

## Índice

Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Material e Métodos .....	10
Epidemiologia.....	11
Patofisiologia.....	12
Predisposição genética .....	12
Mecanismos imunes .....	13
Mecanismos inatos e não imunes .....	16
Clínica .....	21
Variantes clínicas da dermatomiosite .....	26
Síndrome de sobreposição .....	26
Dermatomiosite amiopática .....	27
Dermatomiosite juvenil.....	28
Dermatomiosite como fenómeno paraneoplásico.....	29
Dermatomiosite induzida por fármacos.....	32
Diagnóstico.....	34
Enzimas musculares .....	34
Auto-anticorpos.....	34
Expressão do perfil genético.....	37
Electromiografia.....	37
Biopsia cutânea.....	38
Biopsia muscular.....	39
RMN.....	39

Tratamento.....	41
Tratamento tóxico.....	41
Terapêutica sistémica.....	42
Agentes de acção não imunológica.....	42
Anti-histamínicos.....	42
Anti-maláricos.....	42
Agentes de acção imunológica.....	43
Glucocorticóides sistémicos.....	43
Agentes poupadores de corticóides.....	44
Agentes imunossupressores.....	45
Agentes biológicos.....	47
Agentes alquilantes.....	50
Outras.....	51
Prognóstico.....	54
Conclusão e Discussão.....	56
Agradecimentos.....	57
Bibliografia.....	58

## **Abreviaturas**

**ALT-** alanina aminotransferase

**ANA-** anticorpo anti-nuclear

**AR-** artrite reumatóide

**AST** – aspartato aminotransferase

**CAM-** cancro associado a miosite

**CPK-** proteína creatina cinase

**DM-** dermatomiosite

**DMJ-** dermatomiosite juvenil

**EBV** – vírus Epstein Barr

**EMG** - electromiografia

**HLA-** antígeno leucocitário humano

**Ig sc** – imunoglobulina subcutânea

**Ig iv** – imunoglobulina policlonal humana intravenosa

**LDH** – desidrogenase láctica

**LES** – lúpus eritematoso sistémico

**MAA-** anticorpos associados a miosite

**MAS-** anticorpos específicos de miosite

**PET-** tomografia de emissão de positrões

**PM-** poliomiosite

**RE-** retículo endoplasmático

**SS** – síndrome de sjogren

## A. Resumo

A dermatomiosite é uma doença inflamatória idiopática com envolvimento multissistémico.

Trata-se de uma doença rara que tem um pico de incidência por volta dos quarenta anos nos adultos e entre os cinco e os catorze anos na criança. É duas vezes mais frequente no sexo feminino do que no masculino.

A sua etiologia permanece desconhecida, mas há evidência de participação de uma reacção auto-imune com o contributo de factores extrínsecos em indivíduos geneticamente predispostos.

As manifestações clínicas cutâneas incluem eritema facial em heliotropo, eritema do decote, pápulas de Gottron, telangiectasias periungueais, poiquilodermia e calcinose.

A coexistência de fraqueza muscular, aumento dos níveis de creatina cinase e aldolase no plasma, mialgias, alterações miogénicas na electromiografia, anticorpos anti-Jo 1 positivos, artrite ou artralguas não destrutivas, sinais inflamatórios sistémicos e achados patológicos compatíveis com miosite inflamatória também contribuem para o diagnóstico.

A dermatomiosite pode ser um fenómeno paraneoplásico com excepção da dermatomiosite juvenil. A frequência de doenças malignas em adultos com dermatomiosite varia de dez a cinquenta por cento. É frequente a dermatomiosite preceder o diagnóstico da neoplasia, o que exige uma monitorização e vigilância adequadas. As neoplasias mais frequentemente associadas são os carcinoma do ovário, gástrico, pulmão e linfomas.

As variantes clínicas englobam não só a dermatomiosite juvenil, como também a forma amiopática, em que não se verifica envolvimento muscular, e as síndromes de sobreposição com outras doenças auto-imunes.

O tratamento tem como objectivo melhorar a função e evitar a incapacidade. Engloba medidas não farmacológicas e farmacológicas tópicas (tais como, fisioterapia, fotoprotecção e

corticóides tópicos) e terapêuticas farmacológicas sistémicas (nomeadamente, corticóides orais, imunossupressores e imunoglobulina humana polivalente intravenosa, entre outras).

Os indicadores de mau prognóstico englobam a doença recalcitrante, idade avançada do doente, atraso no diagnóstico, coexistência de neoplasia, febre, astenia-anorexia, fibrose pulmonar intersticial, disfagia e leucocitose.

Geralmente, a dermatomiosite juvenil tem melhor prognóstico do que a do adulto.

**Palavras-chave:** dermatomiosite, anticorpos anti-nucleares, dermatomiosite juvenil, dermatomiosite amiopática, fenómeno paraneoplásico, dermatomiosite induzida por fármacos.

## **B. Abstract**

Dermatomyositis is an idiopathic inflammatory disorder with multi-organic involvement.

It is a rare disease with a peak incidence around the age of forty in adults and between five and fourteen in children. It is twice as common in females than in males.

Its etiology remains unknown, but there is evidence of an autoimmune reaction with the contribution of extrinsic factors in genetically predisposed individuals.

Clinical manifestations include heliotrope erythema, Gottron's papules, periungueal telangiectasias, poikiloderma and calcinosis.

The coexistence of muscle weakness, increased plasma levels of creatine kinase and aldolase, muscle pain, myogenic changes on electromyography, positive anti Jo-1 antibody, nondestructive arthritis or arthralgia, systemic inflammatory signs and pathological findings compatible with inflammatory myositis also contribute to diagnosis.

Dermatomyositis may be a paraneoplastic phenomenon with the exception of juvenile dermatomyositis. The frequency of malignant disease in adults with dermatomyositis varies from ten to fifty percent. Usually dermatomyositis precedes the diagnosis of cancer, which requires an adequate monitoring and surveillance. Ovarian, gastric and lung carcinomas and lymphomas are the neoplasms most often associated.

The clinical variants include not only the juvenile dermatomyositis, as well as the amyopathic dermatomyositis, in which there is no muscular involvement, and overlap syndromes with other autoimmune diseases.

The treatment aims are improve function and prevent disability. Treatment modalities include non-pharmacological and topical therapies (such as physiotherapy, photoprotection and topical steroids), as well as systemic therapies (including oral corticosteroids, immunosuppressants and intravenous polyvalent human immunoglobulin among others).

Indicators of poor prognosis include recalcitrant disease, advanced age of the patient, delay in diagnosis, coexisting neoplasm, fever, asthenia, anorexia, interstitial pulmonary fibrosis, dysphagia and leukocytosis.

Generally, juvenile dermatomyositis has a better prognosis than the adult.

**Keywords:** dermatomyositis, antinuclear antibodies, juvenile dermatomyositis, amyopathic dermatomyositis, paraneoplastic phenomenon, dermatomyositis induced by drugs.

## C. Introdução

As miopatias inflamatórias são um grupo de doenças que engloba a dermatomiosite, a poliomiosite, a miosite necrotizante auto-imune e a miosite de corpos de inclusão esporádica.<sup>(11)</sup>

A dermatomiosite, sobre a qual incide este trabalho, já é reconhecida como uma entidade clínica há mais de cem anos.<sup>(5)</sup>

Trata-se de uma patologia relativamente rara com uma distribuição bimodal.

A patogénese desta patologia ainda não é bem conhecida, mas sabe-se que se trata de uma miopatia inflamatória idiopática<sup>(7)</sup> que resulta de um processo auto-imune, assim como, da influência de factores extrínsecos em indivíduos com predisposição genética para a doença.<sup>(5)</sup>

A maior evolução na compreensão desta doença ocorreu em 1975 quando foram sugeridos os critérios de diagnóstico de Bohan e Peter.<sup>(5)</sup> Estes baseavam-se na presença de fraqueza muscular proximal e simétrica, lesões cutâneas típicas da dermatomiosite, aumento das enzimas musculares no plasma, alterações miopáticas na electromiografia e anomalias características na biopsia muscular, assim como, a ausência de sinais de outras miopatias.<sup>(22)</sup>

As manifestações cutâneas mais características incluem o sinal de Gottron, o eritema em heliotropo, sinal de V ou sinal do xaile, eritrodermia, anomalias periungueais e “mãos de mecânico”.<sup>(5,7,19,22)</sup>

A associação causal entre dermatomiosite e doença neoplásica tem sido estabelecida desde 1940.<sup>(5)</sup> A dermatomiosite pode tratar-se de um fenómeno paraneoplásico (com excepção da dermatomiosite juvenil), estando sobretudo relacionada com carcinoma gástrico, do ovário, do pulmão e linfomas e, normalmente, precede o aparecimento da neoplasia.<sup>(23)</sup>

As variantes da doença englobam a dermatomiosite juvenil, a dermatomiosite amiopática e as síndromes de sobreposição. A dermatomiosite amiopática ou dermatomiosite *sine* miosite não apresenta evidências clínicas nem laboratoriais de envolvimento muscular. As síndromes de

sobreposição consistem na coexistência de dermatomiosite com outras doenças auto-imunes, nomeadamente doenças do tecido conjuntivo.

A elaboração deste trabalho tem por objectivo a realização de uma revisão sucinta da literatura sobre a dermatomiosite, abordando os aspectos mais relevantes e recentes da sua epidemiologia e patogénese, as principais manifestações clínicas e variantes, meios auxiliares de diagnóstico, tratamento (incluindo novas perspectivas terapêuticas), o papel de alguns fármacos na indução da doença e o prognóstico desta patologia.

De facto, a abordagem e conhecimento deste tema na área médica é importante na medida de se tratar de uma doença multissistémica, grave e com diferentes prognósticos consoante a variante em causa, as manifestações clínicas, a idade avançada do doente ou o atraso no diagnóstico. Como tal, a sua detecção e tratamento precoces e adequados, assim como o seguimento dos doentes é de extrema importância neste contexto.

## **D. Material e Métodos**

Foi efectuada uma pesquisa na *PubMed* com recurso ao *Medical Subject Headings (MeSH)* usando as palavras-chave: dermatomyositis, dermatomyositis epidemiology, dermatomyositis etiology / pathophysiology, dermatomyositis and clinical manifestations, dermatomyositis treatment, juvenile dermatomyositis, amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon, dermatomyositis induced by drugs, dermatomyositis treatment, dermatomyositis prognosis.

Foi feita uma pesquisa no *Up To Date*® usando as mesmas palavras-chave.

Dos resultados obtidos da pesquisa, foram seleccionados os artigos considerados mais relevantes para o tema abordado, dando preferência aos publicados nos últimos dez anos.

Foi também utilizada iconografia do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

## **E. Epidemiologia**

A dermatomiosite é uma doença rara com uma distribuição bimodal, isto é, apresenta um pico de incidência nos adultos e outro nas crianças e adolescentes.

Nos adultos, é estimada uma prevalência entre 1 caso por 100 000 pessoas a 1 a 10 casos por milhão de pessoas consoante as diferentes populações e estudos realizados <sup>(5,19,22)</sup>, sendo a prevalência no sexo feminino duas vezes superior à do sexo masculino. <sup>(5)</sup> A faixa etária mais atingida situa-se entre os 40 e 57 anos. <sup>(5,22)</sup>

A dermatomiosite juvenil apresenta uma prevalência de 1,9 a 7 casos por milhão de indivíduos. <sup>(5,15)</sup> Embora seja rara, é a mais comum das miopatias idiopáticas juvenis. <sup>(5,15)</sup> Os jovens mais afectados são aqueles entre os 10 e os 15 anos de idade. Não há influência do sexo na prevalência desta variante da doença, mas o início é mais tardio no sexo masculino em relação ao feminino. <sup>(5,15)</sup>

Alguns estudos demonstraram que os afro-americanos são duas vezes mais afectados que os caucasianos. <sup>(5)</sup>

## **F. Patofisiologia**

A dermatomiosite (DM) é uma doença inflamatória idiopática associada a mecanismos auto-imunes, mediados por factores exógenos em indivíduos geneticamente predispostos. <sup>(5,11)</sup> De facto, a fisiopatologia da dermatomiosite é complexa, não totalmente compreendida, englobando mecanismos imunes e mecanismos não imunes. <sup>(26)</sup>

### **✓ Predisposição Genética**

Na patogénese da doença temos que considerar a predisposição genética dos indivíduos para a mesma, tendo em conta a existência de gémeos monozigóticos afectados com DM; a existência de polimorfismos no alelo 308A do TNF- $\alpha$  e a associação de determinadas manifestações da doença com a expressão de certos antígenos leucocitários humanos (HLA). <sup>(5,15)</sup>

<b>HLA -DR3 e B8; <u>HLA-DRB1*0301</u>; HLA-DQA1*0501; HLA-DQA1*0601; HLA-DRB1*15021;HLA-DQA1*0301</b>	<b>Risco de desenvolver dermatomiosite juvenil</b>
<b>HLA-DRB1*01 ; HLA-DQB1*05 ; HLA-DQA1*0101; HLA-DQA1*0201 e HLA-DQA1*0102</b>	<b>Menor risco de associação com doença neoplásica</b>
<b>HLA-DR7 e DRw53</b>	<b>Doentes com anticorpos para Mi-2</b>
<b>HLA-B14 e B40</b>	<b>Adultos com síndrome de sobreposição</b>

**Tabela 1:** Associação de determinadas manifestações da doença com a expressão de certos antígenos leucocitários humanos (HLA). Adaptado de Bologna JL [5]

Estudos efectuados mostram uma diferença no risco de cancro atribuído pelos *loci* HLA de acordo com os grupos étnicos, sendo que alguns *loci* HLA parecem ser específicos de determinadas etnias. <sup>(15)</sup>

## ✓ Mecanismos Imunes

### • *Resposta Imune Humoral*

Cerca de 80% dos doentes com dermatomiosite podem expressar, isolada ou conjuntamente anticorpos anti-nucleares ou auto-anticorpos específicos ou associados à miosite.<sup>(26)</sup> A contribuição dos auto-anticorpos específicos de miosite para a patogénese da doença não é significativa, mas influencia ao modelar o microambiente do músculo, estando associados a diferentes manifestações da doença.

