

Índice

Resumo.....	2
Palavras-chave.....	2
Abstract	3
Lista de abreviaturas.....	4
Introdução.....	5
Materiais e métodos	7
Polimialgia reumática como síndrome paraneoplásica	8
Conclusão	19
Referências Bibliográficas	20

Resumo

A polimialgia reumática (PMR) é uma doença reumática inflamatória comum em adultos com idade superior a 50 anos, caracterizada por dor e rigidez das cinturas musculares escapular e pélvica, frequentemente associada a elevação dos marcadores inflamatórios e a resposta satisfatória à corticoterapia.

Não existem testes específicos que permitam o diagnóstico definitivo de PMR, sendo imprescindível um diagnóstico diferencial apurado com outras condições que podem mimetizar o seu quadro clínico, como a patologia neoplásica. Nos doentes com manifestações atípicas de PMR (início antes dos 50 anos, velocidade de sedimentação <40 ou >100 mm/h, envolvimento assimétrico dos locais típicos) ou uma má resposta terapêutica à corticoterapia há indicação para iniciar pesquisa de possível neoplasia oculta.

Múltiplas neoplasias parecem estar associadas a PMR, enquanto manifestação paraneoplásica, nomeadamente neoplasias do estômago, rim, pulmão, próstata e do tecido linfopoiético. A corticoterapia não parece ter um papel ativo no aumento da incidência de cancro nos doentes com PMR.

Palavras-chave

Polimialgia reumática, velocidade de sedimentação, manifestações atípicas, corticoterapia, síndrome paraneoplásica

Abstract

Polymyalgia rheumatica (PMR) is a common inflammatory rheumatic disease in adults over the age of 50 years, characterized by pain and stiffness of the shoulders and pelvic girdle, often associated with elevated inflammatory markers and satisfactory response to corticosteroid therapy.

There are not specific tests that allow the definitive diagnosis of PMR, being indispensable a differential diagnosis with other conditions that can mimic its clinical presentation, like neoplastic pathology. In patients with atypical presentation of PMR (age <50 years, erythrocyte sedimentation rate <40 or >100 mm/h, asymmetrical involvement at typical sites) or lack of response to corticosteroid therapy it is recommended to begin the search for occult neoplasia.

Many tumours seem to be associated with PMR, as a paraneoplastic manifestation, namely cancers in the stomach, kidney, lung, prostate and lympho-haemotopoietic tissues. Corticosteroid therapy does not seem to have an active role in the increase of the cancer incidence in patients with PMR.

Key Words

Polymyalgia rheumatica, erythrocyte sedimentation, atypical presentation, corticosteroid therapy, paraneoplastic manifestation

Lista de abreviaturas

ACG – Arterite de células gigantes

Anti-CCP – Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico

EULAR/ACR – European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology

FDG – ¹⁸F-fluorodesoxiglicose

FR – Fator reumatóide

ICAM-1 – *Intercellular Adhesion Molecule-1*

IL-1 – Interleucina-1

IL-6 – Interleucina-6

MHC – *Major Histocompatibility Complex*

PCR – Proteína C reativa

PET – *Positron Emission Tomography*

PMR – Polimialgia reumática

PSA – Antígeno prostático específico

TC – Tomografia Computadorizada

TNF – *Tumor Necrosis Factor*

VS – Velocidade de sedimentação

Introdução

A PMR é uma doença reumática inflamatória comum em adultos com idade superior a 50 anos. Caracteristicamente, o doente apresenta dor e rigidez de início subagudo afetando as cinturas musculares escapular e pélvica e regiões cervical e lombar. A rigidez geralmente é matinal com uma duração superior a 45 minutos.¹ A limitação funcional pode ser intensamente marcada a ponto do doente ter grande dificuldade em levantar-se da cama ou de uma cadeira ou levantar os braços acima da altura dos ombros, por exemplo, para se pentear.² Cerca de 40% dos doentes apresentam sintomas sistémicos tais como febre (geralmente baixa), astenia, anorexia e perda de peso.³

A PMR é mais frequente na raça caucasiana, no norte da Europa e em mulheres, sendo estas afetadas 2 a 3 vezes mais do que os homens.⁴ Acompanhando o fenómeno de envelhecimento global, a incidência de PMR tem tendência a aumentar.⁵

Laboratorialmente, a PMR associa-se com frequência a uma anemia normocrómica normocítica, leucocitose, trombocitose e elevação de marcadores inflamatórios, nomeadamente a velocidade de sedimentação (VS) e a Proteína C reativa (PCR). Anticorpos como o fator reumatóide (FR) e o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) estão geralmente ausentes nestes doentes.

