LUCIENA CEGATTO MARTINS ORTIGOSA

**Dermatomiosite : estudo de 109 pacientes avaliados
no HCFMUSP**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Vítor Manoel Silva dos Reis

SÃO PAULO
2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ortigosa, Luciena Cegatto Martins

Dermatomiosite : estudo de 109 pacientes avaliados no HCFMUSP /
Luciena Cegatto Martins Ortigosa. -- São Paulo, 2005.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Dermatologia.

Área de concentração: Dermatologia.

Orientador: Vítor Manoel Silva dos Reis.

Descritores: 1.DERMATOMIOSITE/classificação 2.DERMATOMIOSITE/
complicações 3.TECIDO CONECTIVO/patologia 4.BIÓPSIA 5.ELETROMIOGRAFIA

USP/FM/SBD-148/05

Certa vez, certa menina pediu a Deus uma flor e uma borboleta, Deus deu-lhe um cacto e uma larva.

A menina ficou triste, pois não entendeu o porquê do seu pedido vir errado.

Pensou que talvez o Senhor tivesse se enganado na hora da entrega dos pedidos.

Também, com tanta gente para atender...

Resolveu não questionar.

Passaram-se alguns dias e a menina foi verificar o pedido que deixara esquecido e qual não foi sua surpresa quando viu que do espinhoso e feio cacto, nascera a mais bela das flores e a horrível larva transformara-se em uma belíssima borboleta.

Essa historinha serve para percebermos que quando não entendemos as coisas que nos acontecem é porque não estamos percebendo o recado de Deus!

A maneira dEle agir nem sempre é compreendida.

Às vezes, é preciso paciência, carinho e compreensão, pois até os cactos e as larvas se transformam em lindos presentes da natureza.

À minha filha, Yara

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, que tem nos sustentado e nos dado forças para que a cada dia possamos evoluir como profissionais e como pessoas;

A todos os amigos que colaboraram para o desenvolvimento deste trabalho e especialmente:

Ao Prof. Dr. Vitor Manoel Silva dos Reis, meu orientador e antes disto, chefe, professor e amigo durante três anos no Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos, onde fiz residência em dermatologia, e, com quem aprendi muito do que sei hoje, por seu apoio em todo o decorrer da minha formação;

À Prof. Dra. Vilma Mayumi Tachibana que me orientou na parte estatística do trabalho, com quem pude contar por várias noites, após dias cansativos de trabalho, por sua paciência e dedicação;

À Prof. Clarice Maria Ortigosa, não apenas pela correção do português, mas principalmente pelo seu auxílio durante todos os momentos difíceis de minha vida;

À Prof. Arlene Correia, que me auxiliou na correção do summary, obrigada pela sua amizade;

Aos colegas Yara e Antonino, a primeira pela paciência e ao segundo pela ajuda com a informática;

À minha tia e amiga Vera, pelo auxílio durante todo tempo que passei em São Paulo, pelo apoio dado e pela força de cada dia;

Aos meus pais, Lourival e Neusa, e a meus irmãos, Anestella e Fábio, que me incentivaram e incentivam em todas as coisas que faço, confiando em mim sem dúvidas ou questionamentos, pessoas com quem sei que posso contar sempre;

A meu marido, João, por compreender o que este trabalho significa para mim, suportando as alterações de humor e pelo tempo em que deixamos de estar juntos;

À minha filha que vai nascer, por existir em mim;

E, especialmente à minha filha Yara, pela paciência e carinho constantes, por suas palavras amigas e meigas apesar da pouca idade, pelos momentos em que estive ao meu lado. Ela é estímulo constante para este e outros trabalhos.

SUMÁRIO

Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1. Definição e critério.....	7
2.2. Epidemiologia	9
2.3. Etiologia	10
2.4. Patogenia	13
2.5. Manifestações clínicas.....	15
2.5.1. Dermatomiosite primaria idiopática	15
2.5.2. Dermatomiosite juvenil	20
2.5.3. Dermatomiosite amiopática.....	22
2.5.4. Dermatomiosite associada à doença do tecido conjuntivo	24
2.5.5. Dermatomiosite associada à neoplasia	25
2.6. Diagnóstico diferencial	28
2.7. Exames subsidiários	30
2.7.1. Enzimas musculares	30
2.7.2. Auto-anticorpos	31
2.7.3. Eletroneuromiografia.....	35
2.7.4. Biópsia muscular	35
2.7.5. Ressonância nuclear magnética.....	37
2.7.6. Biópsia cutânea.....	38
2.7.7. Outros exames	39
2.8. Tratamento	39
2.8.1. Corticóides.....	39
2.8.2. Agentes imunossupressores.....	41
2.8.3. Outros agentes	42
2.9. Prognóstico.....	44
3. MÉTODOS	46
4. RESULTADOS.....	51
5. DISCUSSÃO	65
6. CONCLUSÕES	74
7. ANEXOS	77
8. REFERÊNCIAS.....	83

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos pacientes diagnosticados segundo critério de Bohan e Peter	52
Figura 2 – Frequência das doenças do tecido conjuntivo associadas à DM.....	55
Figura 3 – Distribuição das alterações músculo-esqueléticas por faixa etária	57
Figura 4 – Alterações no trato gastrointestinal associadas à DM apresentadas pelos pacientes	58
Figura 5 – Evolução da doença.....	61
Figura 6 – Dermatomiosite e causas de morte.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – DM por tipo de diagnóstico segundo os critérios de Bohan e Peter modificados por Drake	53
Tabela 2 – Pacientes com DM associada à doença do tecido conjuntivo	54
Tabela 3 – Pacientes com DM associada à neoplasia	55
Tabela 4 – Distribuição das alterações cutâneas por faixa etária.....	56
Tabela 5 – Alterações pulmonares associadas à DM por faixa etária.....	57
Tabela 6 – Distribuição DM e alterações laboratoriais	58
Tabela 7 – Padrão de FAN	59
Tabela 8 – Distribuição de exames subsidiários por faixa etária	60
Tabela 9 – Avaliação do tratamento de 109 casos de dermatomiosite	60

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	alanina amino transferase
AST	aspartato amino transferase
CK	creatinoquinase
DHL	desidrogenase láctica
DM	dermatomiosite
DMA	dermatomiosite amiopática
DMDC	dermatomiosite associada a outra doença do conjuntivo
DMJ	dermatomiosite juvenil
DMN	dermatomiosite associada à neoplasia
DMPI	dermatomiosite primária idiopática
DMTC	doença mista do tecido conjuntivo
DNA	ácido desoxirribonucleico
ENMG	eletroneuromiografia
et al	e outros
FAN	fator anti nuclear
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HLA	antígeno de histocompatibilidade humano
HTLV	vírus linfocitotrópico humano
ICAM-1	molécula de adesão intercelular 1
IL	interleucina
LES	lúpus eritematoso sistêmico
MSA	anticorpo miosite específico
MHC-1	molécula de histocompatibilidade da classe 1
PM	polimiosite
RNA	ácido ribonucleico
RNM	ressonância nuclear magnética
TNF	fator de necrose tumoral
USG	ultrassonografia
VCAM-1	molécula de adesão intervascular 1
VHS	velocidade de hemossedimentação

LISTA DE SÍMBOLOS

d	dia
Kg	quilograma
mg	miligramas
ml	mililitros
ng	nanograma
U	unidade

RESUMO

ORTIGOSA LCM. *Dermatomiosite: estudo de 109 pacientes avaliados no HCFMSP* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 96p.