O anticorpo mais estudado e com maior potencial patogénico é o auto-anticorpo histidil tRNA sintetase.<sup>(26)</sup> Muitas vezes também é designado por Anti-Jo-1 e está fortemente associado ao genótipo HLA-DRB1\*0301, apresentando um papel indirecto na patogénese da doença pela sua capacidade de induzir o interferão I, de aumentar a expressão da molécula de adesão intracelular (ICAM 1) e elevar os níveis do factor de activação das células B.<sup>(26)</sup> Segundo alguns estudos,<sup>(26;33)</sup> a sua presença parece preceder o início da miosite clínica, da doença pulmonar intersticial e está associado a um conjunto de manifestações conhecido como a síndrome anti-sintetase.

O auto-anticorpo helicase nuclear - Anti-Mi2 - é o mais específico de dermatomiosite<sup>(5)</sup> e relaciona-se com o surgimento de manifestações como pápulas de Gottron, eritema em heliotropo, o sinal em V e o sinal do xaile – ver adiante.

### • *Resposta Imune Mediada por Células*

Na dermatomiosite, os mecanismos imunes implicados resultam em microangiopatia e isquémia muscular sugerindo duas vias de resposta imune mediada por células.<sup>(26)</sup>

Anticorpo	Antigénio	Características dos antigénios	Síndrome clínico associado	Prognóstico
<b><u>Anticorpos específicos de miosite</u></b>				
✓ anti-sintetase	histidil- tRNA sintetase			
⇒ <b>anti-PL7</b>	treonil-tRNA-sintetase			
⇒ <b>anti-PL-12</b>	alanil-tRNA-sintetase	Enzimas citoplasmáticas que catalisam ligações covalentes dos aminoácidos com os seus tRNA	Início agudo na primavera da miosite, artrite, doença pulmonar intersticial, mãos mecânicas e fenómeno de Raynaud.	Resposta moderada ao tratamento e recorrências. Sobrevivência de 65% em cinco anos (devido à falência respiratória e cor pulmonale)
⇒ <b>anti-OJ</b>	isoleucil-tRNA-sintetase			
⇒ <b>anti-EJ</b>	glicil-tRNA-sintetase			
⇒ <b>anti-KS</b>	asparaginil-tRNA-sintetase			
⇒ <b>anti-Zo</b>	fenilalanil-tRNA-sintetase			
⇒ <b>anti-YRS</b>	tirosil-tRNA-sintetase			
✓ <b>Anti-partícula de reconhecimento de sinal</b>	Partícula de reconhecimento de sinal	Complexo citoplasmático que media a translocação de polipeptídeos através do retículo endoplasmático	Início muito agudo e grave no outono com grave envolvimento muscular e do miocárdio e disfagia. Miopatia necrotizante	Má resposta ao tratamento. Sobrevivência de 25% a 30% em cinco anos (devido ao envolvimento cardíaco)
✓ Anti-Mi2	Helicase nuclear	Helicase nuclear que regula a transcrição	Início indolente ou agudo das lesões cutâneas	Boa resposta ao tratamento. Sobrevivência de 95% em cinco anos
✓ <b>Anti-CADM-140</b>	Desconhecido (proteína 140-kDa)	Desconhecido	Específico de DMA	
✓ Anti-p 155 (/p140)	TIF1-Υ		DM, sobretudo DM associada a cancro	
✓ <b>Anti-PMS1</b>	Enzima de reparação de DNA			
<b><u>Anticorpos associados a miosite</u></b>				
✓ <b>Anti-U1 RNP</b>	U1 RNP nuclear		Síndrome de sobreposição de miosite com doença mista do tecido conjuntivo	
✓ <b>Anti-ku</b>	Subunidade reguladora da DNA-PK		Síndrome de sobreposição de poliomiosite com esclerodermia em doentes japoneses	
✓ <b>Anti-PM-Scl</b>	Complexo nucleolar da proteína 11-16		Síndrome de sobreposição de poliomiosite com esclerodermia em doentes de raça branca	

**Tabela 2:** Anticorpos identificados nas miosites idiopáticas e características clínicas e prognósticas associadas.

DM- dermatomiosite; DMA- dermatomiosite amiopática; DNA-PK proteína cinase dependente de DNA; TIF Υ- factor intermediário transcripcional 1 Υ. Adaptado de Bielsa,I [4]

O envolvimento vascular manifesta-se claramente na pele, podendo ser observado clinicamente como alterações dos capilares das unhas. O infiltrado inflamatório presente nas áreas de tecido perivascular e perimisial dos vasos sanguíneos é composto por linfócitos T CD4+, macrófagos, linfócitos B, células plasmáticas e células dendríticas. <sup>(26)</sup> Assim, serão os auto-anticorpos contra as células endoteliais a induzir a activação do complemento e a formação de C3. O C3 activado activa os fragmentos C3b e C4b do complemento que levam à formação do C5b-9 e complexos de ataque à membrana (MAC) - componentes líticos da via do complemento. <sup>(11)</sup> Estes, por sua vez, depositar-se-ão dentro e ao redor da parede de células endoteliais dos capilares endomisiais, desencadeando a libertação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Consequentemente, há um edema das células endoteliais seguido por vacuolização e necrose dos capilares, inflamação perivascular e alterações isquémicas das fibras musculares. <sup>(11)</sup> Estes fenómenos levam a uma redução marcada do número de capilares por fibra muscular e dilatação compensatória do lúmen dos capilares remanescentes. <sup>(11)</sup> Logo, pode-se detectar a presença de MAC, C3b e C4b no plasma dos doentes com DM numa fase precoce da doença. <sup>(11)</sup>

A via dirigida contra fibras musculares envolve um conjunto de células que engloba linfócitos T CD8+ e CD4+, macrófagos e células dendríticas, apresentando preferencialmente uma distribuição endomisial. Estas células inflamatórias invadem e destroem as fibras musculares saudáveis não necróticas expressando, de forma aberrante, moléculas da classe I do MHC (MHC-I). <sup>(26)</sup> Por um lado, estas células são facilmente estimuladas a produzir citocinas pró-inflamatórias, como o interferão  $\gamma$  e factor de necrose tumoral (TNF). <sup>(26)</sup> Por outro, as células citotóxicas contêm grânulos de perforina e granzima dirigidos contra a superfície das fibras musculares. <sup>(26)</sup> Em conjunto, apresentam um efeito citotóxico, com a provável capacidade de induzir mionecrose e consequente necrose e isquémia muscular. <sup>(26)</sup> No entanto, não está comprovado o efeito miocitotóxico, pelo que é necessário realizar mais estudos.

### ✓ Mecanismos Inatos e Não Imunes

Como visto anteriormente, as citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias poderão ser produzidas a partir das fibras musculares, células inflamatórias ou células endoteliais. <sup>(26)</sup>

Assim, no tecido muscular de um doente com dermatomiosite poderão existir interleucinas (IL), factor de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), interferão tipo I (INF-I), proteína de alta mobilidade Box 1 (HMGB1) e quimiocinas. <sup>(26)</sup> Estas moléculas poderão ser de extrema importância pela possibilidade futura de novos alvos terapêuticos na dermatomiosite.

Interleucinas	Interferão tipo I	Proteína não-histona de ligação ao DNA	Quimiocinas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-1<math>\alpha</math></li> <li>• IL-1<math>\beta</math></li> <li>• IL-1 RI</li> <li>• IL-1 RII</li> <li>• IL-15 (estudo)</li> <li>• IL-18 (estudo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN<math>\alpha</math></li> <li>• IFN<math>\beta</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HMGB-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\alpha</math>-Quimiocinas</li> <li>• CXCL-9</li> <li>• CXCL-10</li> <li><math>\beta</math>-Quimiocinas</li> <li>• CCL-2</li> <li>• CCL-3</li> <li>• CCL-4</li> <li>• CCL 19</li> <li>• CCL 21</li> </ul>

**Tabela 3:** Diferentes tipos de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da dermatomiosite.

#### • *Interleucina 1*

A IL-1 parece ter um efeito directo nas fibras musculares. Esta ideia é reforçada pela presença de IL-1 RI e IL-1 RII na membrana das fibras musculares; pela eficácia, em alguns doentes, do tratamento com antagonista do receptor da IL-1 – Anakinra; pelo facto de na miosite induzida por proteína C, a inflamação muscular ser dependente de IL-1 mas não de TNF $\alpha$ . Daí que em doentes com fraqueza muscular, uma das citocinas encontradas mais frequentemente

nas várias fases da doença na altura, antes e depois do tratamento é a IL-1 $\alpha$ , sendo encontrada tanto em células endoteliais como em fibras musculares mesmo na ausência de infiltrados celulares inflamatórios.

- *Proteína HMGB1*

A HMGB1 é uma proteína não histona ligada ao DNA presente em todas as células nucleadas, podendo ser libertada activamente por monócitos e macrófagos e por células que sofram necrose, ou pode ser induzida por hipoxia. A HMGB1 pode ter propriedades pró-inflamatórias e uma função na regeneração das células musculares. Alguns estudos detectaram a proteína no tecido muscular de doentes com poliomiosite e dermatomiosite, mesmo após o tratamento com altas doses de glucocorticóides e na ausência de infiltrados inflamatórios. <sup>(26)</sup> Outros estudos sugeriram que a HMGB1 pode induzir um aumento da expressão das MHC-I nas fibras musculares e inibir a contractilidade das fibras musculares. <sup>(26)</sup> Conclui-se que a HMGB1 é das citocinas mais frequentemente encontradas na DM, podendo ser um indutor precoce da disfunção do músculo esquelético na dermatomiosite independentemente da presença de infiltrados celulares inflamatórios.

- *Interferão tipo I*

Este sistema parece ter efeito na propagação de doenças auto-imunes. O gene do interferão tipo I tem sido observado no tecido muscular e no sangue periférico de doentes com dermatomiosite, sendo que a sua expressão em sangue periférico está relacionada com a actividade da doença. <sup>(26)</sup> O INF-I é induzido pelo anti-Jo 1, pela anti-SSA, pela expressão de MHC-1 e pelas células dendríticas (o maior produtor de interferão tipo I), mostrando que na sua síntese poderão estar envolvidos dois mecanismos diferentes. <sup>(26)</sup> De notar que hoje em

dia, a segmentação do interferão tipo I poderá ser um tratamento interessante num grupo seleccionado de doentes com DM.

O INF-II também parece ter um papel na patogénese da DM, mas tal ainda não está bem esclarecido, merecendo investigação adicional.

- *MHC Classe I*

As moléculas MHC- I têm um papel importante na lesão e disfunção das fibras musculares por serem responsáveis pela iniciação e perpetuação das respostas imunes específicas. <sup>(26)</sup> As moléculas MHC-I podem ser induzidas pelas células inflamatórias e por citocinas pró-inflamatórias e, como visto anteriormente, doentes com dermatomiosite podem apresentar um aumento da expressão no músculo esquelético destas moléculas, tanto nas fibras musculares em regeneração, como também nas células musculares não necróticas. <sup>(26)</sup> Conclui-se, desta forma, que a expressão exagerada destas moléculas resulta numa atrofia muscular e redução da força muscular.