Os glucocorticóides constituem o tratamento de primeira linha para a PMR.⁶ Segundo recomendações da *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) deve iniciar-se corticoterapia na dose de 12,5-25 mg de prednisolona (ou equivalente) por dia. Uma dose inicial superior dentro deste intervalo pode ser considerada nos casos com alto risco de recidiva e baixo risco de efeitos adversos. Por outro lado, doentes com comorbilidades relevantes (como, por exemplo, *diabetes mellitus* e osteoporose) e outros fatores de risco para efeitos secundários da corticoterapia devem iniciar uma dose mais baixa.⁷ A dose recomendada é definida por um intervalo e não por um valor específico porque a eficácia

do corticóide (principalmente em doses baixas) pode variar entre doentes.⁸ Posteriormente a dose é reduzida de forma gradual até atingir a dose de 10 mg por dia ao fim de quatro a oito semanas e o tratamento deverá ser continuado por uma duração mínima eficaz individualizada.⁷ Após a remissão da doença, a dose diária de prednisolona deve ser reduzida 1 mg a cada 4 semanas.

Dada a inespecificidade dos sintomas e a ausência de testes *gold standard* para um diagnóstico definitivo de PMR, é essencial excluir outras condições, associando uma história clínica e um exame físico detalhados a exames complementares adequados. Uma das patologias que mimetiza o quadro clínico da PMR é o cancro e vários estudos recentes, alguns prospetivos, têm demonstrado uma potencial associação da PMR com a patologia neoplásica, revelando um aumento do risco de determinados tipos de cancros, particularmente nos primeiros 6 a 12 meses após o diagnóstico de PMR.

Com o presente trabalho pretendeu-se estudar a PMR como potencial síndrome paraneoplásica, tentando esclarecer quais os tipos de cancros associados e o possível papel da corticoterapia neste processo.

Materiais e métodos

Para a pesquisa da literatura utilizada procedeu-se a uma revisão bibliográfica de artigos científicos originais e revisões sistemáticas publicados nos últimos 15 anos na base de dados *PubMed/Medline*, nas línguas portuguesa e inglesa. Foram também selecionados *case reports*, sendo o mais antigo o primeiro que faz referência à PMR como síndrome paraneoplásica publicado em 1993, e os mais recentes em 2014. Foram referidos os critérios de classificação provisórios de 2012 e recomendações de abordagem da PMR de 2015, ambos da *EULAR/ACR*, e foram ainda referidas publicações relativas a dados epidemiológicos e fisiopatológicos da PMR.

As palavras-chave utilizadas foram “*polymyalgia rheumatica*”, “*polymyalgia rheumatica pathogenesis*”, “*polymyalgia rheumatica treatment*”, “*polymyalgia rheumatica AND paraneoplastic syndrome*” e “*HLA-DRB1 AND cancer*”.

Não foram excluídos artigos que incluíssem arterite de células gigantes (ACG).

Globalmente, este trabalho adquiriu informações de um total de 47 artigos, sendo 23 artigos científicos originais, 13 artigos de revisão e 11 *case reports*.

Polimialgia reumática como síndrome paraneoplásica

A PMR é uma doença reumática inflamatória comum em adultos com idade superior a 50 anos, caracterizada por dor e rigidez das cinturas musculares escapular e pélvica, frequentemente associada a elevação dos marcadores inflamatórios e boa resposta à corticoterapia.

Na **tabela 1** são apresentados os atuais critérios de classificação da PMR de acordo com a *EULAR/ACR*, que define os seguintes critérios necessários: idade ≥ 50 anos, dor bilateral nos ombros que não seja melhor explicada por outra patologia, e valor anormal da PCR e/ou VS. Um *score* ≥ 4 , num máximo de 6, é categorizado como PMR.

Tabela 1 – Critérios de classificação da PMR¹

	Pontos
Rigidez matinal > 45 minutos	2
Dor na anca ou limitação da mobilidade	1
Ausência de FR ou anti-CCP	2
Ausência do envolvimento de outras articulações	1

Um *score* ≥ 4 (máximo 6) é categorizado como PMR.

A etiopatogénese da PMR é pouco conhecida. Estudos epidemiológicos sugerem que fatores genéticos poderão contribuir para a suscetibilidade da doença, o que pode ser demonstrado pelo gradiente Norte-Sul presente na Europa.⁴ Muitos estudos demonstram associação entre a PMR e polimorfismos em genes relacionados com o sistema imune, nomeadamente genes do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC, *Major Histocompatibility Complex*).⁹ Determinados alelos do *locus* HLA-DRB1 estão variavelmente associados a suscetibilidade da PMR em determinadas populações. Gonzalez-Gay *et al* (2003) demonstrou, na população do noroeste de Espanha, associação da PMR com os alelos HLA-