Dermatomiosite é doença idiopática inflamatória crônica que afeta musculatura estriada, pele e outros órgãos. Este trabalho tem o objetivo de caracterizar os pacientes com a doença encontrados no HC-FMUSP no período de janeiro de 1992 a dezembro de 2002, avaliando a classificação, as manifestações cutâneas e sistêmicas, achados laboratoriais, terapêuticos e evolutivos em relação à literatura. Este estudo foi baseado nos dados obtidos dos prontuários de 109 pacientes com critérios diagnósticos definidos por Bohan e Peter e modificados por Drake. Os pacientes foram divididos em cinco grupos: 23 dermatomiosites juvenis, 59 dermatomiosites primárias idiopáticas, 6 dermatomiosites amiopáticas, 7 dermatomiosites associada a neoplasias e 14 dermatomiosites associadas a outras doenças do tecido conectivo. Sessenta pacientes foram caracterizados como diagnóstico “definido”, 33 como “possíveis”, 4 como “prováveis” e 12 como amiopáticos. A maior representação foi do sexo feminino (85/109) e a idade média do diagnóstico da doença foi de 36 anos. Manifestações cutâneas foram observadas em todos os pacientes; em relação às alterações sistêmicas a manifestação muscular mais freqüente foi a perda de força proximal (88%); manifestação pulmonar mais comum foi a pneumopatia intersticial (16,5%) e a manifestação digestiva mais observada foi a gastrite (20,2%). Documentaram-se neoplasias durante o seguimento da doença em 6,42% dos casos, sendo mais freqüente nos pacientes acima de 60 anos (71,4 %). A enzima muscular alterada na maioria dos casos foi a desidrogenase láctica (78,6%). Realizou-se biópsia cutânea em 68 pacientes com alterações compatíveis ao exame anatomopatológico em 78% dos casos. Dentre os casos, 53 pacientes se submeteram à biópsia muscular e 96% deles apresentaram miosite ao exame anatomopatológico. Das 58 eletroneuromiografias efetuadas, mostrou-se padrão miopático compatível com a enfermidade em 81% dos casos. A terapia mais utilizada foram os esteróides e a mortalidade foi de 14,7 %, sendo as causas de óbito mais freqüentes a neoplasia maligna, septicemia e infecção pulmonar.

SUMMARY

ORTIGOSA, L.C.M. *Dermatomyositis: analysis of 109 patients surveyed at the CHSPU* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 96p.

Dermatomyositis is a chronic idiopathic inflammatory disorder which affects the striated skeletal muscles, the skin, and other organs. This present study aims at characterizing the patients who have been affected by this disease and were under treatment at HC –FMUSP from January, 1992 to December, 2002. Its classification, the cutaneous and systemical manifestations, as well as laboratorial, therapeutical and evolutive findings were checked out in accordance with the literature. The base for this study was the data obtained from the analysis of 109 patients' records who met not only Bohan's and Peter's criteria for dermatomyositis diagnosis but also the ones modified by Drake. The patients were divided into five groups: 23 juvenile dermatomyositis, 59 idiopathic primary dermatomyositis, 6 amyopathic dermatomyositis, 7 dermatomyositis associated to malignancy and 14 dermatomyositis associated to connective tissue disorder. Sixty of these patients were classified as "definite" diagnostic, 33 as "possible", 4 as "probable" and 12 as amyopathic. Most patients were female (85/109) and the average age for the diagnosis of the illness was 36. Skin manifestations were observed in all patients, while regarding the systemical alterations, the most frequent was the loss of proximal strength (88%). As the lung manifestation, the most common was an interstitial pneumopathy (16,5%) and as the digestive manifestation, the one which was more commonly observed was gastritis (20,2%). Neoplasies were documented after the following up of the disease in 6, 42 % of the cases, which was more frequent in patients over 60 years of age (71, 4%). The muscle enzyme modified in the majority of the cases was the lactic dehydrogenase (78,6%). Skin biopsy procedure was carried out in 68 patients who showed compatible changes to anatomo-pathological exam in 78% of the cases; 53 patients went under muscular biopsy and 96 % of them proved to have myositis after anatomo-pathological exams. From the fifty-eight electroneuromyographies that were carried out, 81% of the cases showed to have compatible myopathic patterns. Steroidal drugs were the most common therapy used. The mortality rate was 14, 7 % and the most usual causes of death were malignant neoplasm, sepsis and pulmonary infection.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A dermatomiosite (DM) é uma doença do tecido conjuntivo que associa miopatia a manifestações cutâneas características, cuja causa permanece desconhecida, sendo considerada doença idiopática (Kimball et al., 2000; Koler, Montemarano, 2001). Na etiologia da DM consideram-se as associações com antígenos de histocompatibilidade, vírus, drogas e autoimunidade.

A DM foi reconhecida como entidade clínica há mais de cem anos (Jorizzo, 2003) e descrita na literatura primeiramente por Wagner (1863) apud Kovacs e Kovacs (1998). Foi denominada inicialmente pseudotriquinose e miosite inflamatória aguda infecciosa. No início do século XX, a doença foi associada à reação do sistema retículo-endotelial, esclerodermia, infecções virais e bacterianas, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, tireotoxicose, miastenia grave e doenças vasculares. Na época, o índice de mortalidade era de 50 a 60 % (Kovacs e Kovacs, 1998).

Segundo Jorizzo (2003), a relação entre DM e neoplasias foi firmada em 1940. De acordo com García Vazquez et al. (1998) e Dourmishev (1999), a associação de DM com neoplasia gástrica foi publicada pela primeira vez por Stertz em 1916 e no mesmo ano, Kankeleit descreveu DM associada à neoplasia pulmonar.

A classificação da dermatomiosite foi publicada primeiramente por Bohan e Peter (1975), que divide a doença em DM clássica (hoje denominada DM primária idiopática), DM juvenil, DM associada à neoplasia e DM associada a outra doença do tecido conjuntivo e posteriormente foi revista, em 1996, por Drake et al. que acrescentou a dermatomiosite sem acometimento muscular (DM amiopática ou DM sem miosite).

Pacientes com DM podem apresentar manifestações cutâneas e sistêmicas, sendo as mais comuns lesões em áreas fotoexpostas, dor e fraqueza musculares proximais, disfonia e disfagia e, menos comumente, alterações em musculatura respiratória, alterações visuais e dores abdominais. (Koler, Montemarano, 2001).

Na DM juvenil, as lesões cutâneas são semelhantes à doença dos adultos, com uma grande incidência de calcinose cutânea que chega a ocorrer em 40% dos casos. Neste grupo, a associação com neoplasias não é comum (Callen, 2002a).

A síndrome “overlap” ocorre quando o doente apresenta critérios diagnósticos para DM e, também, para outra doença do tecido conjuntivo como artrite reumatóide, esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, poliarterite nodosa e doença mista do tecido conjuntivo. Esta síndrome ocorre mais freqüentemente em mulheres que em homens, na proporção de 9:1. Onze a 40 % dos pacientes com DM apresentam no decorrer dos anos associação com outra doença do tecido conjuntivo. (Koler, Montemarano, 2001; Callen, 2002a).

Na DM amiopática, os pacientes apresentam lesões cutâneas patognomônicas sem evidência clínica ou laboratorial de envolvimento muscular. Esta condição é encontrada em 2 a 11 % dos casos de DM. Os sintomas mais freqüentes são: letargia, prurido, fadiga, foto-sensibilidade e artralhas. Em alguns casos, a miosite pode apresentar-se tardiamente (Callen, 2002a).

DM associada a neoplasias é mais freqüentemente diagnosticada em pacientes acima dos 45 anos e sua incidência varia em torno de 20 a 25 % dos pacientes. Os cânceres mais relacionados à doença são os de ovário, gástrico e linfomas (Kimball et al., 2000; Koler, Montemarano, 2001; Callen, 2002a,b).

O diagnóstico é realizado através da história e exame físico, sendo corroborado por alguns exames subsidiários que são as enzimas musculares como aldolase, desidrogenase láctica (DHL), alanina aminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST) e creatinoquinase (CK) (Callen, 2002a).

Outros exames como biópsia muscular, biópsia cutânea, eletroneuromiografia, ultrassonografia e ressonância nuclear magnética podem ser úteis (Koer, Montemarano, 2001; Callen, 2002a).

