagnósticos de DM, em 1975, um grupo muito heterogéneo de doentes era abrangido sob esta designação. Bohan e Peter propuseram então cinco critérios diagnósticos: 1) Exantema cutâneo típico de DM; 2) Fraqueza muscular proximal e simétrica; 3) Elevação da enzimologia muscular; 4) Alterações electromiográficas típicas; 5) Biópsia muscular compatível com miosite¹⁶. De acordo com aqueles autores, o diagnóstico é definitivo se existem exantema cutâneo típico e três dos outros critérios; é provável se existem o exantema e dois dos outros critérios; é possível se existem o exantema e um outro critério (abordagem aceite pela maioria dos autores).

As *alterações cutâneas típicas* são a forma de apresentação na maioria dos casos, consistindo em nódulos de Gottron, exantema heliotrópico, dermatite das áreas de fotoexposição e alterações ungueais.

Os *nódulos de Gottron* correspondem a placas ou pápulas violáceas sobre proeminências articulares, sobretudo as metacarpofalângicas e as interfalângicas proximais, mas também cotovelos e joelhos; estas placas podem evoluir para atrofia e despigmentação cutânea. Contrariamente ao que acontece no lupus eritematoso sistémico (LES), a pele sobre as falanges está poupada.

O *exantema heliotrópico* corresponde a um eritema

* Tecido conjuntivo que envolve os fascículos musculares.

violáceo da região periorbitária, com ou sem edema palpebral, conferindo aspecto de fácies choroso. Por vezes este exantema é tão subtil que apenas implica uma ligeira descoloração ao longo das pálpebras; outras vezes o edema é tão exuberante que se estende para além das pálpebras, podendo mesmo atingir toda a face. Embora este exantema não acompanhe obrigatoriamente a actividade da miosite, o seu reaparecimento, quando em fase de remissão da miopatia, é quase sempre sinal de recidiva¹³.

A *dermatite eritematosa* é muito frequente. Pode ser descamativa ou não, é muitas vezes atrófica e surge nas áreas de fotoexposição (face, face anterior do pescoço e superfície de extensão dos membros), podendo ser fotosensível. Pode também associar-se a prurido, sendo este muitas vezes de difícil controlo - elemento útil no diagnóstico diferencial com o LES, onde as lesões não são pruriginosas.

As *telangiectasias periungueais / eritema periungueal* são frequentes e correspondem à dilatação de ansas capilares. Pode surgir distrofia ungueal.

A *dermatose do couro cabeludo* é relativamente frequente. Caracteriza-se por um processo de tipo psoriático que atinge de forma difusa o couro cabeludo, podendo, no entanto, também manifestar-se por alopecia.

As *calcificações subcutâneas* surgem em menos de 5% dos adultos¹⁷ mas por vezes são extensas, podendo mesmo exterior-se na pele e provocar ulcerações e infecções.

Pode também surgir *vasculite cutânea e das mucosas*, que geralmente se manifesta por necrose e ulcerações cutâneas, enfartes periungueais e úlceras orais.

A *miosite* é clinicamente evidente numa percentagem menor de doentes, na altura do diagnóstico de DM. Em mais de metade dos casos, a associação miosite / exantema cutâneo típico ocorre no espaço de dois meses¹⁸. A miosite afecta sobretudo os músculos das cinturas pélvica e escapular, e os flexores anteriores do pescoço, de forma simétrica. Evolui durante semanas ou meses conduzindo à incapacidade de execução de tarefas diárias que impliquem a utilização daqueles músculos (erguer-se de uma cadeira, subir escadas, levantar objectos, levantar os braços para pentear-se ou barbear-se). Regra geral, afecta primeiro os membros inferiores, depois os superiores, e só mais tarde os flexores anteriores do pescoço, acabando por dificultar a elevação da cabeça da almofada. Os movimentos dependentes dos músculos distais (ex: apertar os botões da camisa ou escrever) não são afectados nas fases iniciais da doença, no entanto, em fases mais avançadas pode haver diminuição generali-

zada da força e, portanto, atingimento também dos músculos distais. Os reflexos osteotendinosos estão conservados, excepto nos casos em que já ocorreu atrofia muscular marcada. A diminuição da força acompanha-se com frequência de mialgias, podendo também surgir hiperestesia, que pode ser extrema (o toque da roupa no corpo pode desencadear dor). As alterações sensitivas surgem geralmente no início da doença, sendo mais frequentes na DM que na PM.