DRB1*13/14 e a ainda um maior risco de recidiva em doentes portadores do alelo HLA-DRB1*04, particularmente nos portadores do alelo HLA-DRB1*0401, sendo, portanto, um alelo marcador da gravidade desta doença.¹⁰ Nesta mesma população foi encontrada associação da PMR com polimorfismo microssatélite do fator de necrose tumoral (TNF, *Tumor Necrosis Factor*), o TNFb3, independente da associação com HLA.¹¹ Polimorfismos de genes de outras citocinas pró-inflamatórias também podem estar associados. Relativamente à interleucina-1 (IL-1), Boiardi *et al* (2000) refere, na população italiana, uma associação significativa entre a suscetibilidade para a PMR e o alelo IL-1RN*2, particularmente se em homozigotia.¹² Polimorfismo na região promotora do gene da interleucina-6 (IL-6), na posição – 174, está associado a doentes com arterite de células gigantes (ACG) que apresentam manifestações de PMR.¹³ Clinicamente, 40-60% dos doentes com ACG apresentam sintomas de PMR aquando o diagnóstico, enquanto 16-21% dos doentes com PMR desenvolvem ACG.¹⁴

Salvarani *et al* (2000) demonstrou uma associação, na população do nordeste de Itália, entre polimorfismos das moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1, *Intercellular Adhesion Molecule-1*), nos codões 241 e 469, e a suscetibilidade para PMR bem como associação do polimorfismo do codão 241 e o aumento do risco de recidiva da PMR.¹⁵ Polimorfismo na região promotora do gene RANTES (*Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*), posição – 403, está também associado a PMR.¹⁶ Tal como em outras doenças autoimunes, na PMR há um desequilíbrio entre os linfócitos imunossupressores (Treg, *CD4+ regulatory T cells*), que se encontram diminuídos em circulação, e as células pró-inflamatórias (Th17), que estão significativamente aumentadas nestes doentes.¹⁷ Kornelis *et al* (2014) demonstrou que a homeostasia das células B está alterada em doentes com PMR, o seu número está diminuído em circulação na fase ativa da doença.¹⁸

Os sintomas da PMR são causados pelo processo inflamatório nas estruturas sinoviais, embora nem sempre haja evidência imagiológica de inflamação sinovial que se sobreponha aos achados clínicos.

O diagnóstico da PMR é, portanto, essencialmente clínico e pouco apoiado por exames complementares devido à inexistência de exames específicos que permitam estabelecer um diagnóstico definitivo.

Laboratorialmente, os marcadores inflamatórios de fase aguda, nomeadamente a VS e a PCR, estão aumentados em muitos doentes com PMR. Outras alterações laboratoriais associadas à inflamação ativa são: anemia normocrómica normocítica, hipoalbuminemia e trombocitose.^{3,14} Kreiner *et al* (2010) detetou elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, indutoras de dor, no interstício dos músculos dos locais sintomáticos, sendo estas mais elevadas do que as concentrações no plasma, indicando uma provável libertação local das citocinas.¹⁹ É observado um aumento significativo da concentração plasmática de IL-6 em doentes com PMR, relacionando-se com a atividade desta doença.²⁰

Radiografias dos locais afetados são frequentemente normais e são apenas úteis para excluir outras patologias como artrite reumatóide ou artrite cristalina (condrocalcinose).²¹

A ressonância magnética permite visualizar bursite subacromial, bursite subdeltoideia e sinovite gleno-umeral numa grande quantidade de doentes com PMR.²¹

A ecografia também permite detetar sinovite, a lesão mais consistente com PMR, ou bursite peri-articular (**tabela 2**), que são contabilizadas para o *score* na classificação segundo a *EULAR/ACR*.³ No entanto, os sinais ecográficos aumentam apenas ligeiramente a especificidade dos sinais clínicos.¹

Tabela 2 - Critérios de classificação da PMR com ecografia¹

	Pontos
Rigidez matinal > 45 minutos	2
Dor na anca ou limitação da amplitude do movimento	1
Ausência de FR ou anti-CCP	2
Ausência do envolvimento de outras articulações	1
Pelo menos um ombro com bursite subdeltoideia e/ou tenossinovite bicipital e/ou sinovite gleno-umeral (posterior ou axilar) e pelo menos uma anca com sinovite e/ou bursite trocantérica	1
Ambos os ombros com bursite subdeltoideia, tenossinovite bicipital ou sinovite gleno-umeral	1

Um *score* ≥ 5 (máximo 8) é categorizado como PMR.