- *Morte Celular*

A DM tem como características histopatológicas típicas a degeneração e necrose das fibras musculares, contribuindo para a perda de *performance* muscular. <sup>(26)</sup> Embora os mecanismos ainda não estejam bem esclarecidos, foi sugerida a morte celular como uma hipótese para a degeneração e atrofia muscular. Para além da apoptose clássica nas fibras musculares, outras formas de morte celular, como a autofagia, podem ser responsáveis pela morte das células musculares na DM. <sup>(26)</sup> Estudos recentes mostraram que a deficiência em VMA21 (um componente do complexo da bomba de prótons V-ATPase) pode conduzir a autofagia e provocar uma atrofia muscular típica da DM. Apesar de tudo, o papel da autofagia necessita de melhor investigação.

- *Hipóxia*

A hipoxia deve-se ao aumento de expressão do factor de crescimento do endotélio vascular no tecido muscular e no plasma dos doentes com DM. É sobretudo devido à hipoxia que há envolvimento dos microvasos, afectando o tecido muscular e, conseqüentemente, provocando a frequente fadiga muscular.

- *Stress do Retículo Endoplasmático (RE)*

O aumento da expressão das moléculas MHC-I nas fibras musculares resulta quer da imunidade clássica (activação das vias do factor nuclear (NF)-kB, células T CD8+), quer de um sistema não imunitário (resposta ao stress do RE) mediado por um mecanismo de lesão muscular. Alguns estudos indicaram a existência de uma alteração do estado redox do retículo sarcoplasmático, o que leva à activação da resposta proteica desdobrada das células musculares e à miopatia.<sup>(26)</sup> Também a activação do NF-kB e o facto da maioria dos genes alvos do NF-kB estarem aumentados sugere que esta via pode estar directamente envolvida na lesão das fibras musculares da DM.<sup>(26)</sup>

- *Infecções*

Há estudos que associam a DM e as infecções. Os principais agentes implicados podem ser vírus – coxsackie B, hepatite B, Influenza e Parainfluenza ou Parvovírus –, bactérias – streptococcus  $\beta$  hemolítico do grupo A ou Borrelia spp. – e parasitas – Toxoplasma Gondii.<sup>(5,15)</sup> Verificou-se que 57% das crianças com DMJ têm infecções respiratórias, 30% têm infecções gastro-intestinais e 63% têm sintomas infecciosos.<sup>(15)</sup> Além do mais, o papel importante da infecção no início do desenvolvimento da DM pode explicar a importância aparente do interferão tipo I que, como é sabido, é essencial na defesa contra vírus e outros

agentes patogénicos intracelulares. <sup>(15)</sup> No entanto, apesar de algumas evidências, os estudos foram inconsistentes e o papel das infeções na DM ainda não está bem esclarecido.

O mecanismo de aparecimento da **DMJ** ainda não está totalmente esclarecido, mas várias hipóteses que são, genericamente, idênticas àquelas que explicam a DM dos adultos têm sido apontadas.

Na DMJ há um maior destaque para os factores genéticos, sobretudo as associações ao antígeno leucocitário humano (HLA) e aos polimorfismos do TNF. Contudo, surgiu, recentemente, uma nova teoria que tenta explicar o surgimento desta variante que está relacionada com o quimerismo, baseando-se na transferência placentar de células entre a mãe e o feto, sendo possível encontrar estas células muitos anos após o nascimento. <sup>(15)</sup> Parece estar associado à presença do alelo HLA- DQA1\*0501 na mãe, factor de risco para o desenvolvimento de DMJ nos filhos.

## G. Clínica

Como já referido anteriormente, a DM é uma doença inflamatória multissistémica que afecta principalmente o músculo e a pele. <sup>(4)</sup>

Diversas classificações foram propostas para o grupo das miopatias inflamatórias, de entre as quais se destacam os critérios de Peter e Bohan em 1975. <sup>(6,22)</sup> De acordo com a patogénese, a clínica, os achados microscópicos e o prognóstico, surgiram cinco critérios para definir a poliomiosite e dermatomiosite: <sup>(6,22)</sup>

- Fraqueza muscular proximal e simétrica que evolui progressivamente num período de meses a anos
- Lesões cutâneas típicas de dermatomiosite (pápulas de Gottron e eritema em heliotropo - distingue dermatomiosite de poliomiosite)
- Aumento de enzimas musculares (creatina cinase e aldolase) no plasma
- Alterações miopáticas no electromiograma
- Anormalidades características na biopsia muscular compatíveis com miosite inflamatória e ausência de sinais de outras miopatias

Actualmente, existem mais critérios para além destes, tais como: <sup>(19)</sup>

- Anticorpos anti-Jo1 (ou anti-histidil tRNA sintetase) positivos
- Artrite não destrutiva ou artralguas
- Mialgias espontâneas
- Sinais inflamatórios sistémicos

A DM é uma entidade distinta, identificada por lesões cutâneas (supra-mencionadas), que acompanham ou, mais frequentemente, precedem a fraqueza muscular. De facto, 1/3 a 1/2 dos doentes com DM clássica, as manifestações cutâneas precedem a doença muscular, sendo que a miosite costuma surgir 3 a 6 meses após as alterações dermatológicas. <sup>(22)</sup>

Embora existindo várias manifestações características desta doença, estas podem ocorrer em outras patologias vasculares do colagénio. <sup>(6)</sup>

1. **Fraqueza muscular** – é a manifestação clínica mais frequente. Consiste numa fraqueza muscular insidiosa, simétrica e proximal. Em 25 a 50 % dos casos, está associada a mialgias e rigidez muscular. Em fases mais precoces da doença, é rara a atrofia muscular, ocorrendo apenas em casos mais graves e de doença prolongada. <sup>(22)</sup> Normalmente, a actividade muscular é discordante com a da doença cutânea. <sup>(6)</sup>

Como referido, as manifestações cutâneas permitem o diagnóstico diferencial entre a DM e a polimiosite. Portanto, é de realçar:

2. **Pápulas de Gottron** – consistem em placas descamativas, eritematosas a violáceas, encontradas em proeminências ósseas, atingindo simetricamente as articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais e distais. <sup>(6,22)</sup> Podem, ainda, atingir as superfícies articulares extensoras dos cotovelos e joelhos, por vezes adquirindo aspecto psoriasiforme ou liquenóide. <sup>(22)</sup> As pápulas de Gottron podem ter telangiectasias, bem como ser hiper ou hipopigmentadas. Frequentemente, quando as lesões começam a desaparecer dão lugar à atrofia e despigmentação cutânea. <sup>(6,22)</sup>



**Figura 1:** Pápulas de Gottron nas superfícies articulares extensoras dos cotovelos. Imagem fornecida pelo Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

3. **Eritema em heliotropo** – trata-se de uma erupção violácea das pálpebras superiores, com distribuição simétrica, podendo ser acompanhada por edema. <sup>(6,19,22)</sup> O eritema tanto pode acompanhar o curso da miosite, como ser discordante com a actividade da doença muscular. <sup>(6)</sup>



**Figura 2:** Eritema em heliotropo. Imagem fornecida pelo Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

4. **Poiquilodermia** – manifestação clínica que corresponde a telangiectasias, atrofia e despigmentação da pele, normalmente observadas no dorso das mãos e antebraços. <sup>(6,19,22)</sup> Pode também ocorrer em zonas como o pescoço e face anterior do tórax – Sinal em V – ou no dorso e ombros – sinal do xaile – ou na parte lateral das coxas, podendo ser exacerbada após exposição solar. <sup>(6,19,22)</sup> Em cerca de 1/3 a 1/2 dos doentes podem coexistir múltiplas pápulas eritematosas ou violáceas e prurido. <sup>(6,19,22)</sup>



**Figura 3:** Sinal do V e pápulas de Gottron nas articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais e distais. Imagem fornecida pelo Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

5. **Eritrodermia** – refere-se à generalização do eritema, sendo um achado pouco comum. (6,19,22)

6. **Alterações dos capilares ungueais** – englobam as telangiectasias periungueais, as alterações cuticulares com hipertrofia da cutícula e os pequenos enfartes hemorrágicos na área hipertrófica. (6,19,22)



**Figura 4:** Telangiectasias e hiperqueratose periungueais. Imagem fornecida pelo Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

7. **“Mãos de mecânico”** – corresponde a uma hiperqueratose da parte lateral dos dedos e palmas das mãos, com pele rugosa e lacerada, resultando em linhas irregulares e “sujas”, fazendo lembrar a mão de um mecânico. <sup>(6,19,22)</sup> Estas lesões estão classicamente associadas à síndrome anti-sintetase, embora também possam ser associadas a outros auto-anticorpos. <sup>(6,19,22)</sup>

8. **Couro cabeludo** – Pode ocorrer uma alopecia não cicatricial leve a moderada geralmente na sequência da extensão da doença sistémica. <sup>(6)</sup> No entanto, uma grande percentagem dos doentes com DM pode ter alterações difusas e descamativas psoriasiformes no couro cabeludo. <sup>(6,19,22)</sup>

9. **Eritema flagelar** – corresponde a estrias lineares e violáceas no tronco. <sup>(22)</sup> Devido à sua localização, estas lesões são frequentemente designadas por eritema flagelar centrípeto. <sup>(22)</sup>

10. **Calcinose cutânea** – corresponde a uma deposição de cálcio na pele formando calcificações subcutâneas que se projectam na pele e podem causar ulcerações ou até infecções. <sup>(19,22)</sup> Ocorre mais frequentemente na DM juvenil, sendo rara na DM do adulto. <sup>(22)</sup>

Os doentes com DM apresentam em elevada percentagem sintomatologia extramuscular ou sistémica. Desta forma, deve-se referir:

11. **Síndrome anti-sintetase** – Trata-se de uma síndrome que engloba uma forma de doença aguda, sintomas constitucionais, fenómeno de Raynaud, “mão de mecânico”, artrite e doença pulmonar intersticial. Os doentes afectados têm, normalmente, níveis elevados de anticorpos anti-sintetase, os quais representam uma grande especificidade para DM. De referir que nem todos os doentes com anticorpos anti-sintetase têm manifestações desta síndrome. Por vezes, doentes com outro tipo de anticorpos – anti-PM-Scl ou anti-U1RNP – podem apresentar esta síndrome clínica. <sup>(22)</sup>

12. **Doença Pulmonar Intersticial** – é uma complicação importante em cerca de 10% dos casos de DM, que normalmente ocorre em contexto de síndrome anti-sintetase. Por outro

lado, a insuficiência respiratória será resultado de uma fraqueza da musculatura diafragmática e da parede muscular torácica. A ocorrência de doença pulmonar intersticial pode estar associada a uma falência pulmonar rapidamente progressiva e a morte. <sup>(7,22)</sup>

13. **Doença Cardíaca** – O envolvimento cardíaco com evidência histológica de miocardite é bem descrita em doentes com DM. <sup>(7,19,22)</sup> O enfarte do miocárdio pode ocorrer nestes doentes, embora a existência de falência cardíaca seja rara. <sup>(7,19,22)</sup> A troponina I é um marcador mais específico e sensível de lesão cardíaca do que a CK-MB, logo concentrações normais de troponina I no plasma reforçam a ideia da ausência de envolvimento cardíaco. <sup>(7,19,22)</sup>

14. **Doença Esofágica** – A fraqueza muscular a nível do terço superior do esófago pode levar a disfagia, regurgitação nasal ou a aspiração. Este envolvimento é mais comum em pessoas mais velhas, aumentando a incidência de pneumonia bacteriana. <sup>(7,19,22)</sup>

15. Doentes com DM grave podem, ainda, apresentar uma grande variedade de outras manifestações, incluindo febre, perda de peso, fenómeno de Raynaud e poliartrite inflamatória seronegativa. <sup>(7,19,22)</sup>

Numa grande percentagem de doentes com DM clássica, a miopatia é resolvida com a terapêutica. No entanto, a doença cutânea persiste e pode tornar-se a manifestação mais importante com outros sintomas acompanhantes, tendo um enorme impacto na qualidade de vida do doente. É a chamada “dermatomiosite pós-miosite”. <sup>(16)</sup>

## **16. Variantes clínicas da dermatomiosite**

### **16.1 Síndrome de sobreposição**

A DM encontra-se, por vezes, sobreposta a outras doenças do tecido conjuntivo, em particular à esclerodermia e ao lúpus eritematoso sistémico (LES) ou, menos frequentemente, à artrite reumatóide (AR) ou à síndrome de sjogren (SS). <sup>(19,22)</sup> As manifestações de esclerose

sistémica ou de doença do tecido conjuntivo mista, como o espessamento esclerótico da derme, contracturas, hipomotilidade esofágica, microangiopatia e depósitos de cálcio são as mais frequentemente observadas, sendo designadas por “esclerodermatomiosite”.<sup>(6)</sup> Além disso, os doentes com dermatomiosite também podem apresentar urticária, vasculite cutânea, lesões discóides e nódulos reumatóides.<sup>(19,22)</sup> De uma forma geral, estes doentes têm menor probabilidade de desenvolver doenças neoplásicas, mas apresentam maior tendência para o surgimento de fibrose pulmonar.<sup>(6)</sup>