A droga de eleição para o início do tratamento da DM é o corticóide. Aproximadamente 25% dos pacientes com DM são resistentes ao uso de corticóides sistêmicos e, quando isto ocorre, é necessária a associação de imunossuppressores como methotrexate, azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, clorambucil ou ciclosporina. Pacientes que não apresentam resposta satisfatória podem se beneficiar com pulsos de metilprednisolona combinados a etanercept ou infliximab. Altas doses de imunoglobulina intravenosa têm obtido respostas satisfatórias em DM recalcitrante (Kimball et al., 2000; Callen, 2002a).

O prognóstico da doença depende de vários fatores como idade do paciente, gravidade da miosite, presença de disfagia, envolvimento cardiopulmonar, associação com neoplasias, precocidade no diagnóstico e tratamento, além de resposta ao uso de corticóides (Drake et al., 1996).

A DM é uma doença rara e pouco estudada, necessitando de melhor entendimento em relação as suas variações na apresentação clínico-laboratorial. Por ser uma doença de baixa incidência tem seu estudo prospectivo dificultado, razão pela qual decidimos realizar um estudo baseado na coleta de dados de prontuários. Avaliando-se a literatura nacional encontramos poucos trabalhos que mostrem o

perfil dos doentes em nosso país, existindo, ainda, lacunas a serem preenchidas no tocante à doença. Apesar de termos acompanhado os pacientes do ambulatório de colagenoses da dermatologia no HC-FMUSP por um período de 3 anos, optamos também por acrescentar alguns doentes de outros setores do hospital para aumentar a nossa casuística. Isto ocorreu devido à dificuldade em se obter grande quantidade de pacientes novos e também ao tempo necessário para acompanhamento dos doentes (em média 2 anos), pois avaliações com pequeno número de pacientes já existem, porém não traduzem resultados significativos. Este trabalho decorreu no período de janeiro de 1992 a dezembro de 2002, e teve o objetivo de caracterizar os 109 pacientes selecionados, segundo os critérios diagnósticos e a classificação de Bohan e Peter, modificada por Drake. Levamos em consideração as alterações clínicas (cutâneas, musculares, pulmonares e gastrointestinais), alterações laboratoriais (enzimas musculares, FAN, histopatologias cutânea e muscular e eletroneuromiografia), terapêuticas utilizadas e evolução da doença.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. DEFINIÇÃO E CRITÉRIO

As miopatias inflamatórias idiopáticas são doenças que têm como característica histopatológica a presença de processo inflamatório em músculos estriados. Este grupo de doenças foi dividido, mais recentemente, em 6 classes (Mastaglia, Philips, 2002):

- 1) dermatomiosite (juvenil e do adulto),
- 2) polimiosite (mediada por linfócitos T, eosinofílica e granulomatosa),
- 3) síndrome “overlap” (polimiosite, dermatomiosite ou miosite por corpos de inclusão associada a outra doença do tecido conjuntivo),
- 4) miosite associada à neoplasia,
- 5) miosite por corpo de inclusão, e
- 6) outras formas de miopatias raras como variantes focais (miosite orbital, miosite nodular localizada e pseudotumor inflamatório) e variantes difusas (miofasciite macrofágica e miopatia necrotizante com canais capilares).

Alterações cutâneas são encontradas tanto na DM como na miosite por corpos de inclusão. Na polimiosite eosinofílica podem ocorrer lesões no tecido celular subcutâneo semelhantes à celulite e também urticária e angioedema. Na miosite orbital que pode estar associada à miocardite de células gigantes, a alteração característica é o edema periorbital (Dourmishev et al., 2002).

A DM é considerada uma doença do tecido conjuntivo de etiologia desconhecida, apresentando sinais clínicos e laboratoriais de miopatia inflamatória em músculos extensores proximais, poiquiloderma violácea em áreas fotoexpostas, principalmente em couro cabeludo, região periocular e áreas extensoras, além de telangectasias periungueais (Adams-Gandhi et al., 1996; Jorizzo, 2003). Em aproximadamente 10% dos pacientes, as manifestações cutâneas permanecem por muitos anos sem alterações clínicas ou enzimáticas dos músculos (Trüeb, 2001).

A classificação da DM/PM foi publicada no trabalho de Bohan e Peter em 1975, que divide a doença em PM clássica, DM clássica (hoje denominada DM primária idiopática), DM/PM juvenil, DM/PM associada à neoplasia e DM/PM associada a outra doença do tecido conjuntivo. Definiu também critérios de diagnósticos para doença que são os seguintes:

- (1) perda de força muscular simétrica e proximal com ou sem disfagia ou alteração da musculatura respiratória;
- (2) elevação das enzimas musculares séricas, especialmente da creatinoquinase (CK), mas também das transaminases, da desidrogenase láctica (DHL) e da aldolase;
- (3) eletroneuromiografia com a) unidades de potenciais motores polifásicos de pequena amplitude e curta duração, b) fibrilações, ondas pontiagudas positivas, aumento da irritabilidade após inserção da agulha e c) descargas espontâneas, bizarras e de alta frequência;
- (4) exame anatomopatológico de biópsia muscular com anormalidades como degeneração, regeneração, necrose, fagocitose e infiltrado mononuclear intersticial;

- (5) alterações cutâneas típicas da DM: heliotropo, pápulas de Gottron, eritema violáceo descamativo simétrico em ombros, joelhos, maléolos, ou dorso e tronco.

A doença é classificada como possível quando existem 2 dos 5 critérios acima, provável com 3 e definida com a presença de 4 critérios. Estes critérios auxiliam na definição de pacientes que realmente apresentam a doença e, também, validam resultados e conclusões de estudos realizados, com sensibilidade para o diagnóstico da doença, variando entre 74% a 100% (Kovacs, Kovacs, 1998; Mastaglia, Philips, 2002). Em 1996, Drake acrescentou a DM amiopática à classificação de Bohan e Peter (1975).

2.2. EPIDEMIOLOGIA

A DM é doença relativamente rara, descrita por vários especialistas como pediatras, generalistas, reumatologistas, neurologistas, dermatologistas, dentre outros (Drake et al., 1996; Trüeb, 2001; Jorizzo, 2002).

Tem incidência de 2 a 7 casos novos por milhão de habitantes por ano (Jorizzo, 2003; Callen, 2004) e prevalência de 10 a 60 casos por milhão de habitantes/ano dependendo da população estudada (Kovacs, Kovacs, 1998). Apresenta dois picos de maior incidência: um na infância entre 5 a 14 anos (Koler, Montemarano, 2001) e outro no adulto, entre 45 a 65 anos (Adams-Gandhi, et al., 1996; Pellissier et al., 2002). A idade do diagnóstico da doença como um todo é, em

média, 40 anos e, quando associada à malignidade, 55 anos. Na DM juvenil a incidência é de 1 a 3,2 casos novos por milhão de crianças por ano (Kovacs, Kovacs, 1998; Koler, Montemarano, 2001). A DM é excepcionalmente encontrada no recém nascido (Kovacs, Kovacs, 1998; Pellissier et al., 2002). Segundo Mastaglia e Philips (2002), na DM a incidência aumenta com a idade.

A DM amiopática ocorre em cerca de 10% dos casos da doença e é significativamente mais comum em adultos (Drake et al., 1996).

A DM/PM associada à doença do conjuntivo aparece com maior frequência em mulheres jovens e em indivíduos afro-americanos. (Kovacs, Kovacs, 1998).

Vários trabalhos demonstram porcentagem maior de casos de DM em mulheres do que em homens, na proporção de 2:1 (F: M) com aumento dessas proporções em DM/PM associada à doença do conjuntivo de 9:1 (F:M) (Trüeb, 2001; Pellissier et al., 2002; Callen, 2004). Já na DM/PM associada a malignidade e na DM juvenil esta relação é a mesma (Jorizzo, 2003).

As lesões cutâneas nas miosites inflamatórias ocorrem em 30 a 40% dos pacientes adultos e em 95% das crianças (Kovacs, Kovacs, 1998). Estes números são estimados, pois a incidência e prevalência da DM são de difícil acesso devido à raridade da doença e dificuldade em se aplicarem os critérios diagnósticos corretamente.