Estudos demonstram que a PET (*Positron Emission Tomography*) permite encontrar aumento da captação de ¹⁸F-fluorodesoxiglicose (FDG) nos ombros e ancas.²²

Face à inespecificidade clínica e dos testes para o diagnóstico definitivo de PMR, é essencial excluir outras condições que possam mimetizar o quadro clínico da PMR, como a doença neoplásica, associando uma história clínica e um exame físico detalhados a exames complementares adequados. No entanto, não é recomendado a realização de uma pesquisa exaustiva de neoplasia em todos os doentes. Terão indicação para iniciar uma investigação complementar, por sugerir a presença de uma possível neoplasia oculta, casos de manifestações atípicas da PMR, tais como início antes dos 50 anos, VS <40 ou >100 mm/h, envolvimento assimétrico dos locais típicos ou envolvimento de apenas um local típico²³, bem como a incompleta ou ausente resposta ao tratamento adequado.²⁴ Na ausência de sintomas ou achados sugestivos de doença neoplásica, a sua pesquisa não se justifica numa PMR típica.²⁵ Por outro lado, o reaparecimento dos sintomas pode ser uma pista de recorrência da neoplasia.²⁵

Síndrome paraneoplásica é definida pelos sinais ou sintomas relacionados com um tumor sem relação anatómica direta e não explicados pelas metástases. A doença reumática paraneoplásica pode preceder (não mais de 24 meses), aparecer concomitantemente ou ainda após o diagnóstico de cancro.²⁶

A PMR apresentando-se como síndrome paraneoplásica tem sido descrita em *case reports* (**tabela 3**). Todos os *case reports* têm em comum um intervalo de tempo entre os diagnósticos de PMR e de cancro de, no máximo, 18 meses, e uma completa remissão da PMR após tratamento da neoplasia.

Tabela 3 – *Case reports* que evidenciam PMR como síndrome paraneoplásica

Autor (ref.)		Nº de doentes	Tumor
Osama (1993) ²⁷	Case report	1	Carcinoma de células renais
Yasunaga (2000) ²⁸	Case report	1	Adenocarcinoma gástrico
Kane (2003) ²⁹	Case reports	3	Adenocarcinoma da próstata
Antón (2005) ³⁰ Awahd (2006) ²⁶ Kehler (2006) ³¹	Case report	1	Adenocarcinoma do cólon
Keith (2006) ²⁵	Case report	1	Carcinoma da mama
Sahin (2007) ³²	Case report	1	Linfoma Hodgkin
Tavares (2013) ³³	Case report	1	Adenocarcinoma da próstata e carcinoma da bexiga
Santos (2014) ²⁴	Case report	1	Tumor neuroendócrino do pâncreas
Suzuki (2014) ³⁴	Case report	1	Mieloma Múltiplo

O primeiro *case report* ²⁷ a referir-se à PMR como possível síndrome paraneoplásica refere-se a um homem de 67 anos de idade, que iniciou quadro clínico típico de PMR com sintomas constitucionais marcados e havia referência a episódio de dor no flanco esquerdo com irradiação para o testículo homolateral e edemas nos membros inferiores. O doente apresentava ligeira redução na abdução e rotação interna dos ombros e ancas e laboratorialmente apresentava uma VS de 130 mm/h. A investigação incluiu uma tomografia computadorizada (TC) abdominal, que se revelou normal, e radiografia do tórax que revelou um infiltrado lingular. A análise urinária não mostrou alterações. Foi feito o diagnóstico de PMR sem ACG, tendo o doente iniciado terapêutica com prednisona (15 mg/dia), com melhoria do quadro em 24 horas. No entanto, os sintomas reapareceram ao segundo dia de tratamento. Foi realizada uma TC ao tórax para estudo do infiltrado da língula, que demonstrou uma massa no pólo superior e região média do rim esquerdo. A TC abdominal anteriormente realizada foi revista e verificou-se que a massa já era visível. O doente foi, então, submetido a nefrectomia esquerda. Estudos patológicos revelaram que se tratava de um carcinoma de células renais. Os sintomas musculares desapareceram uma semana após a cirurgia. Nove meses após a intervenção cirúrgica continuava sem sintomas de PMR.²⁷

Yasunaga *et al* (2000) descreveu o caso de um doente japonês de 75 anos de idade, diagnosticado com PMR mas sem melhoria da sintomatologia com a toma de prednisolona (15 mg/dia). Após procura de possível neoplasia oculta, por endoscopia digestiva alta descobriu-se um tumor gástrico. Após resseção do adenocarcinoma, confirmado por biópsia, os sintomas desapareceram.²⁸

Kane *et al* (2003) descreveu três casos de doentes entre os 72 e os 75 anos com diagnóstico de PMR. Nenhum dos doentes apresentou melhoria da sintomatologia com prednisolona por mais de uma semana. O estudo do antígeno prostático específico (PSA) e

realização de toque retal sugeriram neoplasia prostática, confirmada por biópsia. O tratamento do carcinoma conduziu ao desaparecimento dos sintomas de PMR.²⁹