## **16.2 Dermatomiosite Amiopática**

Os doentes com DM amiopática ou DM *sine* miosite apresentam alterações cutâneas patognomónicas da dermatomiosite, mas sem evidência clínica ou laboratorial (durante pelo menos seis meses) de envolvimento muscular, isto é, não apresentam fraqueza muscular e têm concentrações normais das enzimas musculares em doseamentos periódicos.<sup>(7,18,19)</sup> Esta variante da doença foi descrita em 2% a 11% dos indivíduos com dermatomiosite.<sup>(19)</sup> É ainda frequente estes doentes apresentarem letargia, prurido, fadiga, fotossensibilidade ou artralguas.<sup>(19)</sup>

Por vezes, alguns dos doentes com DM amiopática poderão apresentar, posteriormente, miosite com aumento dos níveis das enzimas musculares plasmáticas ou achados anormais numa ecografia, ressonância magnética ou biopsia musculares.<sup>(7)</sup> Na maioria destes doentes, após terapêutica adequada, a miosite reverte, no entanto a doença cutânea permanece activa.<sup>(7)</sup> Ora, apesar das manifestações cutâneas serem o achado mais relevante e frequente da doença, estes doentes já não poderão ser englobados no grupo da DM amiopática.<sup>(7)</sup>

Contudo, uma pequena percentagem dos doentes com DM amiopática e manifestações cutâneas exuberantes nunca chega a desenvolver miosite.<sup>(7)</sup>

### **16.3 Dermatomiosite Juvenil (DMJ)**

A apresentação clínica dos doentes com DMJ normalmente é variável e diferente da DM dos adultos pois, apesar das manifestações cutâneas serem idênticas à DM dos adultos, há maior incidência de calcinose cutânea na DMJ e pode haver uma grande variedade de eritemas não patognomónicos de DM.

Nos adultos, o início da DM faz geralmente parte de um fenómeno paraneoplásico mas, até agora, na DMJ o número de casos descritos com doença neoplásica associada ainda é muito baixo e ocorre sobretudo em adolescentes mais velhos (com mais de 15 anos de idade), os quais já podem ser incluídos no grupo dos adultos. <sup>(25)</sup> Contudo, há estudos que referem que a ocorrência de tumores pode ser considerada se o exame físico na altura do diagnóstico de DMJ revelar achados não usuais (tais como quadros cutâneos atípicos, esplenomegália ou linfadenopatias extensas) e que pode ocorrer qualquer tipo de neoplasia e em qualquer local, não havendo predominância de nenhuma em particular. <sup>(25)</sup> Mais estudos são necessários para clarificar a associação entre DMJ e doença neoplásica e quais os factores que poderão contribuir para o fenómeno paraneoplásico. <sup>(25)</sup>

A identificação de anticorpos específicos de miosite e de anticorpos associados a miosite, nas crianças e jovens com DMJ é muito menos útil que nos adultos, pois muito poucas crianças possuem estes anticorpos, o que torna pouco vantajosa a sua utilização na avaliação desta variante de doença. <sup>(15)</sup> Enquanto que a DMJ clássica pode estar associada a um aumento dos níveis de MHC I, a DMJ amiopática não tem rigorosamente nenhum auto-anticorpo específico correlacionado. <sup>(34)</sup>

#### **16.4 Dermatomiosite como fenómeno paraneoplásico**

Os adultos com DM têm maior risco de desenvolver doença neoplásica do que a população em geral, sendo que, 10% a 50% dos doentes com DM têm uma neoplasia subjacente.<sup>(19,23,25,35)</sup>

A entidade clínica conhecida como cancro associado a miosite (CAM) é baseada na ideia de que a miosite é um fenómeno paraneoplásico.<sup>(29)</sup>

A doença neoplásica pode ser diagnosticada antes, simultaneamente ou depois do diagnóstico de DM mas, geralmente, o pico de incidência de doença tumoral ocorre nos três primeiros anos e o risco continua elevado nos cinco primeiros anos após o diagnóstico da miopatia inflamatória.<sup>(23,35)</sup>

O mecanismo responsável pela concomitância do surgimento de DM e neoplasias ainda não está bem esclarecido. Pensa-se que factores ambientais e/ou genéticos associados a alterações do sistema imunitário humoral ou celular levam ao aumento da ocorrência de cancros.<sup>(35)</sup>

Várias são as observações que sugerem uma ligação entre a doença tumoral e a miopatia inflamatória, como a presença de altos níveis de auto-antígenos específicos de miosite nas células em regeneração dos músculos afectados mas também nas células tumorais dos tumores associados a miopatias inflamatórias;<sup>(23)</sup> o mimetismo antigénico entre células tumorais e células musculares e, finalmente, a terapêutica imunossupressora usada na DM poder predispor os indivíduos para certos tipos de neoplasias, sobretudo quando há co-existência de infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV),<sup>(35)</sup> podendo conduzir a produções linfocitárias B.<sup>(7)</sup>

Vários factores de risco foram sugeridos, tais como, a idade avançada do doente (mais do que 65 anos) aquando do diagnóstico de DM;<sup>(3;23)</sup> a evidência de lesões capilares na biopsia muscular; DM complicada com necrose cutânea do tronco; vasculite leucocitoclásica cutânea e a presença do anticorpo anti-p155/140.<sup>(23)</sup> Relativamente a este último ponto, apesar da

presença do anticorpo anti-p155/140 se associar à DM em geral, incluindo a DM juvenil, a sua frequência é maior nos adultos com DM associada a doença neoplásica. <sup>(23)</sup>

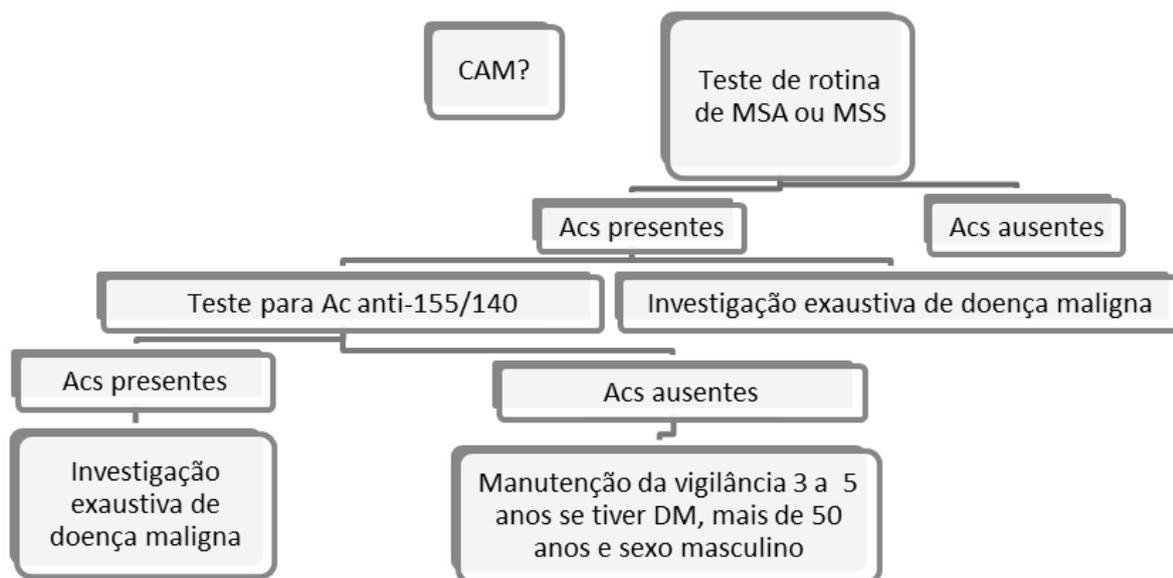
Existe menor risco de desenvolver cancro quando há presença de auto-anticorpos associados ou específicos de miosite (excepto se houver a presença concomitante de um anticorpo anti-155/140); quando há doença pulmonar intersticial e quanto mais tempo tiver decorrido desde o diagnóstico de miosite. <sup>(35)</sup> O sexo, a idade e a elevação dos níveis de CPK não têm uma associação significativa com o risco de cancro. <sup>(3)</sup>

Calcula-se que 70 % dos cancros associados a miopatias inflamatórias correspondem a adenocarcinomas do ovário, gástrico, pulmão e, também, linfomas. <sup>(5;19;23;35)</sup> Estão ainda registados casos de outros carcinomas genito-urinários femininos e masculinos (nomeadamente do cérvix, bexiga e próstata), carcinomas da mama, melanomas e outros tumores da pele, sarcomas de Kaposi e micoses fungóides. <sup>(5;19;23;35)</sup> Alguns estudos sugeriram que o risco de cancro do ovário está particularmente aumentado relativamente a outros tipos de cancro. <sup>(23)</sup> Em algumas populações, os tipos de cancro associados com DM reflectem os cancros encontrados com maior prevalência naquela população, como por exemplo, a maior prevalência de carcinoma nasofaríngeo no sudeste asiático. <sup>(23)</sup>

A presença de um tumor não parece afectar a severidade das manifestações clínicas e laboratoriais. <sup>(23)</sup>

Para a investigação e monitorização de um eventual cancro em doentes com DM é essencial a realização de uma história clínica completa, exame físico (com especial atenção para o exame da mama e das zonas rectal e pélvica) e testes laboratoriais e imagiológicos. <sup>(23)</sup> A avaliação laboratorial deve incluir parâmetros como o hemograma completo; a velocidade de sedimentação e proteína C reactiva; bioquímica sérica; análise da urina com exame microscópico do sangue; CA 125, CEA e CA 19-9 séricos; PSA e pesquisa de sangue oculto nas fezes. <sup>(23)</sup> A avaliação imagiológica deve incluir Rx do tórax e, nos doentes de elevado

risco para o desenvolvimento de doença neoplásica, a TAC toraco-abdomino-pélvica. <sup>(23)</sup> Além disso, alguns estudos recomendam, nas mulheres com DM, a realização uma ecografia pélvica por via transabdominal ou vaginal. <sup>(23)</sup> Cada vez mais se tem começado a utilizar a PET (tomografia de emissão de positrões) usando [18 F] fluorodeoxiglucose e, mais recentemente, combinada com TC (FDG-PET/CT) por se tratar de uma das técnicas de maior sensibilidade, tendo demonstrado uma melhoria da detecção de tumores e sendo uma boa alternativa aos métodos convencionais de rastreio de cancro nos doentes com DM. <sup>(23;29)</sup>



**Figura 5:** Investigação possível de cancro nos doentes com cancro associado a miosite. CAM: cancro associado a miosite; Acs: anti-corpos; DM: dermatomiosite. Adaptado de Madan V et al [20]

O ideal para o rastreio de cancro seria um painel de teste dos MSA que incorporasse o anti-155/140 mas, até tais métodos estarem disponíveis baseamo-nos nos métodos supra-citados e nos anticorpos associados ou específicos de miosite sobretudo em indivíduos com DM com mais de 50 anos. <sup>(20,29)</sup>

Esta vigilância faz-se somente durante os dois ou três anos após o diagnóstico de DM, apenas prolongando-se para além deste período caso surjam sinais específicos sugestivos de doença tumoral ou ocorra uma recaída da miopatia inflamatória após um período de remissão. <sup>(23)</sup> A

única excepção para esta indicação é o carcinoma do ovário em que está recomendada a vigilância com determinação de CA125 pelo menos bianualmente e uma ecografia pélvica transabdominal e endovaginal anualmente durante os primeiros cinco anos após o diagnóstico de DM. <sup>(23)</sup>

### **16. 5 Dermatomiosite induzida por fármacos**

Existe um pequeno número de casos de dermatomiosite descritos como estando associados a fármacos, daí a designação de DM induzida por fármacos, pseudo-DM, erupção tipo DM ou simplesmente DM associada a um fármaco particular. <sup>(29)</sup> Contudo, dos casos estudados, a relação de causalidade entre o fármaco e o surgimento de DM foi classificada como provável ou possível, não havendo casos descritos de certeza da relação de causalidade segundo os critérios da organização mundial de saúde, isto é, desconhece-se se os fármacos em causa podem potenciar o desenvolvimento de uma doença subjacente ou operam sinergicamente com outros factores predisponentes ou se iniciam a doença. <sup>(29)</sup> Também se desconhece o tempo exacto entre a toma de determinado medicamento e o surgimento de DM para a atribuição de uma relação de causalidade embora o período de tempo médio estimado seja de 24 meses. <sup>(29)</sup>

A DM induzida por fármacos foi descrita tanto no sexo feminino como no masculino, atingindo indivíduos com uma idade média de 57 anos. <sup>(29)</sup>

O fármaco com maior número de casos associados a DM é a hidroxiureia, seguida pela penicilamina, estatinas, ciclofosfamida e vacinas da BCG. Numa minoria dos casos também há envolvimento muscular e pulmonar. <sup>(29)</sup> A maioria dos doentes que desenvolve DM induzida por fármacos tem uma doença de base, nomeadamente, doença maligna ou auto-imune (exemplo: artrite reumatóide e, raramente, psoríase) que são tratadas com os fármacos supra-mencionados.