A *enzimologia muscular*, embora muito importante, é falível. Dos enzimas musculares (creatina quinase - CK, aldolase, desidrogenase láctica e transaminases séricas), a CK é o mais sensível, existindo com frequência uma relação entre a actividade da doença e os seus níveis séricos. Por vezes, contudo, os níveis séricos da CK são normais, mesmo em presença de miosite activa, demonstrada por outras técnicas, como o EMG e a biópsia muscular. Nos casos em que já ocorreu grande destruição da massa muscular, este fenómeno é facilmente compreensível. Para os restantes casos, várias hipóteses têm sido avançadas. Dalakas relaciona este fenómeno com o facto da maior actividade da doença se localizar a nível da microvascularização muscular e no *perimysium*¹. Kagen e Aram preconizam a existência dum inibidor da CK no plasma de doentes com miopatia, libertado para a circulação ao mesmo tempo que a CK, aquando da lesão da fibra muscular¹⁹.

De salientar que na presença de níveis séricos muito elevados da CK, pode ocorrer o aumento do seu isoenzima MB, mesmo na ausência de envolvimento do músculo cardíaco. Pensa-se que este isoenzima tenha origem nas fibras musculares imaturas em regeneração^{3,17}.

O doseamento da mioglobulinemia tem sido alvo de grande interesse por parte de alguns autores. De acordo com L.J.Kagen, a mioglobulinemia é um marcador mais fidedigno da evolução da DM que os níveis de outros enzimas musculares; pode ser detectada de forma fácil, sensível e específica, utilizando métodos imunológicos²⁰. O mesmo não é verdadeiro para a mioglobulinúria.

A tríade característica do *electromiograma* (EMG) consiste em: unidades motoras polifásicas de baixa amplitude; padrão pseudomiotónico de alta frequência e fibrilhação espontânea com ondas positivas ponteagudas no músculo em repouso (padrão em dentes de serra). A fibrilhação espontânea relaciona-se com o processo de miosite activa, sendo o seu reaparecimento prenúncio de recidiva clínica da miopatia^{3,16,17}.

Ao indicar áreas de miosite activa, o EMG pode ser útil na orientação de qual o músculo a biopsar. É aconselhável a realização de biópsias num músculo simétrico a

um onde o EMG se revelou alterado, embora não o mais *doente*. Deve-se evitar biopsar músculos recentemente submetidos a injeções intramusculares e/ou aqueles sujeitos à realização de EMG há menos de um mês. Isto porque estes procedimentos podem induzir alterações inflamatórias locais com lesão das fibras musculares.

A DM caracteriza-se por um atingimento focal do músculo, o que explica o facto do EMG poder ser normal, mesmo na presença de miosite activa.

Apesar de clinicamente as alterações cutâneas da DM serem bastante específicas, a histologia apenas revela um infiltrado inflamatório inespecífico, na maioria dos casos²¹. Isto leva a que apenas a *biópsia muscular* seja considerada critério diagnóstico. Esta revela alterações típicas de miosite na maioria dos casos de DM. Numa minoria de casos a biópsia é normal, provavelmente devido ao atingimento focal do músculo.

A evidência histológica de miosite (atrofia, necrose e regeneração de fibras musculares estriadas tipo I e II, associado a infiltrado linfocítico) apenas nos confirma estarmos perante uma miopatia inflamatória. Existem, no entanto, características histológicas patognomónicas da DM e da MCI, sendo o diagnóstico da PM de exclusão. (*Quadro 1*) Na DM detectam-se lesões endoteliais na microcirculação intramuscular, diminuição do número de capilares por fibra muscular, isquémia e atrofia das fibras perifasciculares (2-10 camadas de fibras atroficas na periferia dos fascículos); é também visível infiltração linfocítica, sobretudo perivascular, nas zonas de lesão das fibras musculares (dado importante no diagnóstico diferencial com a PM, onde o infiltrado inflamatório é intrafascicular e as fibras atrofiadas e necróticas estão espalhadas dentro dos fascículos, e não necessariamente próximo das zonas de inflamação).