Foram descritos três casos de doentes entre os 69 e os 89 anos com diagnóstico de PMR, com reaparecimento da sintomatologia aquando a redução/interrupção da corticoterapia. A realização de colonoscopia, por anemia moderada a grave, levou ao diagnóstico de adenocarcinoma do cólon e registou-se melhoria da sintomatologia e das alterações laboratoriais, nomeadamente elevação da VS e PCR, após tratamento do adenocarcinoma.^{26,30,31}

Keith *et al* (2006) descreveu o caso de uma doente de 50 anos com diagnóstico de PMR, em cuja mamografia de rotina foi detetada uma massa na mama esquerda que se veio a revelar tratar-se de um carcinoma ductal. Duas semanas após intervenção cirúrgica a doente encontrava-se assintomática e a redução gradual da corticoterapia realizou-se sem recidiva dos sintomas.²⁵

Sahin *et al* (2007) refere-se a um doente de 75 anos com diagnóstico de PMR, a fazer prednisolona diariamente e com melhoria da sintomatologia. No entanto, quando inicia redução da corticoterapia reinicia queixas. Quatro meses depois do diagnóstico de PMR, ao exame objetivo apresentava múltiplas adenopatias palpáveis, sem hepatoesplenomegália. TC abdominal revelou múltiplos nódulos linfáticos aumentados nas áreas ilíaca interna e externa, inguinal e ainda para-aórtica. As biópsias revelaram linfoma de Hodgkin. O doente realizou seis sessões de quimioterapia, sendo que a partir da terceira notou melhoria dos sintomas musculo-esqueléticos. Sete meses depois, após terminar quimioterapia, encontrava-se assintomático.³²

Tavares *et al* (2013) descreve o caso de um doente de 82 anos com diagnóstico de PMR, sem resposta terapêutica satisfatória e que desenvolve entretanto um quadro de hematúria macroscópica. Após investigação diagnostica-se carcinoma vesical e adenocarcinoma da

próstata. O doente foi submetido a cistectomia radical e prostatectomia. Um ano depois da intervenção encontrava-se assintomático.³³

Santos *et al* (2014) descreve o caso de um doente de 73 anos, a quem é diagnosticado PMR e instituída corticoterapia mas sem melhoria da sintomatologia. Realizou TC toraco-abdomino-pélvica que revelou segmento trombosado da veia esplénica e a ressonância magnética abdominal mostrou um tumor da cauda do pâncreas a comprimir o segmento adjacente da veia esplénica. O doente realizou uma pancreatectomia distal com esplenectomia e o estudo histológico revelou tratar-se de um tumor neuroendócrino do pâncreas. Dezoito meses após a cirurgia o doente permanecia sem sintomas.²⁴

Suzuki *et al* (2014) descreve o caso de um doente japonês de 50 anos com sintomas sugestivos de PMR. Como se tratava de um doente relativamente jovem e não apresentava rigidez matinal decidiu-se realizar uma investigação mais aprofundada. Radiografia ao tórax, endoscopia digestiva alta, colonoscopia e análise à urina estavam normais. O diagnóstico de PMR foi feito apenas pela PET/CT que também revelou um tumor na região sagrada, de envolvimento assimétrico (pelo que, presumivelmente, a dor simétrica apresentada pelo doente não era causada pela invasão direta). Após investigação apropriada concluiu-se que se tratava de um mieloma múltiplo, que foi devidamente tratado, tornando o doente assintomático.³⁴

Ji *et al* (2010) realizou o primeiro estudo prospetivo que demonstra um aumento da incidência de cancro em doentes com PMR e ACG, revelando um aumento global de 19% e de 6% após o primeiro ano da última hospitalização. No entanto, foram estudados apenas doentes hospitalizados por PMR/ACG, o que pode ter constituído um viés de seleção. O maior aumento da incidência é observado durante o primeiro ano após a última hospitalização por PMR e ACG e várias hipóteses foram colocadas para explicar este facto: erro de diagnóstico de cancro subjacente como sendo PMR / ACG e a PMR constituir, efetivamente, uma síndrome paraneoplásica.³⁵ De um modo geral, o risco para cancros do estômago, rim, pulmão, próstata,