2.3. ETIOLOGIA

A etiologia da DM é relacionada a auto-imunidade, os fatores genéticos associados aos antígenos de histocompatibilidade foram demonstrados como

associados à DM, tais como: HLA-B8, HLA-B14, HLA-DR3, HLA-DRw52 e HLA-DQA1. A DM induzida por drogas foi associada a HLA-B18, HLA-B35 e HLA-DR4 (Adams-Gandhi et al., 1996). A DM juvenil é classicamente associada a HLA-B8 (Shamim et al., 2000; Jorizzo, 2003), HLA-DR3 e, mais recentemente, também ao HLA-DQA1*0501 (Pellisier et al., 2002). Pacientes apresentando anticorpos anti-Jo-1 na circulação têm mais frequentemente a associação com HLA DR53 e pacientes apresentando anticorpos anti Mi2 com HLA DR7 e DRw53. Adultos com síndrome “overlap” estão relacionados a HLA B14, B40 (Jorizzo, 2003), B7 e DRB1*0101 (Shamim et al., 2000). Hoje a associação da doença com HLA é tão importante que Medsger e Oddis (1995), propõem subclassificação da DM, dividindo-a entre os dois maiores subgrupos imunogenético: indivíduos com HLA DRw52 (miosite mais grave e pior prognóstico) e indivíduos com HLA DRw53 (miosite menos grave e com melhor prognóstico). A DM familiar é considerada rara e foram descritos alguns casos, principalmente, de DM juvenil (Davies et al., 2001).

Fatores virais são tidos como causas precipitantes da DM, tais como vírus influenza A, vírus da hepatite B, Cocksackie e Picornavírus, havendo relatos de associação com protozoários como o *Toxoplasma gondii* (Kovacs, Kovacs, 1998). Algumas evidências da etiologia viral incluem a variação sazonal da doença, provavelmente devido ao envolvimento de infecções intercorrentes, a exposição à radiação ultravioleta e fatores virais iniciando ou reativando a doença (Mastaglia, Philips, 2002). Outras evidências são: o Picornavírus como substrato para aminoacil-tRNA sintetase, a *Escherichia coli*, as proteínas musculares e as proteínas da cápside do Picornavírus, induzindo miosite em ratos, e todas elas tendo homologia nas seqüências de aminoácidos com Jo-1. A miosite pode ocorrer também em pacientes

após infecção por Echovírus, Coxsachie vírus tipo 9, HIV e HTLV (Cherin et al., 1995; Jorizzo, 2003). Apesar de todas as citações acima, estudo realizado por Pachman et al. (1995) não conseguiu demonstrar presença de RNA viral ou DNA bacteriano em músculos de 20 crianças com DM recente, ativa e sem tratamento.

As lesões cutâneas da DM são provavelmente agravadas pelo sol. Observações clínicas sugerem que não apenas as lesões cutâneas, mas também as alterações musculares podem piorar após exposição solar (Okada et al., 2003). Entretanto, foto testes não reproduzem lesões cutâneas e o espectro de luz que causa as manifestações clínicas ainda é desconhecido (Callen, 2000). Segundo Hengstman et al. (2000), uma das prováveis causas da DM é a radiação ultravioleta B.

Finalmente, algumas drogas são consideradas precipitantes da doença como a D-penicilamina, hidroxiuréia, antiinflamatórios não hormonais e drogas anti-lipídicas (Jorizzo, 2003). Há suspeita de associação da DM com implante de silicone (Haupt, Sontheimer, 1994; Hanke et al., 1996). Além das drogas, algumas neoplasias também são descritas como desencadeadoras da doença (Jorizzo, 2003).

Acredita-se que a DM resulte de processo mediado por alterações imunológicas desencadeadas por outros fatores como malignidade, drogas e agentes infecciosos, em indivíduos geneticamente predispostos (Shamim et al., 2000). Presença de outras doenças auto-imunes associadas a DM como a dermatite herpetiforme, vitiligo, lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite de Hashimoto, diabetes melito tipo I, doença de Graves, cirrose biliar primária e miastenia gravis demonstram a essência da origem auto-imune da doença (Jorizzo, 2003).

2.4. PATOGENIA

A DM envolve microvasculopatia mediada por complemento, apresentando na junção dermoepidérmica e vasos da derme aumento do depósito de complexos de ataque às membranas C5b-9. Esses complexos de ataque às membranas são encontrados em vasculopatia muscular tanto na DM do adulto como na DM juvenil. Nestes casos, as doenças têm um tempo de duração menor. Na DM juvenil, ocorre processo inflamatório e trombose nos vasos com maior intensidade em relação a DM do adulto, sendo a isquemia a maior causa da lesão muscular (Targoff, 1993; Kovacs, Kovacs, 1998).

Na DM, o mecanismo humoral é a base da microangiopatia intramuscular com presença de células CD4 positivas, células B ao redor dos vasos, depósitos de imunoglobulinas e complemento na microvasculatura, diferindo da polimiosite onde há atividade de células T citotóxicas CD8 positivas contra auto-antígeno muscular específico não identificado (Trüeb, 2001). Fatores associados à imunidade humoral são importantes na patogênese das miosites inflamatórias idiopáticas, como os auto-anticorpos dirigidos contra mioglobinas e miosinas da musculatura esquelética (Kovacs, Kovacs, 1998), além de anticorpos miosite-específicos contra tRNA sintetase, não sintetase, antígenos citoplasmáticos e antígenos nucleares. Existe, então, um ataque aos vasos de músculos, pele e, eventualmente, de outros órgãos como pulmão e tubo digestivo. Complexos C5b-9 são observados nas paredes das arteríolas intramusculares e são os causadores dos micro-trombos com infartos à distância. Tais observações sugerem que as anormalidades na microvasculatura muscular são realmente mediadas por complemento e que a via do complemento é

ativada por anticorpos patogênicos, dirigidos contra antígenos vasculares ou contra depósitos de imunocomplexos circulantes. Sendo assim, as alterações capilares precedem a outras alterações das fibras musculares, estando o endotélio capilar no centro inicial da resposta auto-imune. Existe, ainda, ativação das células endoteliais pelas citocinas pró-inflamatórias que transformam o potencial anti-trombótico em pró-trombótico (Pellissier et al., 2002).

A imunidade celular através da apoptose tem sido evidenciada devido a achados histológicos de linfócitos CD8 na pele e músculos, miosite experimental em ratos causada por linfócitos, aumento da expressão de Ki-67 e p53 nos queratinócitos após irradiação por UVB, aumento da expressão de CD40 nas células musculares, diminuição de linfócitos CD 54 positivos circulantes e presença de Fas ligantes nas células T e Fas receptoras nas células musculares (Kovacs, Kovacs, 1998; Jorizzo, 2003).

O infiltrado inflamatório nos músculos de pacientes na fase ativa da doença apresenta pequena quantidade de citocinas derivadas de células T, com predomínio de monocinas, como interleucina 1 alfa (IL-1), IL-1 beta e fator de necrose tumoral alfa. A IL-1 alfa presente nas células endoteliais dos capilares indica a lesão vascular primária como patogênese da doença (Englund et al., 2002). Nyberg et al. (2000) avaliaram 11 pacientes com DM e PM crônica e inativa demonstrando à imunohistoquímica de músculos, forte expressão de IL-1 alfa nos capilares e de MHC da classe I nas fibras musculares destes pacientes. A ativação de células endoteliais se mostra pela presença de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e a molécula de adesão de células vasculares 1 (VCAM-1) (Englund et al., 2002; Pellissier et al., 2002). Há uma relação entre decréscimo da função muscular com aumento da expressão de IL-1 alfa e moléculas de adesão nas células endoteliais

e, também, uma relação entre decréscimo de função muscular com aumento da expressão de MHC-1 nas fibras musculares (Englund et al., 2002).

Muitos estudos sugerem que a radiação ultravioleta induziria apoptose e translocação de auto-antígenos com formação de bolhas nas membranas plasmáticas e exposição destes corpos apoptóticos ao sistema imune, causando respostas mediadas por células T e anticorpos. O mediador de tal processo é o fator de necrose tumoral (TNF alfa) (Werth et al., 2002).