Nos últimos anos, outros exames se têm procurado, no sentido de caracterizar melhor a doença:

- Os auto-anticorpos continuam a ser investigados, no sentido de determinar a sua importância. Os *anticorpos contra antígenos nucleares* (ANA) são detectados em até 90% dos casos de DM não associados a conectivopatia, e em 100% dos associados a ela^{3,4,17}. Neste último grupo obtêm-se geralmente títulos elevados de ANA e, regra geral, é possível detectar anticorpos específicos (anti-nRNP, anti-Pm/scl, anti-Ku,...). Nos casos de DM não associada a conectivopatia, os títulos do ANA são geralmente baixos e, na maioria dos casos, não se isolam Ac específicos. Daqueles que se conseguem isolar, o mais específico da DM parece ser o *Ac dirigido contra a proteína nuclear 220 Kd* (anti-Mi 2). Este é detectado numa percentagem pequena de doentes com DM, mas

Quadro 1

DERMATOMIOSITE	• Atrofia, necrose e regeneração das fibras perifasciculares
	• Inflamação com infiltrado linfocítico na região perifascicular
	• Microvascularização intramuscular com hiperplasia endotelial, trombos de fibrina e obliteração dos capilares
POLIMIOSITE	• Atrofia, necrose e regeneração das fibras musculares intrafasciculares
	• Infiltrado linfocítico não necessariamente coincidente com as zonas de lesão dos miócitos
	• Sem lesões da microvascularização
MIOSITE COM CORPOS DE INCLUSÃO	• Inclusões de eosinófilos
	• Vacúolos com inclusões granulares basófilas na sua periferia
	• Fibras atrofiadas em pequenos grupos

quase todos eles apresentam o exantema típico^{3,5}. Os *Ac contra as sintetases aminoacil t-RNA* também têm merecido grande atenção, dividindo-se em anti-Jo 1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ e anti-OJ. O primeiro é o mais estudado (*Ac anti histil-tRNA sintetase*) e a sua detecção associa-se a uma maior probabilidade de doença pulmonar intersticial e/ou artralguas associadas. É, contudo, mais específico da PM²². Também os *Ac anti-treonil-tRNA sintetase* (anti-PL7) e *anti-alanil-tRNA sintetase* (anti-PL12) têm sido associados a maior probabilidade de DPI e artralguas²².

Os auto-Ac têm valor prognóstico. A detecção de *Ac anti-sintetases* associa-se a uma pior resposta à terapêutica e a taxas de mortalidade mais elevadas. A detecção de *Ac anti-Mi2*, por outro lado, está ligada a uma boa resposta à terapêutica, sendo a taxa de mortalidade sobreponível à encontrada nos doentes com DM sem este auto-Ac.

- A imagiologia por ressonância magnética (IRM) e a espectroscopia por ressonância magnética (ERM) têm sido alvo de grande entusiasmo²³. A *IRM* é um método muito sensível na detecção da inflamação muscular. Confirma o envolvimento focal do músculo na DM, e permite orientar o local a biopsar. A *ERM* permite avaliar o *status* metabólico do músculo, através da determinação

da razão fósforo inorgânico / fosfocreatina (Pi/PCr). Embora não seja específica para determinada patologia muscular, é indicativa do *status* da doença numa determinada miopatia. Ambos são exames não invasivos e podem ser realizados quantas vezes necessárias no mesmo indivíduo, com pouco ou nenhum risco. Permitem revelar miosite na presença de níveis normais de CK, bem como diminuição da área da inflamação muscular com o tratamento, quando os níveis de CK ainda estão elevados - permitem assim quantificar a extensão da doença e avaliar a sua resposta ao tratamento. O ideal seria associar estas duas técnicas, sendo indiscutíveis as vantagens sobre o EMG e a biópsia muscular. Na prática, contudo, o seu elevado custo não permite a sua utilização rotineira.

• Por fim, Guillet et al chamam a atenção para a utilização da cintigrafia com Tálío 201 na avaliação das miopatias²⁴. O aporte de Tálío 201 (equivalente ao potássio) é dependente da perfusão e viabilidade do miocito. Havendo miopatia, a cintigrafia vai revelar defeitos de captação do contraste. Sendo este um exame muito sensível na detecção de miopatia, é muito útil na monitorização do tratamento. Não é, contudo, um exame específico para a DM, não ajudando a confirmar ou infirmar este diagnóstico.

TRATAMENTO

Após o diagnóstico de DM clássica, há que iniciar tratamento rapidamente. O objectivo deste deve ser melhorar a força muscular, e não apenas diminuir os níveis séricos dos enzimas musculares. Isto porque uma recuperação da força muscular acompanha-se de uma descida daqueles níveis, mas o inverso já não é verdadeiro. De facto, a melhoria analítica pode até relacionar-se com a terapêutica imunossupressora e, se erroneamente interpretada, pode levar à manutenção desnecessária duma terapêutica agressiva.