pele (melanoma e células escamosas), sistema nervoso, glândulas endócrinas e tecido linfopoiético (linfoma não-Hodgkin, mieloma e leucemia) está significativamente aumentado.³⁵ Acredita-se que alguns destes câncros foram diagnosticados devido ao aumento da vigilância médica durante o primeiro ano de *follow-up*, como é o caso dos tumores das glândulas endócrinas, uma vez que se tratam, na sua maioria, de adenomas relativamente indolentes. O risco para determinados câncros, como o cancro do rim e leucemia encontra-se muito elevado durante o primeiro ano. Relativamente a subtipos específicos de leucemia, o risco encontra-se significativamente aumentado para leucemia mieloide aguda.³⁵ Excluindo os casos de cancro durante o primeiro ano após o último internamento, apenas encontra-se aumentado o risco para cancro da próstata, pele e leucemia.³⁵ O aumento da ocorrência de cancro de pele não se evidencia precocemente, ao contrário do linfoma não-Hodgkin, embora ambos sejam marcadores da desregulação do sistema imunitário.³⁵ Fallah *et al* (2014) demonstrou associação entre linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin e a PMR.^{36,37} Determinadas variações genéticas no MHC, especialmente na HLA da classe II, estão associados a aumento do risco de desenvolver linfoma bem como a desregulação da homeostasia das células Th17 e Treg, que contribui tanto para a PMR como para a neoplasia hematológica.³⁷

O risco de cancro, no geral, não parece estar relacionado com o número de hospitalizações. Contudo, o aumento de incidência do cancro de pele e leucemia é mais pronunciado em doentes com múltiplos internamentos.³⁵

Muller *et al* (2013) investigou a possível associação entre PMR e cancro na comunidade, uma vez que a PMR é normalmente diagnosticada e tratada nos cuidados de saúde primários.³⁸ Foi o primeiro a evidenciar um aumento de 69% do risco de cancro nos primeiros seis meses após o diagnóstico de PMR e os tipos de cancro que parecem ter um risco aumentado são do sistema nervoso, genito-urinário e tecido linfopoiético. A hipótese dada para explicar esse aumento da incidência é o diagnóstico errado, tal como referido no estudo de Ji *et al* (2010).

Dado que um dos critérios de inclusão do estudo era a prescrição de glucocorticóides, colocou-se em questão a associação da PMR com o cancro tendo em conta que, pelo menos, o cancro da pele (carcinoma de células escamosas e carcinoma basocelular) e o linfoma não-Hodgkin têm como fator de risco a toma de glucocorticóides.³⁹ Após reanálise, concluiu-se que não houve alteração do aumento de diagnóstico de cancro num período precoce após diagnóstico de PMR.³⁸ Askling *et al* (2005) comprovou não haver aumento do risco de desenvolver linfoma ao tratar a PMR⁴⁰, embora os corticosteroides não sejam capazes de restabelecer por completo a homeostasia das células T, persistindo as células Treg em baixos níveis.¹⁷

Relativamente às neoplasias linfo-hematopoiéticas, Kristinsson *et al* (2010) verificou um aumento de 20% do risco de desenvolver uma neoplasia mieloproliferativa em doentes com história prévia de doença autoimune, particularmente um aumento de 2-3 vezes em doentes com PMR, apresentando como uma das possíveis explicações o facto das doenças autoimunes poderem causar tumorogénese conduzida por alterações imunes ou inflamação.⁴¹ Além disso, foi ainda encontrada forte associação entre história pessoal de PMR e o risco de desenvolver macroglobulinemia de Waldenström.⁴²

Determinadas células do sistema imunitário são consideradas essenciais para a progressão neoplásica ao produzirem citocinas, tais como TNF, IL-1 e IL-6. Alguns cancros, como o do cólon, de células renais, do pulmão e o da mama, segregam essas citocinas, conduzindo a um ambiente propício à tumorogénese.⁴³ A IL-6, que desempenha um relevante papel inflamatório e imunitário, é igualmente uma citocina com uma importância marcada na proliferação das células neoplásicas, protegendo-as da morte celular, e na promoção da angiogénese e da metastização.^{43,44} Em doentes com PMR, a concentração plasmática elevada de IL-6 encontrada poderá ser explicada pela produção autócrina em grande quantidade desta citocina pelas células tumorais, particularmente em casos de cancro do cólon, de células renais, do pulmão ou da mama. Alguns estudos revelam ainda que elevadas concentrações plasmáticas de IL-6

representam um indicador de mau prognóstico em doentes com cancro gástrico, pancreático, da mama, colorretal, do pulmão, mieloma e melanoma.⁴³ Não obstante, outros estudos recentes demonstram também uma atividade anti-neoplásica da IL-6, ao mobilizar uma resposta das células T contra as células tumorais. Este apoio à imunidade adaptativa faz-se em dois locais: nos gânglios linfáticos e no local da neoplasia.⁴³ Na sequência desta descoberta, iniciou-se já uma investigação mais aprofundada na qual se está a explorar a possibilidade de se poder controlar ou modular a atividade desta citocina na direção anti-neoplásica.⁴³