O diagnóstico de DM induzida por fármacos baseia-se, após vários meses da toma de determinado medicamento, no surgimento de achados cutâneos patognomónicos de DM, prurido e fraqueza muscular proximal. Os dois últimos são úteis no diagnóstico diferencial com lúpus eritematoso cutâneo. <sup>(29)</sup> É ainda importante diferenciar a fraqueza muscular proximal da DM da miopatia induzida por fármacos. <sup>(29)</sup> Não é usual pedir-se serologias para o diagnóstico, já que tanto os ANA como os anticorpos anti-Ro e anti-Jo1 são geralmente negativos.

Manifestações cutâneas	Manifestações sistémicas e complicações
<b>Manifestações patognomónicas</b>	<b>Manifestações sistémicas</b>
Pápulas de Gottron	<b>Comuns</b>
<b>Manifestações características</b>	Fraqueza muscular proximal
Sinal do xaile ou do V	Disfonia
Eritema em heliotropo	Disfagia
Telangiectasias periungueais	<b>Menos comuns</b>
“Mãos de mecânico”	Fraqueza muscular respiratória
<b>Manifestações compatíveis</b>	Alterações visuais
Poiquilodermia	Dor abdominal
Calcinose cutânea	<b>Complicações sistémicas/associações</b>
<b>Manifestações menos comuns</b>	Cardiomiopatia
Doença maligna	Defeitos na condução cardíaca
Eritrodermia	Pneumonia de aspiração secundária a fraqueza dos músculos respiratórios
Líquen plano	Pneumonia intersticial difusa/fibrose
Vasculite cutânea	Enfarte do intestino grosso secundário a vasculopatia na DMJ
Paniculite	Atrofia muscular
Edema facial	Complicações oculares (irite, nistagmos, atrofia óptica, edema conjuntival, pseudopolipose)
<b>Manifestações Raras</b>	
Hiperqueratose folicular	
Mucinose papular	
Hipertricrose	
Eritema maligni	
Vasculite urticarial	
Lipodistrofia parcial	
Papulose atrófica maligna (doença de Degos)	
Envolvimento escrotal/vulvar	
Eritema tipo zebra	

**Tabela4** Principais manifestações clínicas e complicações da dermatomiosite. Adaptado de Koler RA et al [19]

## H. Diagnóstico

A suspeita de diagnóstico clínico de DM é confirmada muitas vezes pelo exame das enzimas musculares séricas, pelos achados na electromiografia (EMG) e por biopsia muscular. No entanto, há ainda outros métodos que podem auxiliar o diagnóstico correcto.

### •Enzimas Musculares

- ✓ Creatina cinase (CK)
- ✓ Desidrogenase láctica (LDH)
- ✓ Aldolase
- ✓ Aspartato aminotransferase (AST)
- ✓ Alanina aminotransferase (ALT)

As enzimas musculares normalmente são medidas por rotina na avaliação de uma miopatia. Em qualquer fase do curso da doença, praticamente todos os doentes com DM têm elevação de pelo menos uma das enzimas musculares. No entanto, a maioria têm elevação de todas as enzimas. <sup>(22)</sup>

A enzima mais sensível é a CK, que na doença activa pode estar muito elevada. Geralmente, o nível de CK correlaciona-se com o grau de severidade da doença, embora existam situações de DM em que o grau de disfunção muscular possa ser muito maior do que aquele sugerido pelos níveis enzimáticos. <sup>(22)</sup>

Junto com a CK, a AST e ALT, a LDH e aldolase podem igualmente estar elevadas.

### •Auto-anticorpos

A DM pode ser classificada de acordo com a presença de anticorpos, sendo a maioria deles dirigidos contra enzimas que participam na síntese de proteínas.

Na avaliação de miopatias inflamatórias, estes testes específicos podem ser úteis quer no diagnóstico de doenças do tecido conjuntivo associadas a miosite, quer na detecção de auto-

anticorpos específicos de miosite, oferecendo, desta forma, informação valiosa para o prognóstico e potencial envolvimento futuro de outros órgãos. <sup>(14,22)</sup> Apesar de tudo, a detecção de auto-anticorpos tem uma baixa sensibilidade, pelo que a sua ausência não exclui o diagnóstico de miopatia inflamatória, embora quando estejam presentes têm um elevado valor preditivo positivo.

Os **anticorpos anti-nucleares (AAN)**, detectados por métodos de imunofluorescência, estão presentes em 60 a 80% dos doentes com DM e PM. <sup>(22)</sup>

Destacam-se, ainda, os **auto-anticorpos específicos de miosite**. Estes englobam vários tipos de anticorpos, estando presentes em cerca de 30% dos doentes com DM ou PM. <sup>(22)</sup> (Ver tabela nº 2). Desta forma, realçam-se:

1. **Anticorpos anti-sintetase** – são os mais importantes, sendo o Anti-Jo1 o anticorpo específico de miosite mais frequente e positivo em 20% dos casos de DM. Normalmente, este anticorpo é associado a doença pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud, artrite e “mãos de mecânico” – como vimos anteriormente, manifestações que constituem a síndrome anti-sintetase.

No entanto, existem outros anticorpos anti-sintetase associados a DM, nomeadamente os anticorpos Anti-OJ, Anti-EJ, Anti-PL-7, Anti-PL-12 e Anti-KS. Mais recentemente, dois novos anticorpos foram identificados – Anti-ZO e o Anti-YRS. Também estes são associados às manifestações clínicas acima mencionadas e o seu grande interesse será a possibilidade de prever a ocorrência de doença pulmonar nos doentes com DM. <sup>(4)</sup>

2. **Partícula de reconhecimento de sinal (Anti-SRP)** – Estes anticorpos surgem em 5% dos doentes com DM e, geralmente, estão associados a PM. Surgem em contexto de início agudo da doença, com miopatia grave e doença agressiva, a qual é resistente à terapêutica, mesmo com altas doses de glucocorticóides e terapêutica imunossupressora adjuvante. <sup>(4)</sup>

3. **Anti-Mi-2** – estes anticorpos estão associados à forma aguda de DM com sinais cutâneos clássicos – eritrodermia, sinal de xaile e hipertrofia cuticular. Normalmente, relacionam-se com uma forma de doença com baixa mortalidade, baixo risco de patologia pulmonar e doença tratável com prognóstico relativamente bom. De realçar que também estão associados à DM juvenil. <sup>(4)</sup>

Ainda mais recentemente, têm-se descrito novos auto-anticorpos específicos de miosite em doentes com DM, que parecem estar associados a condições clínicas particularmente interessantes. Assim, destacam-se:

4. **Auto-anticorpos de diferenciação do melanoma (Anti- MDA)** – os doentes com estes auto-anticorpos têm sido associados à ausência de doença muscular. <sup>(14)</sup> No entanto, parecem estar relacionados com elevado risco de doença pulmonar, por vezes, rapidamente progressiva e fatal. <sup>(14)</sup> Segundo diversos estudos, os doentes com este auto-anticorpo têm um risco aumentado de desenvolver úlceras cutâneas e artrite. <sup>(14)</sup> Por outro lado, os Anti-MDA parecem aumentar a prevalência de DM amiopática e, como tal, parecem ter um baixo risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas. <sup>(14)</sup> Ora, dada a associação entre a presença deste auto-anticorpo e as manifestações clínicas, muitos destes doentes podem ser reconhecidos simplesmente pelo seu fenótipo.

5. **Anticorpos contra proteína 155-kD** – estes anticorpos foram encontrados em 21% doentes com DM <sup>(22)</sup> Verificou-se que doentes caucasianos com estes anticorpos têm um único factor HLA de risco – HLA-DPQA1\*0301 – e apresentam um aumento da frequência do eritema em sinal de V, sendo clinicamente distintos dos doentes com anticorpo anti-sintetase. <sup>(22)</sup>

6. **Anticorpo anti-155/140** – Este anticorpo foi sugerido para identificar os adultos com DM que apresentam maior risco de doença neoplásica. <sup>(4,14)</sup>

7. **Anticorpos anti-CADM-140:** estão normalmente associados a DM amiopática.

8. **Anticorpo Anti-Ku e anti-PM-Scl** – São geralmente identificados em doentes com manifestações de sobreposição de miosite e esclerodermia. <sup>(22)</sup> No entanto, geralmente estes anticorpos são chamados de “auto-anticorpos associados a miosite”, na medida em que a maioria dos doentes que os exibem não apresentam miosite. <sup>(22)</sup>

De facto, existe uma relação entre os auto-anticorpos e as doenças do tecido conjuntivo – as síndromes de sobreposição. Ou seja, a detecção de anticorpos Anti-Ro, Anti-La, Anti-Sm ou Anti-RNP sugere fortemente o diagnóstico de miosite associada ou sobreposta a outras doenças do tecido conjuntivo, como a esclerodermia, o lúpus eritematoso sistémico ou outras. <sup>(22)</sup> A detecção destes auto-anticorpos são importantes para a monitorização, tratamento e prognóstico da doença.

#### •Expressão do perfil genético

Segundo alguns estudos, os doentes com DM demonstraram ter um aumento da expressão de vários genes que partilham a capacidade de indução do IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ . <sup>(22)</sup> A imunohistoquímica também confirmou um aumento da produção de um gene – a proteína de resistência do myxovirus humano – nas fibras musculares e na microvasculatura. <sup>(22)</sup> Além disso, quando há envolvimento muscular, as células dendríticas são abundantes correspondendo entre 30% a 90% de todas as células positivas para CD4+. <sup>(22)</sup>

#### •Electromiografia (EMG)

A EMG com agulha mostra potenciais miopáticos, sendo evidente uma tríade clássica, nomeadamente, o aumento da actividade espontânea com fibrilações; a baixa amplitude miopática e curta duração dos potenciais motores polifásicos e, finalmente, descargas repetitivas complexas e ondas agudas positivas. <sup>(22)</sup>

Além disso, na miopatia é frequente haver numa fase inicial um recrutamento precoce, ou seja, um recrutamento aumentado e rápido de unidades motoras com o intuito de produzir um baixo nível de contracção. <sup>(22)</sup> Percebe-se, portanto, que um electromiograma normal é pouco comum. Além disso, este exame permite distinguir uma fraqueza muscular de origem miopática de outra com origem neuropática. No entanto, e apesar de as anomalias no EMG poderem reforçar o diagnóstico de DM, estas não fazem o diagnóstico por si só, pois alterações idênticas podem ser encontradas em miopatias metabólicas, tóxicas ou infecciosas. <sup>(22)</sup>

#### •Biopsia cutânea

A biopsia das lesões cutâneas, embora muitas vezes caracterizada por achados inespecíficos, pode evitar a necessidade de se fazer uma biopsia do músculo em doentes com fraqueza muscular característica de uma miopatia inflamatória. <sup>(22)</sup> É frequente observar-se uma atrofia moderada da epiderme com alterações dos vacúolos na camada basal dos queratinócitos e, na derme, é comum existir um infiltrado linfóide perivascular. <sup>(22)</sup> A imunofluorescência pode fornecer achados adicionais, nomeadamente uma deposição de complemento e imunoglobulinas na junção dermo-epidérmica e nas paredes dos vasos sanguíneos da derme.



**Figura 6** Imagem de uma capillaroscopia da prega ungueal proximal de um doente com DM e fenómeno de Raynaud, exibindo alterações da morfologia capilar (capilares dilatados e tortuosos, áreas avasculares e hemorragias cuticulares). Imagem fornecida pelo Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

**•Biopsia muscular**

A biopsia muscular é o exame que estabelece o diagnóstico definitivo de miopatia inflamatória e pode excluir outros distúrbios neuromusculares.

Normalmente escolhe-se um músculo cuja força esteja diminuída ao exame clínico, mas deve-se evitar um músculo com atrofia, fraqueza muscular muito acentuada ou que tenha sido submetido recentemente a um electromiograma. Assim, geralmente recorre-se aos músculos quadríceps ou deltóide.