2.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

2.5.1. DERMATOMIOSITE PRIMARIA IDIOPÁTICA (DMPI)

As lesões cutâneas da DM precedem à fraqueza muscular característica da doença em 56% dos casos; a fraqueza muscular precede às lesões cutâneas em 16% dos casos e os dois sinais aparecem simultaneamente em 28% dos pacientes (Adams-Gandhi et al., 1996; Jorizzo, 2003).

As lesões cutâneas distinguem clinicamente a DM da PM e podem ser divididas em patognomônicas, características e compatíveis (Trüeb, 2001). A lesão cutânea clássica é uma mácula eritemato-violácea com distribuição simétrica. Esta lesão pode se tornar poiquilodérmica e endurecida devido a depósito secundário de mucina. As lesões cutâneas patognomônicas ocorrem em aproximadamente 70% dos casos e são a pápula de Gottron, que é pápula violácea sobre as articulações interfalangeanas ou metacarpofalangeanas, cotovelos ou joelhos, e o sinal de Gottron que consiste em eritema violáceo sobre mácula ou placa atrófica nas mesmas

distribuições acima citadas (Koler, Montemarano, 2001; Trüeb, 2001). Lesões cutâneas características incluem as telangectasias periungueais e distrofias cuticulares (Trüeb, 2001; Jorizzo, 2003), rush ou mácula eritemato-vinhosa, edematosa em região periorbital, conhecida como heliotropo devido à semelhança entre a coloração violácea da lesão e a flor heliotropo (Jorizzo, 2003), e máculas eritemato-poiquilodérmicas distribuídas nos ombros, braços, "V" do decote ou costas, denominadas sinal do xale. O heliotropo ocorre em 30 a 60% dos pacientes, podendo envolver apenas a região de pálpebras superiores e, em afro-americanos, pode apresentar-se apenas como edema periorbitário (Kovacs, Kovacs, 1998; Koler, Montemarano, 2001). O eritema periungueal, também denominado sinal de Keinig segundo Pellissier et al. (2002), e as telangectasias periungueais não são específicas da DM, podendo ocorrer em outras doenças do tecido conjuntivo. O fator diagnóstico mais importante na erupção cutânea é a poiquilodermia, sendo esta caracterizada por coloração violácea (Jorizzo, 2003). Lesões compatíveis incluem a poiquilodermia vascular atrofante, que é a associação de eritema violáceo circunscrito com telangectasias, hipo/hiperpigmentação e atrofia superficial, ocorrendo mais freqüentemente em áreas foto expostas, também chamada de poiquilodermatomiosite, e a calcinose (Trüeb, 2001).

Eritema em áreas de exposição solar ocorre em um terço dos pacientes e foto-sensibilidade pode estar associada a ele (Caro, 1989; Kovacs, Kovacs, 1998). O envolvimento do couro cabeludo é relativamente freqüente e ocorre em 82% dos pacientes segundo Dourmishev et al. (2002), podendo ser confundido com dermatite seborréica e psoríase e, em alguns casos, a alopecia pode ser constatada (Drake et al., 1996; Trüeb, 2001; Callen, 2004). Outras associações com alterações cutâneas

descritas incluem as “mãos de mecânico” (caracterizadas por descamação, fissuras, ceratose e hiperpigmentação simétrica e não pruriginosa nas mãos, lesão esta que pode estar relacionada a anticorpo anti-Jo-1 positivo e síndrome anti-sintetase) (Watanabe et al., 2000; Trüeb, 2001), tumescência facial, ictiose adquirida, vasculite, paniculite, perfuração de septo nasal, eritrodermia, líquen plano, doença de Degos, formações de vésico-bolhas (Kovacs, Kovacs, 1998), erupção pustulosa de cotovelos e joelhos, telangectasias gengivais (Jorizzo, 2003), eritema centrífugo flagelado (que são lesões raras com eritema linear semelhante a listras de zebra) (Nousari et al., 1999), dermatite herpetiforme, penfigóide bolhoso (Dourmishev, 2002) e urticária (Callen, 2000).

Associação incomum inclui a variante Wong da DM que representa hiperkeratose folicular simulando pitíriase rubra pilar. Esta apresenta ao exame anatomopatológico destruição folicular e miosite de músculos eretores do pêlo (Lupton et al., 2000; Dourmishev et al., 2002). A malacoplaquia, a mucinose papular (Kovacs, Kovacs, 1998), além de outras formas de mucinoses (Del Pozo et al., 2001), a lipodistrofia, a esclerodermia cutânea localizada (Park, Woo Lee, 2002) e o envolvimento vulvar ou escrotal (Koler, Montemarano, 2001) também são considerados raros. Prurido é sintoma comum (Kovacs, Kovacs, 1998; Trüeb, 2001; Dourmishev et al., 2002). O envolvimento da pele, muitas vezes, melhora com o tratamento, porém não reflete a severidade ou associação com miopatia, podendo até progredir enquanto as lesões musculares já estiverem sendo aliviadas (Kovacs, Kovacs, 1998; Jorizzo, 2003).

O envolvimento muscular inclui perda de força proximal, principalmente tríceps e quadríceps (Jorizzo, 2003), ocorrendo de forma simétrica e acentuando-se

progressivamente em semanas a meses. Geralmente a miopatia tem caráter subagudo, podendo ocorrer a forma aguda em alguns casos. O paciente se queixa de dificuldade para pentear cabelos e/ou subir escadas. Disfagia, disfonia e fadiga são sintomas comuns secundários ao envolvimento dos músculos faríngeo e flexor da nuca (Kovacs, Kovacs, 1998; Koler, Montemarano, 2001). Mialgias ocorrem em mais da metade dos pacientes, principalmente nas fases agudas da doença; palpitações e atrofias musculares são mais comuns na PM. A minoria dos pacientes relata artralgia e as alterações articulares são geralmente não erosivas, não deformantes e sem sinovite (Kovacs, Kovacs, 1998; Jorizzo, 2003).

Os reflexos tendíneos não se modificam e a atrofia muscular e lordose podem ocorrer nas fases tardias da doença. Musculatura facial e bulbar são geralmente poupadas (Pellissier et al., 2002), estando acometidas quando há associação da DM com neoplasia ou miastenia (Adams-Gandhi et al., 1996). Disfagia pode ser sinal de mau prognóstico com curso rápido e progressivo da doença, segundo Trüeb (2001), e pode estar associada a pneumopatia intersticial segundo Callen (2000), sendo sempre necessária a pesquisa de esclerodermia associada ao quadro (Jorizzo, 2003). A disfagia ocorre em 15 a 50% dos pacientes e é considerada proximal quando há envolvimento dos músculos estriados da faringe ou da musculatura do esôfago proximal. Disfagia distal ocorre quando há envolvimento de músculos não estriados, sendo mais comum em síndromes “overlaps” (Callen, 2000).

Manifestações do sistema respiratório podem ser complicações diretas de doença muscular como aspiração e hipoventilação (Callen, 2000). Apresentam-se, ainda, como doença pulmonar intersticial (bronquiolite obliterante, pneumonite intersticial, lesão alveolar difusa) (Dourmishev et al., 2002) e podem ser secundárias

ao tratamento (reações a drogas como a pneumonite por hipersensibilidade ao methotrexato e infecções oportunistas) (Callen, 2000; Aguiar et al., 2002). Existe a possibilidade de associação com neoplasias, derrames pleurais, hipertensão pulmonar, pneumotórax espontâneo, proteinose alveolar pulmonar (Kovacs, Kovacs, 1998) e fibrose (Adams-Gandhi et al., 1996). Alterações pulmonares ocorrem em 15 a 30% dos casos e são consideradas fatores de mau prognóstico (Callen, 2000; Jorizzo, 2003). A doença pulmonar intersticial é uma das complicações mais graves da DM e, segundo estudo realizado por Ihn et al. (2002), demonstrou-se que o nível aumentado de proteína D do surfactante (SP-D) na corrente sanguínea pode servir como marcador da doença. Ela ocorre principalmente em pacientes com positividade dos anticorpos anti-sintetases, entre 40 e 60% dos casos de DM (Kovacs, Kovacs, 1998).