Existem variantes genéticas associadas ou à suscetibilidade para PMR ou a um maior risco de recidiva de PMR e a determinados tipos de cancro, como é o caso de determinados alelos HLA-DRB1, que são considerados alelos de risco para o desenvolvimento de carcinoma da próstata e gástrico.^{45,46} Aureli *et al* (2014) comprovou a associação entre o alelo HLA-DRB1*13:01 e o cancro colorretal.⁴⁷

Conclusão

Doentes com manifestações atípicas de PMR ou uma má resposta terapêutica aos glucocorticóides justificam um questionário e exame sistemáticos na procura de sintomas e sinais de uma eventual neoplasia primária, hipótese que poderá ser reforçada pela presença de sintomas constitucionais, como a perda ponderal, verificada em cerca de 40% dos doentes com PMR.

As neoplasias do estômago, rim, pulmão, próstata e do tecido linfo-hematopoiético parecem ser os mais associados a PMR como síndrome paraneoplásica, sendo contudo necessário aprofundar os conhecimentos nesta área e desenvolver mais estudos que esclareçam esta associação. A corticoterapia não parece ter um papel ativo no aumento da incidência de cancro nos doentes com PMR.

O diagnóstico precoce da neoplasia é essencial para poder haver uma maior possibilidade de tratamento. Daí ser fundamental ter-se presente a possível associação entre estas duas patologias e iniciar um seguimento correto dos doentes.

No entanto, mais investigação é necessária para se poder compreender a melhor forma de *follow-up* destes doentes nos primeiros tempos de doença e saber com mais certeza a concreta ligação entre a PMR e o cancro, e provavelmente mais importante ainda, que tipo de neoplasias estão associadas de forma inequívoca à PMR, para que a sua procura nestes doentes possa ser mais dirigida e, assim, possivelmente mais eficaz.

Referências Bibliográficas

1. Dasgupta B, Cimmino M a., Kremers HM, Schmidt W a., Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):943–54.
2. Ameer F, McNeil J. Polymyalgia rheumatica: clinical update. *Aust Fam Physician.* 2014;43(6):373–6.
3. Pipitone N, Salvarani C. Update on polymyalgia rheumatica. *Eur J Intern Med.* Elsevier B.V.; 2013;24(7):583–9.
4. Gonzalez-Gay M a, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Fillooy J a, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1454–61.
5. Dalkılıç E, Tufan AN, Hafizoğlu E, Hafizoğlu M, Tufan F, Oksuz F, et al. The process from symptom onset to rheumatology clinic in polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Int.* 2014;1–4.
6. De Bandt M. Current diagnosis and treatment of polymyalgia rheumatica. *Joint Bone Spine.* Elsevier Masson SAS; 2014;81(3):203–8.
7. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2569–80.

8. Matteson EL, Buttgerit F, Dejaco C, Dasgupta B. Glucocorticoids for Management of Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):75–90.
9. Gonzalez-gay MA. Genetic epidemiology Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. 2001;3–6.
10. Gonzalez-gay MA, Garcia-porrúa C, Ollier WER. Polymyalgia rheumatica and biopsy-proven giant cell arteritis exhibit different. *The Journal of Rheumatology.* 2003;30(12).
11. Matthey DL, Hajeer AH, Dababneh A, Thomson W, González-Gay MA, García-Porrúa C, et al. Association of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica with different tumor necrosis factor microsatellite polymorphisms. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1749–55.
12. Boiardi L, Salvarani C, Timms JM, Silvestri T, Macchioni PL, di Giovine FS. Interleukin-1 cluster and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(6):675–81.
13. Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Garcia-Porrúa C, Matthey DL, Amoli MM, et al. IL-6 promoter polymorphism at position-174 modulates the phenotypic expression of polymyalgia rheumatica in biopsy-proven giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(2):179–84.
14. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet.* 2008;372(9634):234–45.
15. Salvari C, Casali B, Boiardi L, et al. Intercellular Adhesion Molecule 1 Gene Polymorphisms in Polymyalgia Rheumatica/ Giant Cell Arteritis: association with

- disease risk and severity. *J Rheumatol.* 2000; 27:1215-21.
16. Makki RF, Sharif F, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Hajeer AH. RANTES gene polymorphism in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(3):391-3.
 17. Samson M, Audia S, Fraszczak J, Trad M, Ornetti P, Lakomy D, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3788-98.
 18. van der Geest KSM, Abdulahad WH, Chalan P, Rutgers A, Horst G, Huitema MG, et al. Disturbed B cell homeostasis in newly diagnosed giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(7):1927-38.
 19. Kreiner F, Langberg H, Galbo H. Increased muscle interstitial levels of inflammatory cytokines in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3768-75.
 20. van der Geest KSM, Abdulahad WH, Rutgers a., Horst G, Bijzet J, Arends S, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology.* 2015;(November):1-6.
 21. Kermani T a, Warrington KJ. Advances and challenges in the diagnosis and treatment of polymyalgia rheumatica. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(1):8-19.
 22. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: A prospective study in 35 patients. *Rheumatology.* 2007;46(4):672-7.
 23. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic

- syndromes: Clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29(1):43–4.
24. Santos L, Fernandes C, Teotónio A. Paraneoplastic Polymyalgia Rheumatica as manifestation of a pancreatic neuroendocrine tumour. *Eur J Case Reports Intern Med.* 2014.
 25. Keith MP, Gilliland WR. Polymyalgia rheumatica and breast cancer. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(4):199–200.
 26. Awadh B, Abdou N. Rising erythrocyte sedimentation rate in a patient with treated polymyalgia rheumatica: Colon cancer as an accidental association versus paraneoplastic syndrome. *Letters to the editor.* 2006;56(6):696–705.
 27. Osama A, Basalae M, Sigal L. Renal cell carcinoma presenting as Polymyalgia Rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med.* 1993;153:2043-2045.
 28. Yasunaga Y, Miyashita T, Koga T, et al. A case of gastric cancer presenting as polymyalgia rheumatica. *Letters to the Editors.* 2000;28(3):217–8.
 29. Kane I, Menon S. Carcinoma of the prostate presenting as polymyalgia rheumatica. *British Society for Rheumatology.* 2003;2:397–8.
 30. Antón E. Polymyalgia rheumatica and malignancy: The question remains open. *Letters To the Editor.* 2005; 15(1):1106–7.
 31. Kehler T, Curković B. Polymyalgia rheumatica and colon malignancy: case report. *Clin Rheumatol.* 2006;25(5):764–5.
 32. Sahin M, Alanoglu G, Aksu O, Tunc SE, Kapucuoglu N, Yener M. Hodgkin's lymphoma initially presenting with polymyalgic symptoms: a case report. *Mod*

- Rheumatol. 2007;17(2):160–2.
33. Tavares J, Romão V, Eugénio G, Calretas S, Santos R, Nascimento Costa J. Paraneoplastic polymyalgia rheumatica—A surgically treatable disease? *Eur J Intern Med.* Elsevier B.V.; 2013;24:e155.
 34. Suzuki S, Ikusaka M, Miyahara M, Shikino K. Positron emission tomography findings in a patient with multiple myeloma of polymyalgia rheumatica-like symptoms caused by paraneoplastic syndrome. *Case Reports.* 2014.
 35. Ji J, Liu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(6):1158–63.
 36. Fallah M, Liu X, Ji J, Försti a., Sundquist K, Hemminki K. Hodgkin lymphoma after autoimmune diseases by age at diagnosis and histological subtype. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1397–404.
 37. Fallah M, Liu X, Ji J, Forsti a., Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Ann Oncol.* 2014;25(10):2025–30.
 38. Muller S, Hider SL, Belcher J, Helliwell T, Mallen CD. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica? A cohort study in the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis.* 2014 Oct [cited 2015 Apr 20];73(10):1769–73.
 39. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Nielsen GL, Baron JA, Olsen JH, Karagas MR. Skin Cancers and Non-Hodgkin Lymphoma Among Users of Systemic Glucocorticoids: A Population-Based Cohort Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2004;96(9):709–11.

40. Askling J, Klareskog L, Hjalgrim H, Baecklund E, Björkholm M, Ekbom A. Do steroids increase lymphoma risk? A case-control study of lymphoma risk in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1765–8.
41. Kristinsson SY, Landgren O, Samuelsson J, Björkholm M, Goldin LR. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica.* 2010;95(7):1216–20.
42. Kristinsson SY, Koshiol J, Björkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, et al. Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or waldenström macroglobulinemia. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(8):557–67.
43. Fisher D. T., Appenheimer M. M. *et al.* The Two Faces of IL-6 in the Tumor Microenvironment. *Semin Immunol.* 2014 February; 26(1): 38–47.
44. Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF. Interleukin-6 - A key regulator of colorectal cancer development. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1248–53.
45. Oliveira R. M., Estudo dos antígenos HLA no cancro da próstata; 2001.
46. Magnusson PKE, Enroth H, Eriksson I, Held M, Nyrén O, Engstrand L, et al. Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct DQ and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori*. *Cancer Res.* 2001;61(6):2684–9.
47. Aureli A, Canossi A, Beato T Del, Franceschilli L, Buonomo O, Papola F, et al. HLA-DRB1*13:01 allele in the genetic susceptibility to colorectal carcinoma. *International Journal of Cancer.* 2014.