A biopsia aberta é preferível à fechada, pela vantagem de se poderem obter mais amostras e pela orientação das fibras musculares ser melhor preservada. <sup>(22)</sup> Assim, a inflamação é a principal característica histológica destes distúrbios, sendo que na DM a inflamação endomisial é predominantemente perivascular ou nos septos interfasciculares e ao redor destes. Além disso, os vasos sanguíneos intramusculares apresentam hiperplasia endotelial com características tubulo-reticulares, trombos de fibrina e obliteração dos capilares. As fibras musculares sofrem necrose, degeneração e fagocitose, decorrente de micro-enfartes dentro do músculo. O resultado é uma atrofia perifascicular, que é diagnóstica de DM, mesmo na ausência de inflamação.

**•RMN**

Geralmente, a RMN não é usada como exame de rotina para o diagnóstico de DM. “Este exame imagiológico não substitui o EMG, nem a biópsia muscular no diagnóstico.” <sup>(22)</sup>

A RMN, por um lado, pode direccionar o local da biopsia muscular em certos contextos clínicos e, por outro, pode demonstrar áreas de inflamação muscular, edema com miosite activa, fibrose e calcificação. <sup>(22)</sup> Tem a grande vantagem de poder aceder a áreas extensas de músculo e, como não é invasiva, pode ser útil para a monitorização da resposta à terapêutica. <sup>(22)</sup>

Existe outra modalidade de RMN – RMN com espectroscopia – a qual é muito sensível e tem sido utilizada na deteção de anomalias musculares na DM amiopática. <sup>(22)</sup> Esta tem a capacidade de avaliar o metabolismo do músculo, comparando o nível de fósforo contido na fosfocreatina muscular com o nível de fósforo inorgânico, razões que se encontram diminuídas no músculo anormal. <sup>(22)</sup>

## I. Tratamento

Os objectivos da terapêutica inicial são a melhoria da força muscular e a evicção do desenvolvimento de complicações extra-musculares, sendo que a melhoria da doença cutânea é um objectivo secundário.

### A) Tratamento tópico

As manifestações dermatológicas da DM são difíceis de tratar, havendo uma resposta discordante entre a doença muscular e a doença cutânea. O tratamento desta baseia-se essencialmente na fotoprotecção e terapêuticas tópicas anti-inflamatórias.<sup>(19,24)</sup>

A fotoprotecção é relevante, pois as lesões cutâneas da DM são fotossensíveis. Assim, é importante a evicção da exposição solar nas horas de maior intensidade das radiações solares, a utilização de vestuário que proteja do sol, a aplicação de creme protector solar diariamente com reaplicações ao longo do dia aquando da realização de actividades no exterior por mais de 2 horas, e de um creme que proteja das radiações UVA e UVB com factor de protecção igual ou superior a 30.<sup>(33)</sup>

As terapêuticas tópicas anti-inflamatórias englobam os **corticóides tópicos** e os **imunomoduladores tópicos**.

Muitos doentes beneficiarão de uma terapêutica cíclica que alterne corticóides tópicos com imunomoduladores tópicos.<sup>(33)</sup> No primeiro grupo, existem os corticóides de potência intermédia (por exemplo, propionato de fluticasona ou triancinolona) e os de elevada potência (por exemplo, fluocinonida, betametasona ou clobetasol). De facto, os efeitos adversos dos corticóides tópicos (por exemplo: atrofia, telangiectasias, formação de estrias ou a absorção sistémica devido a uma aplicação generalizada com conseqüente supressão do eixo hipotálamo-hipófise) podem ser minimizados com uma terapêutica cíclica (aplica-se o corticóide duas vezes por dia durante duas semanas e depois troca-se por um imunomodulador

tópico não esteróide durante duas semanas e, assim, sucessivamente).<sup>(19,24,33)</sup> Os imunomoduladores tópicos (pomada de tacrolimus ou creme de pimecrolimus) são úteis na melhoria do controlo da doença cutânea, tanto na DM clássica como na amiopática e, tanto em adultos como em crianças, tendo poucos riscos associados e permitindo a descontinuação dos corticóides tópicos.<sup>(19,24,33)</sup> Podem ser usados ocasionalmente em monoterapia nos doentes com doença cutânea intermédia.<sup>(33)</sup>

## **B)Terapêutica sistémica**

A terapêutica sistémica engloba agentes de **acção não imunológica** (como **anti-histamínicos** e **anti-maláricos**) e agentes **de acção imunológica** (**corticóides sistémicos** e **agentes poupadores de corticóides**).

### **B.1) Agentes de acção não imunológica**

#### **B.1.1) Anti-histamínicos**

Os anti-histamínicos são usados como rotina no tratamento da DM pela sua actividade anti-pruriginosa. Por norma usam-se anti-histamínicos de segunda geração como a cetirizina, loratadina e fexofenadina que têm pouca actividade sedativa.<sup>(33)</sup> Os anti-histamínicos H1 de primeira geração como a hidroxizina e difenidramina estão associados a efeitos ansiolíticos, o que pode ser benéfico na redução do prurido nocturno.<sup>(33)</sup> São fármacos seguros tanto em adultos como em crianças.

#### **B.1.2) Anti-maláricos**

Os anti-maláricos orais são eficazes na doença cutânea (sobretudo no eritema em heliotropo, no eritema facial e nas telangiectasias periungueais) refractária à terapêutica tópica supra-mencionada.<sup>(16,33)</sup> Contudo, não mostrou nenhum benefício na doença muscular. A hidroxicloroquina é a opção mais estudada e com melhores resultados – a dose mais utilizada

é de 200 a 400 mg/dia, mas podem ser necessários 2 ou 3 meses para se verificar os efeitos benéficos desta medicação. <sup>(16,33)</sup> A mepacrina (quinacrina) e cloroquina são eficazes, mas menos utilizados devido aos seus efeitos adversos. <sup>(33)</sup> Nos doentes cuja doença cutânea não é controlada com anti-maláricos em monoterapia, pode-se considerar a combinação de vários anti-maláricos ou a associação destes com corticóides orais. <sup>(16,33)</sup> Os efeitos adversos mais frequentes dos anti-maláricos ocorrem em 1/3 dos doentes e englobam alterações pigmentares mucocutâneas, descontrolo gastrointestinal, risco de supressão da medula óssea sobretudo para a mepacrina, alterações oftalmológicas (visão turva, halos, fotofobia) sobretudo para a cloroquina e, raramente, fraqueza muscular. <sup>(16,33)</sup>

## **B.2) Agentes de acção imunológica**

### **B.2.1) Glucocorticóides sistémicos**

É consensual o uso de glucocorticóides na terapêutica inicial da DM, sendo considerados agentes de 1ª linha na DM com afecção muscular, melhorando a força e função musculares. <sup>(24)</sup> Contudo, ainda não se demonstrou a melhoria do componente cutâneo nem da sobrevida com este fármaco. <sup>(24)</sup>

Apesar de não haver nenhum regime terapêutico padronizado, é consensual o início da terapêutica com doses elevadas de prednisolona oral (0,5-1,5 mg/kg/dia até uma dose diária máxima de 60 a 80 mg/dia) durante as primeiras quatro a seis semanas até a doença estabilizar. Após este período inicial, deve-se diminuir a dose gradualmente até se atingir a dose eficaz mais baixa. Está aconselhada uma duração total da terapêutica de 9 a 12 meses e, depois, deve-se interromper por, pelo menos, 14 meses. Há pouca evidência de que a administração de corticóides em dias alternados esteja associada a menor toxicidade que o esquema convencional supra-mencionado. Se for um caso grave (doença com início agudo ou

rapidamente progressiva) pode-se optar por pulsos de metilprednisolona (1000 mg/dia durante 3 dias).<sup>(16,19,24)</sup>

A avaliação contínua da resposta clínica à prednisolona e o conhecimento dos seus efeitos adversos mais frequentes (tais como, supressão do eixo hipotálamo-hipófise, hipertensão, hiperglicemia, osteoporose, necrose avascular da anca, cataratas subcapsulares posteriores, glaucoma, alteração da função imune, alterações do biótipo ou miopatia induzida por glucocorticóides) é de extrema importância.<sup>(16,19,24,33)</sup>

Mais de 80% dos doentes melhoram com os glucocorticóides isolados, mas destes a maior parte não volta a ter uma força muscular normal.<sup>(24)</sup> Caso haja uma falência aparente da resposta aos glucocorticóides tem que se considerar algumas hipóteses, tais como, a existência de outro diagnóstico diferente de DM, a existência de miopatia induzida por glucocorticóides ou a existência de doença neoplásica subjacente.<sup>(24)</sup> Após a exclusão destas hipóteses, há que considerar a adição à terapêutica de um agente poupador de corticóides.

### **B.2.2) Agentes Poupadores de Corticóides**

Actualmente, já se defende a utilização destes agentes numa fase precoce da terapêutica juntamente com corticóides para evicção de uma corticoterapia prolongada e/ou em altas doses.<sup>(16,19,24)</sup> Contudo, tal não é consensual e, ainda menos consensual, é a escolha do agente imunossupressor mais indicado.<sup>(16,19,24)</sup>

Ainda assim, de forma genérica, estes fármacos estão indicados quando há uma má resposta aos corticóides isolados; doença rapidamente progressiva; recidiva da doença com a diminuição progressiva da dose de corticóides e/ou toxicidade relacionada com estes.

### B.2.2.a) Agentes Imunossupressores

- **Metotrexato**

Este agente está indicado nas situações supramencionadas, quer isolado (se resposta inadequada aos corticóides) ou quer em associação aos glucocorticóides. É eficaz na doença muscular e também tem efeitos positivos na pele.

Um esquema proposto é iniciar a terapêutica com doses baixas (5 a 15 mg/semana) e, depois, ir aumentando as doses (cerca de 2,5 a 5 mg/semana) até 25 a 30 mg/semana enquanto tolerar e não houver evidências laboratoriais de toxicidade (função hepática e hemograma com leucograma e plaquetas normais).<sup>(16,19,24)</sup> Geralmente, é administrado por via oral ou intravenosa, mas também pode ser por via subcutânea ou intra-muscular.<sup>(16,19,24)</sup> Os seus resultados costumam demorar seis a oito semanas. Esporadicamente pode associar-se ácido fólico ou folínico para diminuir a toxicidade gastro-intestinal do metotrexato, embora também diminua a eficácia deste.<sup>(24)</sup>

Os seus efeitos secundários mais frequentes incluem distúrbios gastro-intestinais, anorexia, fadiga, estomatite e alopecia. Por vezes, podem ocorrer hepatotoxicidade e supressão da medula óssea com pancitopenia e, também foram descritos, casos de lesão renal e toxicidade pulmonar.<sup>(24,33)</sup>

Não há estudos de referência comparando os resultados da utilização de metotrexato isolado com a utilização de metotrexato associado a corticóides.<sup>(16)</sup> A eficácia do metotrexato é semelhante à da azatioprina, mas o primeiro tem vantagens em termos de conveniência de administração e maior rapidez a atingir efeitos terapêuticos.<sup>(16)</sup>

- **Azatioprina**

A azatioprina também é utilizada de acordo com as indicações supra-mencionadas. É eficaz na doença muscular, mas não na doença cutânea.

A dose inicial de azatioprina deve ser de 50 mg/dia. <sup>(24)</sup> Caso esta dose seja bem tolerada durante uma semana, a dose diária pode ser aumentada ao longo de várias semanas para 1,5 a 3 mg/kg/dia. <sup>(24)</sup> No entanto, antes da utilização de azatioprina deve-se dosear os níveis de tiopurina metiltransferase. <sup>(8)</sup> Se os seus níveis forem normais, a dose de azatioprina deve ser 2 mg/kg/dia. <sup>(8)</sup> Contudo, poderão existir deficiências da tiopurina metiltransferase. Os doentes heterozigóticos para este alelo podem tolerar a azatioprina, mas requerem doses diárias mais baixas e monitorização apertada antes da dose definitiva ser estabelecida. <sup>(24)</sup> Os doentes homozigóticos negativos não podem metabolizar este fármaco, logo este não poderá ser administrada em nenhuma situação pelo risco de causar uma toxicidade grave da medula óssea. Os resultados benéficos da azatioprina demoram cerca de três meses a surgirem.

Os efeitos adversos englobam manifestações sistémicas, como febre e alterações gastro-intestinais. <sup>(24)</sup> Estas reacções são independentes dos níveis de tiopurina metiltransferase e requerem uma interrupção da terapêutica. <sup>(24)</sup> Também existem outras reacções secundárias, como supressão da medula óssea, pancreatite, toxicidade hepática e efeitos a longo prazo, nomeadamente, o aumento do risco de doenças malignas. <sup>(24)</sup> Inicialmente, o hemograma com leucograma e plaquetas e as provas de função hepática devem ser vigiados mensalmente e, se não apresentarem alterações, de três em três meses à posterior. <sup>(24)</sup>

- **Micofenolato de Mofetil**

É indicado para tratamento da doença muscular e cutânea, sendo o segundo agente escolhido como adjuvante dos corticóides depois do metotrexato.