A corticoterapia (CT) em doses elevadas tem sido considerada, empiricamente, a terapêutica de primeira escolha. Esta deve ser iniciada precocemente com prednisona a 0.5-1.5 mg/Kg/dia, devendo a dose inicial relacionar-se com a gravidade da doença. Se ao fim de três meses de CT em doses adequadas não há resposta, a DM deve ser considerada resistente aos corticóides e está indicada a associação de imunossupressores (IMS). Se a CT foi eficaz, deve proceder-se a um desmame lento destes fármacos; alguns doentes são esteróide-dependentes, havendo recorrência da doença com a suspensão desta terapêutica ou apenas com a diminuição de doses, mesmo que lenta.

Nos doentes sob CT não deve ser esquecida a hipótese

de miopatia secundária a esta terapêutica, que pode mesmo levantar dúvidas diagnósticas. Assim, num doente que está a recuperar sob doses altas de corticosteróides e que de repente deixa de melhorar ou começa mesmo a agravar o seu estado, duas hipóteses se devem colocar: - uma *resistência* aos corticosteróides, tornando necessário um aumento das doses administradas; o aparecimento de uma miopatia tóxica associada aos corticosteróides, que impõe uma diminuição das doses em curso. Parece-nos sensato começar por diminuir a dose dos corticosteróides (se não estivermos perante um caso de gravidade extrema). Havendo melhoria, estamos perante um caso de miopatia dos esteróides, mantendo-se então a redução da dose daquele fármaco. Há também outros aspectos que nos podem auxiliar; assim: - a presença de outros efeitos adversos da CT; - a biópsia muscular mostrando atrofia selectiva das fibras musculares tipo II sem processo inflamatório associado; - e o EMG sem a fibrilhação espontânea indicadora de miosite activa, são a favor da miopatia dos esteróides. Infelizmente, na prática as alterações induzidas por este fármaco geralmente coexistem com aquelas que são próprias da DM, dificultando a interpretação daqueles exames.

A CT é eficaz na maioria dos casos (50-90%), particularmente se iniciada precocemente^{4-6,13,17,21}. Se o tratamento fôr iniciado mais de quatro meses após a instalação da fraqueza muscular, a probabilidade de resposta torna-se francamente menor - de acordo com Tymms e Webb, a probabilidade de resposta no primeiro caso é de 72%; no segundo é de 21%⁵. Nos casos de DM paraneoplásica a CT é geralmente menos eficaz. Pode, no entanto, haver uma resposta inicial aos corticóides, seguindo-se a instalação de fraqueza muscular progressiva ao fim de 3-6 meses⁶.

É necessária a associação de IMS se: 1) há necessidade do *efeito poupador dos esteróides*; 2) não houve resposta à CT em doses adequadas, ao fim de três meses; 3) temos uma doença rapidamente progressiva com fraqueza muscular marcada e insuficiência respiratória. Os IMS mais usuais são a azatioprina e o metotrexato, embora também se utilizem a ciclosporina e a ciclofosfamida. A escolha do IMS geralmente está relacionada com a experiência da equipa médica, não estando ainda estabelecidas normas de orientação.

Outras terapêuticas alternativas são a plasmaferese (eficácia controversa) e a irradiação corporal total. Esta última provou ser eficaz nalguns casos mas, devido aos grandes riscos que acarreta, deve apenas ser equacionada como último recurso^{1,4}.

Um número cada vez maior de estudos e de casos clínicos publicados revelam a eficácia da terapêutica com gamaglobulina endovenosa, particularmente em casos refractários a outras abordagens^{25,26}. Consiste em infusões periódicas de gamaglobulina (2g / Kg, de 6/6 semanas), sendo a melhoria geralmente evidente entre a 1ª e a 2ª infusão. A resposta máxima verifica-se habitualmente após 3-4 infusões, sendo, regra geral, necessária terapêutica de longa duração para manutenção dos resultados. Os efeitos secundários são mínimos (cefaleias, febre, delírio,...), desaparecendo habitualmente com a interrupção da infusão. Geralmente não reaparecem com nova infusão.

O maior obstáculo à generalização desta terapêutica é o seu elevado custo.