No aparelho cardiovascular, podem ocorrer anormalidades da condução cardíaca, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, pericardite, derrame, tamponamento pericárdico (Kovacs, Kovacs, 1998; Aguiar et al., 2002), miocardite e endomiocardiofibrose (Adams-Gandhi et al., 1996). Segundo Jorizzo (2003), manifestações cardíacas não são comuns na DM, mas Dourmishev (2002) relata alterações no eletrocardiograma em 40% dos casos, enquanto Callen (2000) descreve envolvimento cardíaco em 50% dos pacientes, porém apenas pequena proporção dos doentes apresentando sinais clínicos e considera também a alteração cardíaca com fator de mau prognóstico.

No sistema gastrointestinal são comuns o refluxo esofágico, disfagia, dismotilidade esofágica, alterações no peristaltismo e incontinência retal (Kovacs, Kovacs, 1998), podendo ainda ocorrer perfuração, hemorragia, pseudoobstrução, pneumatose cística intestinal e doença celíaca (Marie et al., 2001b).

Manifestações oculares incluem edema conjuntival, nistagmo, alterações nos músculos extra-oculares, irite, episclerite, conjuntivite, uveíte, glaucoma, atrofia do nervo óptico e pseudopolipose conjuntival. Associação com retinopatia é rara e pode ser vista em DM juvenil devido à vasculite (Backhouse et al., 1998; Kovacs, Kovacs, 1998; Aguiar et al., 2002).

Os pacientes com DM apresentam alguns fatores que os predispõem a um maior risco de infecções. Eles incluem envolvimento esofágico, miosite de musculatura torácica, calcinose cutânea e uso de agentes imunossupressores. As infecções podem ser causadas por agentes bacterianos, virais e fúngicos, proporcionando grande porcentagem de óbitos (Juarez et al., 2003).

A avaliação laboratorial dos pacientes com DM em relação aos vários sistemas deve ser direcionada dependendo dos sintomas e pode incluir exames como radiografia contrastada de esôfago, estômago e duodeno, estudo da motilidade esofágica, radiografia de tórax, estudo da função pulmonar e eletrocardiograma, dentre outros.

2.5.2 DERMATOMIOSITE JUVENIL (DMJ)

Por definição, é a DM que ocorre em indivíduos com menos de 18 anos de idade, sendo a forma mais comum de miopatia inflamatória nessa faixa etária (Huber et al., 2001; Jäger et al., 2002; Pachman, 2002). A forma juvenil da doença difere da forma adulta devido a fatores clínicos e, também, histopatológicos.

As manifestações cutâneas são semelhantes, porém na DM juvenil há um aumento da incidência de calcinose cutânea variando entre 30 e 70% nas crianças, dependendo da duração e atividade da doença, e menos de 10% nos adultos (Kovacs,

Kovacs, 1998; Koler, Montemarano, 2001; Callen, 2004). A calcinose pode estar associada à resistência a corticóides e, além da calcinose cutânea, é possível ocorrer acúmulo de cálcio em fáscias e músculos com fistulização para a pele. Ela ocorre principalmente em áreas de trauma e é relatada como nódulos amarelos e firmes localizados principalmente sobre proeminências ósseas (Jorizzo, 2003).

Vasculites sistêmicas são muito mais freqüentes, ocorrendo inflamação e necrose muscular com conseqüentes calcificações, além de outras alterações secundárias à isquemia (Drake et al., 1996; Trüeb, 2001; Pachman, 2002; Jorizzo, 2003). Vasculites cerebrais podem levar a quadros de encefalopatia isquêmica por hipoperfusão (Ramanan et al., 2001).

Podem existir, também, hipertricose e lipoatrofia, sendo estas incomuns no adulto (Kovacs, Kovacs, 1998), além de relatos de maior porcentagem de telangectasias gengivais em DM Juvenil (Ghali et al., 1999). Febre e artrite simétrica de grandes e pequenas articulações são sintomas freqüentes, ocorrendo até contraturas devido a processo inflamatório persistente no local afetado (Kovacs, Kovacs, 1998).

Manifestações gastrointestinais incluem má absorção, alteração na motilidade esofágica, infarto, úlcera, perfuração, hemorragias intestinais (Kovacs, Kovacs, 1998) e colestase (Russo et al., 2001).

Alterações no eletrocardiograma são vistas em metade dos pacientes e insuficiência ventilatória subclínica na maioria dos casos. No tocante a alterações neurológicas, pode surgir o sinal de Gower (perda de força nos músculos do tronco que forçam as crianças a usarem os braços para se colocarem na posição de pronação) e reflexos do tronco poderão mostrar-se débeis. (Kovacs, Kovacs, 1998).

A relação entre DM juvenil e malignidade é pequena (Dourmishev et al., 2002). Não se sabe exatamente qual a prevalência de DM amiopática em paciente pediátricos, nestes casos é necessária dosagem das enzimas musculares com frequência e, se alteradas, realiza-se RNM com posterior biópsia de músculo afetado. Se a RNM se mostrar normal, deve-se avaliar o paciente clinicamente e com mensuração das enzimas a cada três meses para que haja diagnóstico precoce com tratamento rápido e eficaz, evitando, assim, a calcinose e outras complicações (Plamondon, Dent, 2000).

2.5.3. DERMATOMIOSITE AMIOPÁTICA (DMA)

Constitui entidade recentemente descrita, também denominada dermatomiosite sem miosite, termo usado para descrever caso com lesões cutâneas típicas e patognomônicas, porém sem sintomas ou alterações laboratoriais que evidenciem envolvimento dos músculos. É condição encontrada entre 2 e 11% dos casos totais de DM, segundo Koler e Montemarano (2001). A DMA afeta qualquer faixa etária, entretanto é mais freqüente em adultos e tem maior incidência em mulheres (Trüeb, 2001). Esta entidade ainda é controversa, sendo considerada como DM improvável se usado o critério de Bohan e Peter (1975).

Os pacientes podem relatar letargia, fadiga, prurido, foto-sensibilidade e artralgias. Alguns não apresentam alterações clínicas nem laboratoriais, outros apresentam alterações clínicas sem comprometimento de exames laboratoriais e outros, ainda, podem apresentar alterações laboratoriais sutis sem sintomas clínicos (Kovacs, Kovacs, 1998). Manifestações sistêmicas são incomuns, porém a DMA pode ser complicada por pneumonite intersticial e pneumomediastino, sendo possível

a associação com neoplasias (Dourmishev et al., 2002). A incidência de neoplasia associada a DMA parece ser a mesma da DMPI segundo Jorizzo (2002).

Mais de um terço dos pacientes com DMPI tem como quadro inicial a lesão cutânea (Jorizzo, 2002). As alterações da pele podem preceder, em anos, às alterações sistêmicas da doença e, se existir a suspeita delas, introduz-se o tratamento com corticóides, impedindo, muitas vezes, a miosite subsequente (Kovacs, Kovacs, 1998). Quando as lesões cutâneas precedem à miosite o intervalo para aparecimento de quadro muscular é, em média, de 3 a 6 meses, porém pode demorar até 4 anos (Trüeb, 2001). Acompanhamento do paciente por longo período de tempo, no mínimo de 2 anos, é necessário para confirmar o diagnóstico. Entretanto, após 6 meses do início dos sintomas sem quadro muscular, já podemos fazer o diagnóstico provisório de DMA (Trüeb, 2001; Jorizzo, 2002).