É administrado por via oral, em doses de 2 a 3 g/dia mas, a duração da terapêutica necessária antes de haver uma resposta eficaz é desconhecida. <sup>(8)</sup>

Estudos demonstram que a associação do micofenolato de mofetil a outros agentes imunossuppressores e a corticosteróides pode aumentar o risco de infecção e de doença maligna. <sup>(8)</sup>

- **Ciclosporina**

A Ciclosporina A tem mostrado vantagem no tratamento da DMJ, na pneumonia intersticial e na doença pulmonar intersticial resistente aos corticosteróides. Pode, ainda, ser usada como medicamento de associação à prednisolona se houver contra-indicações ao metotrexato e à azatioprina e/ou como terapêutica de associação para recuperar o controlo da doença em casos refractários.<sup>(16)</sup>

Contudo, pode levar a toxicidade renal, logo é necessário precauções na sua escolha.

### B.2.2.b) Agentes Biológicos

- **Rituximab**

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico, murino/humano dirigido contra o antígeno CD20 nas pré-células B e nas células B, levando à depleção de células B, o que afecta várias funções do sistema imunitário, incluindo a produção de anticorpos, a activação do complemento, a libertação de citocinas e a apresentação de antígenos às células T, importantes na deposição microvascular de complexos de ataque da membrana na pele e no músculo (mecanismos essenciais na patogénese da doença).<sup>(9,16,17,31)</sup>

Têm sido registados casos de doentes com DM e doença muscular refractária cujo tratamento com rituximab permitiu a normalização da força muscular e dos níveis de creatina fosfoquinase. Outros estudos também demonstraram que o rituximab consegue melhorar a capacidade pulmonar. Contudo, em relação à doença cutânea os resultados são divergentes, havendo estudos que mencionam a melhoria da doença cutânea recalcitrante e da vasculite cutânea, enquanto outros apontam o seu efeito limitado a este nível.<sup>(8,9,10,16,17)</sup> As vantagens da aplicação de rituximab na DMJ ainda não foram bem esclarecidas, necessitando de mais investigação.<sup>(10)</sup>

A dose de 1g de rituximab leva a uma depleção completa das células B periféricas, a qual é mantida pelo menos 24 semanas e tal é útil no tratamento da inflamação muscular nos doentes com DM. Se surgir recidiva da doença passado algum tempo após a primeira infusão, pode ser necessário repetir o procedimento. <sup>(16,17)</sup>

Geralmente, as infusões de rituximab são bem toleradas, mas o seu preço elevado, a necessidade de um tratamento suplementar e a sua potencial toxicidade têm limitado o seu maior uso. <sup>(16)</sup>

- **Inibidores do factor de necrose tumoral  $\alpha$**

É o exemplo do etanercept e do infiximab, os quais podem ajudar doentes com DM refractária aos outros fármacos, mas também pode ser usado em monoterapia nas fases iniciais do tratamento. <sup>(16)</sup> Para a sua eficácia a longo prazo, deve ser associado a outro fármaco imunossupressor, como o metotrexato.

As terapêuticas biológicas para além do rituximab podem ser o futuro tratamento da DM, sendo necessário mais investigação acerca da eficácia e segurança destes agentes. <sup>(16)</sup>

- **Imunoglobulina Policlonal Humana intravenosa (Ig iv)**

A Ig iv é preparada com um conteúdo variável de anticorpos e auto-anticorpos naturais, tendo um mecanismo de acção que ainda é desconhecido, mas pensa-se que é complexo. <sup>(2,12)</sup> Algumas explicações têm sido propostas, incluindo: (i) a modulação dos auto-anticorpos patogénicos; (ii) inibição da activação do complemento e interrupção da formação do complexo de ataque membranolítico; (iii) modulação da activação dos receptores Fc; (iv) diminuição da libertação de citocinas patogénicas e moléculas de adesão; (v) supressão das funções das células T; (vi) interferência no reconhecimento de antígenos. <sup>(2)</sup> Apesar dos mecanismos (ii) e (iii) serem os mais prováveis no controlo da miosite, o mecanismo para o controlo das lesões cutâneas permanece completamente desconhecido. <sup>(2,12)</sup>

A Ig iv parece ser eficaz, tanto na DM dos adultos como na DMJ, na doença muscular, assim como, na doença cutânea refractárias a corticóides e agentes imunossupressores (sobretudo quando usada em altas doses).<sup>(2,8,16,21,27)</sup> Também pode ser administrada com segurança na gravidez, evitando os efeitos teratogénicos dos corticóides e agentes poupadores de corticóides.<sup>(34)</sup>

Ig iv é administrada em doses de 2g/kg/mês, sendo a dose total dividida em pequenas quantidades perfundidas lentamente durante dois ou quatro dias.<sup>(8,27)</sup> Tal poder ser feito entre 1 a 3 vezes por mês durante seis meses, sendo que o início da acção surge depois de três a quatro infusões.<sup>(8,27)</sup> Para os seus efeitos a longo prazo, são necessárias administrações contínuas.<sup>(8)</sup>

A sua utilização tem algumas desvantagens como um custo muito elevado, a necessidade de hospitalização aquando das administrações e o risco de efeitos secundários sistémicos, tais como, trombose venosa ou arterial nos doentes adultos, sendo os factores predictivos a idade avançada, história de hipertensão e hipercolesterolemia. Há também risco de linfomas, pancitopenia ou morte.<sup>(12)</sup>

- **Imunoglobulina subcutânea (Ig sc)**

Ig sc é um produto sanguíneo constituído por imunoglobulinas – Ig G – de indivíduos normais.<sup>(12)</sup> Desconhece-se o mecanismo de acção exacto da Ig sc, mas pensa-se que tal como a Ig iv, tenha múltiplos mecanismos relevantes na patogénese da DM.<sup>(12)</sup> Contudo, a sua cinética é diferente da Ig iv, logo é possível que possa actuar em diferentes níveis, parecendo ter um efeito mais significativo nas células T reguladoras do que a Ig iv.<sup>(12)</sup>

Alguns estudos recentes demonstraram que esta terapêutica é eficaz em doentes com miosite activa, refractária (a corticóides e imunossupressores) ou corticóide-dependente e, em doentes com reacções secundárias aos imunossupressores, contudo ainda é necessário mais investigação acerca da sua real eficácia.<sup>(12,27)</sup>

O problema que se coloca é o da dose, pois os níveis de Ig G séricos são habitualmente maiores do que os obtidos no tratamento por via ev, quando se usa a mesma dose total por mês. Tal deve-se ao facto da Ig G metabolizada estar constantemente a ser substituída por nova Ig G administrada por via subcutânea. Como tal, opta-se por tratar os doentes com a mesma dose mensal que seria utilizada com a Ig iv, mas fraccionada em doses mensais de Ig sc, obtendo-se níveis de Ig G séricos idênticos. Assim, prefere-se administrar doses de 0,2 g a 0,8g/kg de peso corporal segundo uma taxa de infusão de 20 ml/h e com uma regularidade de três em três semanas. <sup>(12,27)</sup>

Este fármaco apresenta elevada tolerabilidade. De facto, as diferentes propriedades farmacocinéticas da Ig iv e da Ig sc traduzem-se nos seus efeitos adversos, na medida em que a dose reduzida de Ig sc administrada semanalmente leva a um menor risco de manifestações sistémicas e fenómenos tromboembólicos. <sup>(12,27)</sup> “Segundo a literatura, menos de 1% das infusões subcutâneas estão associadas a efeitos adversos, por oposição a 5% das infusões endovenosas” <sup>(12)</sup>. A Ig sc pode ainda ser a primeira escolha nos doentes com dificuldade nos acessos venosos ou com deficiência de Ig A selectiva associada. <sup>(12,27)</sup> Também permite a realização de tratamento no domicílio com redução dos gastos associados a hospitalizações, transportes para o hospital e perda de tempo de trabalho, logo menos custos indirectos e melhor qualidade de vida. Embora a preparação da imunoglobulina seja um processo dispendioso e complexo, a produção de Ig iv é ainda mais complexa. <sup>(12,27)</sup>

### B.2.2c) Agentes Alquilantes

- **Ciclofosfamida**

Geralmente, a ciclofosfamida não é utilizada na terapêutica inicial, estando reservada para os casos mais graves, nomeadamente, com fraqueza muscular grave, ulcerações cutâneas, pneumonite intersticial ou uma doença pulmonar rapidamente progressiva e quando há envolvimento de outros órgãos associado à DM. <sup>(31)</sup>

Os seus efeitos secundários são ligeiros ou transitórios, tendo sido registados apenas alguns casos de neutropenia febril ou infecção pouco grave. <sup>(31)</sup>

- **Clorambucil**

Tem mostrado ajudar doentes com DM refractária, contudo a sua potencial toxicidade tem limitado o uso deste fármaco.

### **C) Outras**

- **Fisioterapia e terapêutica ocupacional**

É uma importante parte da reabilitação e terapêutica da DM, sendo importante avaliar quando e que programa de exercício é adequado para cada caso. Genericamente, numa fase inicial opta-se por exercícios que englobem a mobilidade passiva para prevenir contracturas das articulações. <sup>(24)</sup> Assim que o doente recupere a força suficiente, deve realizar exercícios isométricos e resistidos e, depois, ser encorajado a participar em programas de exercícios activos, progredindo de um nível menos exigente de exercícios isométricos até exercícios isotónicos mais vigorosos, consoante a sua tolerabilidade. <sup>(24)</sup> Há que ter em atenção que os exercícios de carga podem fazer aumentar os níveis séricos de creatina cinase, mesmo em indivíduos saudáveis, o que dificulta a monitorização da DM. Logo, “os programas de exercícios apropriados não devem aumentar os níveis de CK ou atrasar a recuperação da força muscular, mesmo durante os períodos de doença activa”. <sup>(24)</sup>

- **Plasmaferese**

Estudos demonstram que esta técnica não tem bons resultados na DM crónica nem na DM refractária às terapêuticas supramencionadas, não oferecendo nenhuma vantagem comparativamente aos outros fármacos. <sup>(16)</sup> Contudo, pareceu ter alguma vantagem no tratamento a curto prazo de doentes com risco de vida, apesar de ser preferível a utilização de Ig iv nestes casos. <sup>(16)</sup>

- **Suplementos de creatinina**

Os suplementos de creatina administrados 20g/dia durante 8 dias, seguido de 3 g/dia durante 6 meses parecem melhorar a fraqueza muscular, apresentando benefícios nas capacidades funcionais e nos parâmetros da RMN dos doentes. <sup>(8)</sup> Não foram registados efeitos adversos, parecendo ser suplementos seguros, eficazes e com preço acessível. <sup>(8)</sup>

- **Tratamento da calcinose cutânea**

Esta consequência da DM costuma resolver espontaneamente após alguns meses ou anos. <sup>(8)</sup> Contudo, a literatura diverge quanto aos benefícios da terapêutica médica na sua resolução. De facto, enquanto alguns estudos apontam para a ineficácia da terapêutica medicamentosa, <sup>(33)</sup> outros referem que uma terapêutica agressiva e precoce à base de corticóides diminui a possibilidade de calcinose e que esta também tem sido tratada com sucesso com outros fármacos, nomeadamente, varfarina, diltiazem, probenecid e bifosfanatos. <sup>(8)</sup> Quanto à excisão cirúrgica, é consensual a sua eficácia e o interesse da sua realização sempre que possível. <sup>(16,33)</sup>

- O tratamento da **DMJ** é idêntico ao da DM dos adultos, embora com algumas particularidades.