Por vezes há uma resposta do componente miosítico da DM com a terapêutica instituída, mas as lesões cutâneas persistem. Estas podem ser tratadas com hidroxicloroquina (doses de 200-400 mg/dia), com boa resposta¹³. Aqueles que não respondem a esta terapêutica ou que têm apenas uma resposta parcial, podem ainda obter remissão com a administração de fosfato de cloroquina (250-500 mg/dia) ou quinacrina (100 mg bid).

No caso da DM amiopática, a maioria dos casos tem sido tratada com CT. As lesões cutâneas, contudo, geralmente respondem à terapêutica com quininas. Alguns autores defendem a administração de corticóides afirmando que desta forma se impede o aparecimento da miosite. Sabe-se, no entanto, que alguns doentes nunca iriam ter miosite, mesmo sem CT, e nestes casos aquela terapêutica representa uma agressão desnecessária.

ASSOCIAÇÃO DM / NEOPLASIA

A associação DM clássica / neoplasia é hoje universalmente aceite, variando entre 15-50% de acordo com os diferentes autores (*Quadro II*). A DM pode ter uma evolução independentemente da neoplasia, ou pode seguir o seu curso (i.e., haver remissão do quadro de DM com a cura da neoplasia, ou o seu reaparecimento com a metastização). Neste último caso fala-se de DM paraneoplásica. De acordo com o estudo de Bonnetblanc et al, uma evolução paraneoplásica ocorre em 22% dos casos de DM associados a neoplasia²⁷.

O risco relativo para atipia aumenta com a idade, sendo maior em indivíduos acima dos 40 anos. Ainda não está definido qual o sexo em maior risco para a neoplasia, havendo estudos que apontam para o sexo feminino^{9,28}, outros para o masculino^{7,29}, e ainda aqueles que não revelam diferenças significativas entre os sexos³⁰. O risco para neoplasia é maior no primeiro ano após o

Quadro II

ESTUDOS	% DE NEOPLASIAS EM DOENTES COM DM	
Chow et al ³¹	(15%)	31 / 203
Cherin et al ²⁶	(21%)	12 / 56
Sigurgiersson et al ⁹	(15%)	61 / 392
Bonnetblanc et al ²⁷	(28%)	34 / 118
Basset-Seguín et al ²⁹	(41%)	13 / 32
Ponge et al ²⁸	(18%)	7 / 39
Hidano et al ⁷	(30%)	171 / 569
Vesterager et al ³⁰	(50%)	9 / 18
Tymms e Webb ⁵	(19%)	7 / 36
L.J.Kagen ²⁰	(19%)	4 / 21

diagnóstico de DM, diminuindo depois gradualmente. Chow et al realizaram um estudo retrospectivo que incluiu 203 casos de DM, concluindo que o risco relativo para neoplasia no primeiro ano após o diagnóstico de DM é de cerca de seis vezes o da população geral, diminuindo para 2-3 vezes no ano seguinte, e continuando depois a diminuir gradualmente, de tal forma que não parece válida uma vigilância a longo prazo³¹.

De acordo com Polk et al²¹, em 70% dos casos de DM associada a atipia, o diagnóstico de DM antecede o de neoplasia, sucedendo o inverso nos restantes casos. O estudo de Sigurgiersson et al⁹ também aponta para um maior número de casos de neoplasia diagnosticados após a instalação do quadro de DM, embora não apoie uma diferença percentual tão marcada. Este último estudo, juntamente com outros, sugere que, na maioria dos casos, o diagnóstico de DM e neoplasia são feitos com menos de um ano de intervalo^{10,27,31}.

As localizações de atipia mais frequentemente encontradas são: pulmão, ovário, mama, tubo digestivo e sistema hematopoiético. Nos homens a neoplasia mais frequentemente encontrada é a do pulmão; na mulher é a do ovário. O tipo histológico é quase sempre carcinoma.

Parece importante realçar que a neoplasia do ovário está sempre presente, quer os grupos estudados sejam pequenos ou grandes. É estimado um risco entre 13 a 20 vezes o da população geral, sendo o risco maior em doentes com mais de 40 anos^{3,9,13,32,33}. A neoplasia do ovário tem a particularidade de ser diagnosticada quase sempre já em fase metastática, mesmo com um despiste exaustivo de atipia na altura do diagnóstico de DM^{32,33}. Perante isto, e como o prognóstico deste tumor está estreitamente relacionado com o estadio da doença aquando da apresentação, Whitmore et al aconselham considerar a realização de histerectomia total com anexectomia bilateral na presença de CA 125 elevado, ou

outro factor de risco para esta neoplasia, nomeadamente uma história familiar relevante³².