Os exames necessários para avaliação incluem os níveis laboratoriais das enzimas musculares, a eletroneuromiografia e a biópsia muscular. Estes exames, muitas vezes, apresentam algum tipo de alteração, mas sem correlação clínica com a doença (Kovacs, Kovacs, 1998). Há casos com os exames acima relacionados normais, que apresentam alterações em imagens musculares na ressonância nuclear magnética e na espectroscopia por ressonância nuclear magnética, exames estes utilizados para diagnóstico de lesões musculares mínimas, casos considerados hoje como DM hipomiopática (Dourmishev et al., 2002). A ultrassonografia de músculos pode demonstrar hiperecogenicidade e a RNM revelar aumento de sinais na sequência T2 em pacientes com biópsia muscular prévia normal, além de sinais inflamatórios em musculatura para-espinal lombar (Stonecipher et al., 1994). No caso da DMA, geralmente o diagnóstico repousa sobre aspectos clínicos característicos, histologia cutânea e eventualmente, capilaroscopia (Cherin et al., 1995).

2.5.4. DERMATOMIOSITE ASSOCIADA À DOENÇA DO TECIDO CONJUNTIVO (DMDC)

A associação de DM com outras doenças do tecido conjuntivo (síndrome “overlap”), está em torno de 11 e 40% dos casos de DM, dependendo do trabalho pesquisado. É alteração muito mais freqüente em mulheres, com variação em torno de 9 casos femininos para um masculino segundo Kovacs e Kovacs (1998), e 3 casos femininos para 1 caso masculino, segundo Dourmishev et al. (2002).

Queixas como mialgias e fraqueza muscular são comuns na maioria das doenças do tecido conjuntivo e não devem ser confundidas com a miopatia inflamatória da DM/PM. Para que se faça este diagnóstico, são necessários os exames com alterações características de miosite (Kovacs, Kovacs, 1998).

As doenças do tecido conjuntivo que podem associar-se à DM são a doença mista, a esclerodermia, o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatóide, a síndrome de Sjögren e a poliarterite nodosa. Os pacientes que estiverem nesta categoria devem preencher critérios diagnósticos para as duas doenças separadamente (Bohan, Peter, 1975; Kovacs, Kovacs, 1998). A grande maioria dos pacientes que apresentam síndrome “overlap” tem esclerodermia sobre DM (Trüeb, 2001).

O exame anatomopatológico de biópsia muscular de pacientes com síndrome overlap é indistinguível do mesmo exame de pacientes com PM/DM, mas poderão ser notadas mínimas alterações como o aumento do tecido conjuntivo intersticial, agrupamento focal de linfócitos, formações de microcistos, degenerações sarcoplasmáticas e atrofia perifascicular (Kovacs, Kovacs, 1998).

Pacientes com PM/DM têm como sintomas principais mialgias e déficit de força muscular. Todavia casos com associação de outras doenças do tecido conjuntivo

apresentam artrite, fenômeno de Raynaud, esclerodactilia, síndrome sicca e, apenas posteriormente, desenvolvem os sintomas de miosite. Estes pacientes são mais propensos a apresentar positividade de anticorpos não associados a miosite como fator reumatóide, FAN (três quartos dos pacientes com títulos superiores a 1:640), anticorpo DNA dupla hélice, anticorpo Scl-70 ou anticorpo contra antígeno nuclear (sendo a maioria com anticorpo RNP e a minoria com anticorpo SS-A ou SS-B) (Kovacs, Kovacs, 1998). Vários auto-anticorpos como os complexos de proteínas anti-nucleares (anti-PM-Scl), anti-UIRNP, anti-U2RNP e anti-Ku são descritos associados à síndrome (Dourmishev et al., 2002).

Na doença mista do tecido conjuntivo, a miosite geralmente é leve, porém sintomas mais graves podem ocorrer. Estudos realizados mostraram que pacientes portadores da síndrome “overlap” respondem melhor ao tratamento com corticóides do que pacientes com miosite inflamatória clássica (Koler, Montemarano, 2001). Uma forma separada de DMDC é a escleromiosite, associação entre DM e esclerose sistêmica com curso crônico, relativamente benigno e presença de anticorpos anti-PM-Scl. Todos estes pacientes apresentam HLA-DQAI*050I e 94% deles HLA-DRBI*030I (Dourmishev et al., 2002).

2.5.5. DERMATOMIOSITE ASSOCIADA À NEOPLASIA (DMN)

Os sintomas, sinais clínicos e exames histopatológicos desta entidade não a diferem dos da DMPI (Kovacs, Kovacs, 1998). Segundo Cherin et al. (1995) e García Vazquez et al. (1998), a doença, quando associada a neoplasias, pode ter início mais agudo com manifestações cutâneas mais precoces e intensas e, às vezes, a

presença de necrose. As alterações musculares podem ser retardadas, porém com gravidade rapidamente progressiva e resistência a corticóides.

Alguns autores consideram a DM associada à neoplasia entidade separada devido às diferentes manifestações clínicas, idade, frequência de auto-anticorpos e prognóstico da doença (Mastaglia, Philips, 2002). Esta associação varia entre menos de 10% e mais de 50% dos casos, dependendo do trabalho avaliado (Jorizzo, 2003). A relação com neoplasia é mais comum na DM (15%) que na PM (9%) (Airio et al., 1995; Trüeb, 2001; Callen, 2002b), sendo mais freqüente em adultos (Azulay et al., 2000). Apesar do risco de malignidade em idosos independender da presença de miosite, há grande chance de pacientes com DM/PM acima de 45 anos de idade apresentarem algum tipo de neoplasia (Kovacs, Kovacs, 1998; Leandro, Isenberg, 2001; Callen, 2002a), porém é muito mais freqüente em adultos acima dos 60 anos de idade (Callen, 2004).

A DMA parece ter risco aumentado para associação com carcinomas (Jorizzo, 2003) e a severidade da miopatia inflamatória não está associada à ocorrência de malignidade (Mastaglia, Philips, 2002). Dentre as neoplasias mais freqüentemente relacionadas à DM estão o câncer de ovário nas mulheres (Kovacs, Kovacs, 1998; Nakanishi et al., 1999; Yazici, Kagen, 2000; Hagman et al., 2001; Callen, 2002b) de estômago e linfoma nos homens (Kovacs, Kovacs, 1998), além de outros como mama e pulmão (Jorizzo, 2003), neoplasias esofágicas (Tanabe et al., 2001), pancreáticas, colo-retais, linfoma não Hodgkin (Mastaglia, Philips, 2002), câncer de testículo, próstata (Callen, 2000; Joseph et al., 2002), pênis (Lalla et al., 2001), melanoma, timoma, neoplasias uterinas, sarcoma de Kaposi, meningioma, leucemia, neoplasias renais e do trato genito-urinário (Adams-Gandhi et al., 1996; Mallon et al., 1999; Talanin et al., 1999; Federman et al., 2000; Rankin, Herman, 2002),

mieloma (Borgia et al., 2001) além de peculiaridades regionais como o carcinoma de nasofaringe em Singapura (Wei-han et al., 1996; Trüeb, 2001). Carcinomas são mais freqüentes que sarcomas e malignidades linfoproliferativas (Trüeb, 2001).

O diagnóstico da neoplasia pode anteceder a dermatomiosite (40%), ser subsequente a ela (34%) ou as duas doenças podem ser diagnosticadas simultaneamente (26%) (Adams-Gandhi et al., 1996; Kovacs, Kovacs, 1998; Mastaglia, Philips, 2002; Callen, 2000). A miosite pode melhorar com o tratamento da neoplasia (curso paraneoplásico) ou pode seguir curso próprio, independente do tratamento da malignidade (Callen, 2000).

Todo paciente suspeito deve ser devidamente investigado, mesmo que esta associação entre DM e neoplasia seja uma questão controversa por falta de estudos mais esclarecedores (Kovacs, Kovacs, 1998; Yazici, Kagen, 2000).

Alguns autores acreditam na possibilidade do uso de imunossupressores aumentar o risco de câncer. Entretanto, estudos realizados mostram que não existe aumento na prevalência de malignidade nestes pacientes (Leandro, Isenberg, 2001; Callen, 2002b). O mecanismo de associação entre a DM e o câncer ainda é desconhecido e, possivelmente, seja desencadeado por presença de fatores virais, servindo como carcinógenos e indutores de processos inflamatórios (Naschitz et al., 1999).