Na DMJ existem diferenças de resultados de acordo com a dose e via de administração dos corticóides. De facto, nas crianças (sobretudo com doença grave) deve-se optar por pulsos de metilprednisolona intravenosa e numa dose mais elevada que a usada nos adultos (exemplo: pulsos de 30 mg/kg/dia). <sup>(31)</sup> As razões para se optar por uma terapêutica intravenosa baseiam-se no facto dos corticóides entéricos poderem não ser absorvidos apropriadamente nas crianças com DMJ devido à vasculopatia do intestino proximal e no facto da semivida dos corticóides estar diminuída nas crianças. <sup>(30)</sup> Além disso, os níveis de corticóides plasmáticos

obtidos com baixas doses de corticóides orais podem ter efeitos nas funções celulares diferentes daqueles provocados por doses elevadas de metilprednisolona intravenosa. <sup>(30)</sup>

Relativamente ao metotrexato, na DMJ, opta-se por uma dose de 11 mg/m<sup>2</sup> por semana ou uma dose maior que 20 mg/m<sup>2</sup> para formas de apresentação com ulcerações graves. <sup>(30)</sup> Aqui, prefere-se a administração subcutânea para evitar uma má absorção enteral no contexto de uma possível vasculopatia. <sup>(31)</sup>

O rituximab parece mais promissor nos adultos do que nas crianças, não estando indicado na terapêutica inicial da DMJ e são necessários mais ensaios clínicos para determinar resultados que se possam generalizar. <sup>(15)</sup>

Também a ciclosporina, micofenolato de mofetil e a azatioprina não estão indicados na terapêutica inicial da DMJ. <sup>(15)</sup>

- Enquanto que na DM clássica, os corticóides sistémicos são essenciais no controle da miosite activa, na **DM amiopática** o seu uso não é consensual. <sup>(34)</sup>
- Quanto ao tratamento da **DM induzida por fármacos**, é necessário, na maioria dos doentes, interromper o fármaco responsável pela doença (excepto se a DM for bem tolerada pelo doente). <sup>(29)</sup> Quase todos os indivíduos melhoram com esta medida mas, caso tal não aconteça, para além da suspensão do fármaco pode considerar-se uma terapêutica adicional e mais agressiva, nomeadamente, corticóides tópicos ou sistémicos ou fármacos anti-reumáticos modificadores da doença ou ambos. <sup>(29)</sup>

## J. Prognóstico

A dermatomiosite é uma patologia que pode estar associada a considerável morbidade.

Nos adultos, os factores relacionados com um pior prognóstico são a coexistência de neoplasias, a presença de doença recalcitrante; o agravamento progressivo da dermatomiosite; o início da terapêutica após 24 meses do surgimento de fraqueza muscular; uma duração longa dos sintomas antes do diagnóstico (atraso no diagnóstico); a coexistência de problemas pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar intersticial); a coexistência de problemas cardíacos; a presença de alterações cutâneas extensas no tronco e a coexistência de disfagia, febre, astenia, anorexia e leucocitose. <sup>(19)</sup>

Determinados anticorpos específicos de miosite também influenciam o prognóstico. Assim, o anticorpo anti-Jo1 e o anticorpo antipartícula de reconhecimento de sinal estão associados a pior prognóstico, enquanto que a presença do anticorpo anti-Mi2 está associada a um melhor prognóstico a longo prazo. <sup>(24)</sup>

Nas síndromes de sobreposição, o perfil de auto-anticorpos permite prever o curso da doença, nomeadamente, a presença de anticorpos anti-RNP, anti-PM-Scl e anti-ku parecem estar associada a episódios monofásicos de miosite, enquanto que os anticorpos anti-sintetase e anti-SRP são marcadores de doença crónica. <sup>(24)</sup>

A idade avançada está associada a pior prognóstico em alguns dos estudos, mas não em outros, sendo um factor controverso. <sup>(1,5)</sup>

De salientar que não há evidência de que factores como o sexo, raça, presença ou ausência de lesões cutâneas e níveis elevados de creatina cinase sérica influenciem o curso da doença ou a resposta ao tratamento.

Na DM juvenil, os indicadores de pior prognóstico englobam o início tardio do tratamento; o início do tratamento com uma dose demasiado baixa de corticóides sistémicos; a necessidade de terapêuticas iniciais com fármacos adjuvantes como o metotrexato e a hidroxicloroquina; a

presença de doença recalcitrante; a presença de doença cutânea (sobretudo pápulas de Gottron) três meses após o diagnóstico inicial de DMJ e de anomalias ungueais seis meses após o diagnóstico inicial de DMJ e o envolvimento faríngeo. <sup>(19, 30,32)</sup>

Também se chegou à conclusão que muitos factores como a etnia, sexo, duração dos sintomas prévios ao tratamento, grau de fraqueza muscular, grau de elevação das enzimas musculares, presença de alterações da voz e da deglutição e a presença de envolvimento sistémico orgânico não permitem prever o prognóstico da DMJ. <sup>(32)</sup> Apesar da habitual cronicidade da doença, os doentes com DMJ apresentam geralmente um bom prognóstico, sendo também melhor que o dos adultos. <sup>(16,32)</sup>

A sobrevivência dos doentes com dermatomiosite é cerca de 80% em cinco anos e de 73% em oito anos <sup>(19)</sup>.

A mortalidade atinge 3% a 10% destes doentes. <sup>(19)</sup> As principais causas de morte são as doenças malignas, infecções, falência respiratória e doença cardiovascular. <sup>(24)</sup>

## K. Conclusão e Discussão

A dermatomiosite, embora seja uma doença rara, tem um envolvimento multissistémico (sobretudo cutâneo e muscular) e as suas formas de apresentação são muito diversificadas, o que confere dificuldade ao diagnóstico e susceptibilidade de ser confundida com outras doenças com achados clínicos idênticos. Assim, para o diagnóstico correcto desta patologia devemos ter em conta, não só as suas diferentes manifestações clínicas, como também, as diferentes variantes da doença como a DM juvenil; a DM amiopática; as síndromes de sobreposição com outras doenças auto-imunes; a DM como fenómeno paraneoplásico e a DM induzida por fármacos.

Como tal, é pertinente ter conhecimento da história medicamentosa do doente e, se for o caso, suspender o medicamento responsável pelo surgimento de DM. É igualmente importante, nos primeiros dois anos após o diagnóstico de DM, a pesquisa detalhada de outros sinais ou sintomas que nos façam suspeitar da existência concomitante de uma neoplasia para que possamos diagnosticá-la e trata-la numa fase ainda precoce, melhorando o prognóstico e a evolução da doença.

Apesar dos novos avanços terapêuticos e do surgimento de novos fármacos promissores, como a Ig iv, a Ig sc ou o rituximab, é necessário mais investigação para que o seu uso se generalize, sendo que o *goldstandard* do tratamento continuam a ser os corticóides sistémicos em altas doses, eventualmente com alguns co-adjuvantes como o metotrexato logo numa fase inicial da doença.

Esta patologia, embora não seja muito comum, pode apresentar graves comorbilidades e uma taxa de mortalidade relativamente elevada, sendo extremamente importante, no âmbito clínico, saber diagnosticá-la e trata-la da forma mais adequada.

## **L. Agradecimentos**

Agradeço ao Dr. Ricardo Vieira, especialista na área de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e assistente graduado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pelo bom ensino fornecido e a atenção disponibilizada na redacção deste artigo de revisão no âmbito de Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Agradeço de igual forma à Dra. Margarida Gonçalves, especialista na área de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e assistente graduada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela iconografia disponibilizada e utilizada no presente trabalho.

## M. Bibliografia

1. Airio A, Kautiainen H, Hakala M (2006) **Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients.** Clin Rheumatol 25(2):234-9.
2. Amano H, Nagai Y, Katada K, Hashimoto C, Ishikawa O (2007) **Successful treatment of cutaneous lesions in juvenile dermatomyositis with high-dose intravenous immunoglobulin.** Br J Dermatol 156(6):1390-2.
3. Antiochos BB, Brown AL, Li Z, Tosteson TD, Wortmann RL, Rigby WFC (2009) **Malignancy is associated with dermatomyositis but not polymyositis in Northern New England, USA.** J Rheumatol 36:12
4. Bielsa, I. (2009) **New antibodies in Dermatomyositis.** Actas Dermosifiliogr 100(3): 182-189.
5. Bologna JL,(2003) **Dermatomyositis** in Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro JM, Mancini AJ, et al. Dermatology. Mosby (1) p 615-622
6. Callen JP (2010) **Cutaneous manifestations of Dermatomyositis and their management.** Curr Rheumatol Rep 12(3):192-7.
7. Callen JP (2000) **Dermatomyositis.** Lancet 355(9197):53-7.
8. Callen JP (2008) **Immunomodulatory Treatment for Dermatomyositis.** Curr Allergy Asthma Rep. 8(4):348-53
9. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF (2007) **A pilot trial of Rituximab in the treatment of patients with Dermatomyositis.** Arch Dermatol 143(6):763-7.
- 10.. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ (2007) **Rituximab for the treatment of Juvenile Dermatomyositis: a report of four pediatric patients.** Arthritis Rheum 56(9):3107-11.
11. Dalakas MC (2011) **Pathophysiology of inflamamatory and autoimmune myopathies.** Presse Med 40(4 pt 2):e237-47.

12. Danieli MG, Pettinari L, Moretti R, Logullo F, Gabrielli A (2011) **Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: A novel application.** *Autoimmun Rev.* 10(3):144-9
13. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK et al (1996) **Guidelines of care for dermatomyositis.** *J Am Acad Dermatol* 34(5 Pt 1):824-9.
14. Fiorentino D, Werth VP (2011) **Dermatomyositis Autoantibodies – Clinical Markers of Patients Past, Present and Future.** *Arch Dermatol* 147(4):492-4.
15. Huber AM (2009) **Juvenile Dermatomyositis: advances in pathogenesis, evaluation, and treatment.** *Paediatr Drugs* 11(6):361-74.
16. Iorizzo LJ III, Jorizzo JL (2008) **The treatment and prognosis of dermatomyositis: An updated review.** *J Am Acad Dermatol* 59(1):99-112
17. Joshi N, Nautiyal A, Davies PG (2011) **Successful use of Rituximab in recalcitrante skin predominant dermatomyositis.** *J Clin Rheumatol* 17(2):111-2.
18. Khambatta S, Wittich CM (2010) **Amyopathic Dermatomyositis.** *Mayo Clin Proc* 85(11):e82.
19. Koler RA, Montemarano A (2001) **Dermatomyositis.** *Am Fam Physician* 64(9):1565-72
20. Madan V, Chinoy H, Griffiths CEM, Cooper RG (2008) **Defining cancer risk in dermatomyositis. Part II. Assessing diagnostic usefulness of myositis serology.** *Clin Exp Dermatol* 34(5):561-5.
21. Manlhiot C, Tyrrell PN, Liang L, Atkinson AR, Lau W, Feldman BM (2007) **Safety of intravenous immunoglobulin in the treatment of Juvenile Dermatomyositis: adverse reactions are associated with immunoglobulin A content.** *Pediatrics* 121(3):e626-30.
22. Miller ML (2011) **Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polyomyositis.** [acesso em 2 de Abril de 2012]. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

23. Miller ML (2012) **Malignancy in dermatomyositis and polymyositis.** [acesso em 2 de Abril de 2012]. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
24. Miller ML, Rudnicki SA (2011) **Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults.** [acesso em 2 de Abril de 2012]. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
25. Morris P, Dare J (2010) **Juvenile Dermatomyositis as a Paraneoplastic phenomenon: an update.** *J Pediatr Hematol Oncol* 32(3):189-91.
26. Nagaraju K, Lundberg IE (2011) **Polymyositis and Dermatomyositis: Pathophysiology.** *Rheuma Dis Clin N Am* 37(2):159-71.
27. Schleinitz N, Jean E, Benarous L, Mazodier K, Figarella-Branger D, Bernit E (2008) **Subcutaneous immunoglobulin administration: an alternative to intravenous infusion as adjuvant treatment for dermatomyositis?** *Clin Rheumatol* 27(8):1067-8.
28. Seidler AM, Gottlieb AB (2008) **Dermatomyositis induced by drug therapy: a review of case reports.** *J Am Acad Dermatol* 59(5):872-80.
29. Selva-O'Callaghan A, Grau JM, Gámez-Cenzano C, Vidaller-Palacín A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, et al (2010) **Conventional cancer screening versus PET/CT in Dermatomyositis/Polymyositis.** *Am J Med* 123(6):558-62.
30. Seshadri R, Feldman BM, Ilowite N, Cawkwell G, Pachman LM (2008) **The role of aggressive corticosteroid therapy in patients with Juvenil Dermatomyositis: A propensity score analysis.** *Arthritis Rheum* 59(7):989-95.
31. Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL, Griffin TA, Huber AM, Lang B et al (2010) **Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across north america: the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) JDM treatment survey.** *J Rheumatol* 37(9):1953-61.

32. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM (2008) **Predicting the course of Juvenile Dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features.** *Arthritis Rheum* 58(11):3585-92.
33. Walling HW, Gerami P, Sontheimer RD (2010) Juvenile-onset clinically Amyopathic Dermatomyositis. *Pediatr Drugs* 12(1):23-34.
34. Williams L, Chang PY, Park E, Gorson KC, Bayer-Zwirello L (2007) **Successful treatment of Dermatomyositis during pregnancy with intravenous immunoglobulin monotherapy.** *Obstet Gynecol* 109(2 Pt2):561-3.
35. Zampieri S, Valente M, Adami N, Biral D, Ghirardello A, Rampudda ME, et al (2010) **Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link.** *Autoimmun Ver* 9(6):449-53.