Há também um número significativo de doentes com antecedentes de neoplasia, em que a DM surge como manifestação paraneoplásica da sua recidiva ou metastização. A propósito salientamos o estudo de Scerri et al que sugere que, no caso do melanoma, a DM não está associada ao tumor primitivo, mas sim à sua disseminação, surgindo quase sempre cerca de um ano antes do diagnóstico de metastização fatal³⁴.

Em suma, a DM (clássica / amiopática) pode constituir um síndrome paraneoplásico, devendo o rastreio de neoplasia ser sempre feito, bem como uma vigilância adequada nos primeiros dois anos após o diagnóstico (sobretudo quando se trata de indivíduos com mais de 40 anos). A forma como este rastreio deve ser feito não é concensual, defendendo a maioria dos autores uma investigação com base em elementos da anamnese (que deve ser minuciosa), do exame objectivo (que deve ser completo e incluir exames pélvico, rectal e mamário), e dos exames de rotina realizados (que devem incluir mamografia e ecografia pélvica transvaginal, além do doseamento de CA 125* na mulher, mesmo se com menos de 40 anos, e do antigénio específico da próstata no homem com mais de 50 anos), que apontem nesse sentido.

A este propósito, salientamos que existem várias características da DM que parecem estar associadas a maior risco de neoplasia, nomeadamente lesões cutâneas muito exuberantes¹⁷, pruriginosas^{7,17}, e recalcitrantes¹⁷, bem como a presença de vasculite^{3,17,29}.

O tratamento da neoplasia, nos casos de DM (clássica / amiopática) como síndrome paraneoplásico, leva à remissão do quadro de DM.

PROGNÓSTICO

Hidano et al fizeram um estudo retrospectivo que incluiu 569 casos de DM diagnosticados no espaço de dez anos⁷. Calcularam uma taxa de mortalidade de 36% para os doentes com DM, sendo esta taxa maior para o sexo masculino (47%) do que para o feminino (30%). A maior idade aquando do diagnóstico de DM também está associada a pior prognóstico^{7,8}. O factor prognóstico mais importante, contudo, é a associação com neoplasia. Hidano et al calcularam uma taxa de mortalidade de 65% para este grupo. De salientar que o prognóstico não é o mesmo para os casos em que a associação com atipia é uma coincidência e para os casos com uma evolução

paraneoplásica. De acordo com o estudo de Bonnetblanc et al, a morte ocorre cerca de 13.9 meses após o diagnóstico de DM não paraneoplásica, comparados com os 20.5 meses nos paraneoplásicos²⁷.

Outros factores de mau prognóstico têm sido apontados: grande fraqueza muscular aquando do diagnóstico; instalação rápida do quadro; atraso no início da terapêutica; má resposta à terapêutica; disfagia; DPI de instalação simultânea ou posterior à DM; envolvimento do miocárdio.

A associação conectivopatia / DM pode ser considerada um factor de bom prognóstico, visto responder habitualmente a doses baixas de corticóides e ter uma taxa de mortalidade menor. Associa-se, além disso, a uma menor probabilidade de neoplasia^{5,7,27}.

BIBLIOGRAFIA

- DALAKAS MC: Clinical, immunopathologic, and therapeutic considerations of inflammatory myopathies. *Clin Neuropharm* 1992; 15 (5): 327-351
- DALAKAS MC: Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Eng J Med* 1991; 325 (21): 1487-1498
- GREVELINK S, MOSCHELLA SL, KAY J: Dermatomyositis update. *J Clin Rheumatol* 1995; 1 (1): 2-12
- PLOTZ PH, DALAKAS MC, LEFF RL, LOVE LA, MILLER FW, CROWN ME: Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Intern Med* 1989; 111: 143-157
- TYMMS KE, WEBB J: Dermatomyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. *J Rheumatol* 1985; 12: 1140-1148
- PEARSON CM, BOHAN A: The spectrum of polymyositis and dermatomyositis. *Med Clin North Am* 1977; 61 (2): 439-457
- HIDANO A, KANEKO K, ARAI Y, KIKUCHI R: Survey of the prognosis for dermatomyositis, with special reference to its' association with malignancy and pulmonary fibrosis. *J Dermatol* 1986; 13: 233-241
- BENBASSET J, GEFEL D, LARHOLT K, SUKENIK S, MORGENSTERN V, ZLOTNICK A: Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis: a computer-assisted analysis of 92 cases. *Arthritis Rheum* 1985; 28 (3):249-255
- SIGURGIERSSON B, LINDELOF B, EDHAG O, ALLANDER E: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis: a population-based study. *N Eng J Med* 1992; 326 (6):363-367
- BARNES BE: Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann Intern Med* 1976; 84: 68-76
- EMSLIE-SMITH AM, ENGEL AG: Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol* 1990; 27: 343-356
- KISSEL JT, MENDELL JR, KOTTIL W, RAMMOHAN KW: Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Eng J Med* 1986; 314 (6): 329-334
- CALLEN JP: Dermatomyosite - uma actualização sobre o diagnóstico, avaliação e tratamento. *Med Cir* 1995; 7/8: 140-146
- COSNES A, AMAUDRIC F, GHERARDI R, et al: Dermatomyositis without muscle weakness: Long-term follow-up of 12 patients without systemic corticosteroids. *Arch Dermatol* 1995; 131:1381-1385
- EUWER RL, SONTHEIMER RD: Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 959-966

* Geralmente considera-se que o CA 125 está elevado em 50% dos carcinomas do ovário em estágio I e em mais de 90% daqueles em estádios mais avançados.

16. BOHAN A, PETER JB: Polymyositis and dermatomyositis. *N Eng J Med* 1975; 292: 344-347; 403-407
17. BUNCH TW: Polymyositis: a case history approach to the differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1480-1497
18. ROCKEBIE NR, WOO T, CALLEN JP, GIUSTINA T: Cutaneous changes of dermatomyositis precede muscle weakness. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 629-632
19. KAGEN LJ, ARAM S: Creatine kinase activity inhibitor in sera from patients with muscle disease. *Arthritis Rheum* 1987; 30 (2): 213-217
20. KAGEN LJ: Myoglobinemia in inflammatory myopathies. *JAMA* 1977; 237: 1448-1452
21. POLK JR, KAGEN LJ: Polymyositis and dermatomyositis. In Paget S, Beary III JF, eds. *Manual of rheumatology and outpatient orthopedic disorders*: Little, Brown and Company, 1993
22. TARGOFF IN, ARNETT FC: Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen /alanyl-tRNA synthetase). *Am J Med* 1990; 88: 241-251
23. PARK JH, OLSE NJ, KING et al: Use of magnetic resonance imaging and P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect and quantify muscle dysfunction in the amyopathic and myopathic variants of dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 68-77
24. GUILLET G, GUILLET J, SANCIAUME C, MALEVILLE J, GENIAUX M, MORIN P: Evaluation of muscular lesions in connective tissue diseases: Tallium 201 muscular scans. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 663-666
25. DALAKAS MC, ILLA I, DAMBROSIA JM et al: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Eng J Med* 1993; 329 (27): 1993-2000
26. CHERIN P, HERSON S, WECHSLER B et al: intravenous immunoglobulin for polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 1990: 116
27. BONNETBLANC JM, BERNARD P, FAYOL J: Dermatomyositis and malignancy: a multicenter cooperative study. *Dermatologica* 1990; 180: 212-216
28. PONGE A, MUSSINI JM, PONGE T, MAUGARS Y, COTTIN S: Dermatoplymyosites paranéoplasiques. *Rev Méd Interne* 1987; 8: 251-256
29. BASSET-SEGUIN N, ROUJEAU JC, GHERARDI R, GUILLAUME JC, REVUS J, TOURAINE R: Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis: a study of 32 cases. *Arch Dermatol* 1990; 126: 633-637
30. VESTERAGER L, WORM AM, THOMSEN K: Dermatomyositis and malignancy. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 31-35
31. CHOW WH, GRIDLEY G, MELLEMKJAER L, MCLAUGHLIN JK, OLSEN JH, FRAUMENI JR JF: Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 9-13
32. WHITMORE SE, ROSENSHEIN NB, PROVOST TT: Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine* 1994; 73: 153-160
33. CHERIN P, PIETTE JC, HERSON S et al: Dermatomyositis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. *J Rheumatol* 1993; 20: 1897-1899
34. SCERRI L, ZAKI I, ALLEN BR, GOLDING P: Dermatomyositis associated with malignancy melanoma- case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 523-525



Hospital Pulido Valente. Lisboa.