O risco de malignidade diminui com o passar dos anos após o diagnóstico, e a DM associada a neoplasias é menos responsiva ao uso de corticóides sistêmicos (Trüeb, 2001). O prognóstico da DM é, em parte, afetado pela associação com neoplasia, pois esta aumenta a mortalidade (Gallais et al., 1996) e a morbidade da doença (Basset-Seguin et al., 1990).

Os pacientes adultos com DM devem ser sempre avaliados para pesquisa de neoplasias, selecionando-se os exames a serem executados de acordo com o sexo e idade do paciente, repetindo-se os exames a cada novo sintoma ou anualmente nos primeiros 3 anos após o diagnóstico (Callen, 2000).

2.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em pacientes com suspeita de DM são importantes as avaliações da história clínica, exame físico e exames laboratoriais, além de eletroneuromiografia e biópsia muscular. Todas as enzimas musculares (AST, ALT, CK, DHL e aldolase) devem ser solicitadas, pois há casos onde apenas uma enzima encontra-se alterada (Kovacs, Kovacs, 1998), sendo mais freqüente o aumento da CK e aldolase (Jorizzo, 2003).

Os diagnósticos diferenciais da DM incluem doenças com alterações cutâneas como erupção polimorfa à luz, lúpus eritematoso sistêmico (LES), líquen plano, linfoma cutâneo (Jorizzo, 2003), dermatite de contato, dermatite seborréica, psoríase, dermatite atópica e rosácea (Callen, 2000). O rash do LES é mais avermelhado em contraste com o violáceo da DM e atinge mais áreas malares que periorbitais. As alterações cutâneas dos dedos no LES são interarticulares, diferentes das da DM que são as pápulas de Gottron logo acima das articulações e a miosite no LES não é tão severa como na DM (Kovacs, Kovacs, 1998).

Triquinose pode causar eritema, edema periorbital e mialgias; infecção por HIV pode mimetizar DM; a doença de Lyme (infecção por *Borrelia burgdorferi*) também pode ser confundida com ela (Trüeb, 2001).

Algumas drogas podem causar DM, tais como a penicilamina, antiinflamatórios não esteróides (ácido niflumico, diclofenaco e fenilbutazona), practolol, hidroxiuréia, provastatina (Kovacs, Kovacs, 1998), corticóides, álcool, zidovudina (Jorizzo, 2003), clofibrato, ipeca, antimaláricos (Trüeb, 2001), antimicrobianos, vacinas, drogas hipo-lipidêmicas (Dourmishev et al., 2002) e triptofano (Adams-Gandhi et al., 1996). Nestes casos, a DM inicia-se em poucos meses após a introdução do medicamento, exceto no tocante a penicilamina, quando pode ocorrer após 5 a 11 anos de tratamento. A doença sempre responde bem a corticóides e a remoção da droga causadora pode não causar a reversão dos sintomas. Existe descrição de alergia a cloreto de benzalcônio, encontrado como conservante de colírio, simulando o heliotropo da DM (Cox, 1994).

Outros diagnósticos podem ser semelhantes a DM como infecções e infestações (esquistossomose, tripanossomíase, toxoplasmose, stafilococcia) (Bohan, Peter, 1975), alterações endócrinas (hipotireoidismo, hipertireoidismo e doença de Cushing), doenças neurológicas (miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica e síndrome de Guillain-Barre), doenças metabólicas (hipocalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia) (Kovacs, Kovacs, 1998), além de miosite após infecção por influenza ou rubéola, pós-vacinação anti-rubéola, reticulohistiocitose multicêntrica, microêmbolo ateromatoso e tromboembolização por carcinomas com necrose muscular (Bohan, Peter, 1975).

2.7. EXAMES SUBSIDIÁRIOS

2.7.1. ENZIMAS MUSCULARES

Estas enzimas estão elevadas quando ocorre lesão nas células musculares, e são elas: creatinoquinase (CK), alaninoaminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST), dehidrogenase láctica (DHL) e aldolase. Segundo Bohan e Peter (1975), Caro (1989) e Adams-Gandhi et al. (1996), a enzima CK é a mais sensível para o diagnóstico de DM. A CK é encontrada em vários órgãos, sendo a CK-MM o subtipo mais específico da musculatura esquelética. A CK-MB, freqüentemente aumentada após dano na musculatura cardíaca, também pode estar aumentada em 20% dos pacientes quando existe lesão crônica e regeneração de músculos esqueléticos (Adams-Gandhi et al., 1996). A CK pode elevar-se após exercícios físicos ou qualquer tipo de trauma muscular e, sendo assim, ela não é considerada enzima específica para avaliação de miosite. Apesar disso, é a enzima mais freqüentemente usada para monitorização do curso clínico da doença, pois seus valores se alteram dependendo do grau de lesão muscular. Ela pode estar normal no início da doença ou após grandes atrofia musculares, permanecendo sem alteração em alguns pacientes durante todo o curso da DM (Kovacs, Kovacs, 1998; Mastaglia, Philips, 2002). Noventa e cinco por cento dos casos apresentam aumento dos níveis de CK em alguma fase da doença e, em casos de CK normal, a creatina urinária pode estar elevada. Outra proteína associada à lesão muscular é a mioglobina e sua presença na urina pode ser causa de insuficiência renal aguda (mioglobinúria) (Jorizzo, 2003).

A aldolase é uma enzima que participa da glicólise e o DHL converte lactato em piruvato. As aminotransferases ALT e AST não são sensíveis para a avaliação de

miosite ou para analisar resposta ao tratamento, mas seus níveis podem estar elevados em casos onde a CK se apresenta normal. A isoenzima anidrase carbônica III é encontrada nos músculos esqueléticos e não existe no miocárdio, sendo mais específica para avaliação de miosite que o DHL e as transaminases, porém o seu uso não é amplamente difundido (Kovacs, Kovacs, 1998).

Segundo Bohan e Peter (1975), a elevação das enzimas sarcoplasmáticas (CK, aldolase, transaminases e DHL) são importantes tanto para diagnóstico como para acompanhamento da atividade da DM. Doenças neurônio-motores, distrofia muscular de Duchenne e outras distrofias, desordens metabólicas, endocrinopatias, toxinas e infecções podem associa-se ao aumento dessas enzimas.

2.7.2. AUTO-ANTICORPOS

Testes sorológicos são comumente solicitados, porém sua aplicação clínica ainda é controversa, mas em alguns casos pode ser solicitado para avaliar prognóstico da doença.

A produção de auto-anticorpos é desencadeada por antígenos e influenciada pelos genes HLA. Entretanto é necessário um fator iniciador, possivelmente uma infecção viral (Targoff, 1993). A causa da produção de auto-anticorpos continua desconhecida e sabe-se que a clivagem de antígenos durante a apoptose celular, principalmente por proteases apoptóticas como a granzima B, produz fragmentos únicos de antígenos com potencial para a formação deles (Targoff, 2000).

Os auto-anticorpos para DM/PM podem ser classificados em específicos e não específicos para miosite. Dentre os não específicos, o FAN está positivo na maioria dos pacientes (Drake et al., 1996; Kovacs, Kovacs, 1998). Segundo Jorizzo (2002), a

incidência de positividade do FAN se aproxima de 95% em pacientes com DM, porém, com baixos títulos e, nos casos de DM associada a outras doenças do tecido conjuntivo, estes títulos geralmente são mais altos ($>1:160$) (Kovacs, Kovacs, 1998). Segundo Bohan e Peter (1975), este exame é caracteristicamente negativo na DM, exceto quando associada à síndrome “overlap”, isto ocorreu porque em 1975 o FAN era realizado através de técnica com fígado de camundongo e, mais recentemente, a técnica com células Hep-2, que apresenta maior sensibilidade, tem sido utilizada.

Anticorpos anti-RNP, anti-PM-Scl e anti-Ku estão associados à miosite nas síndromes “overlap”. O anti-RNP está presente na doença mista do tecido conjuntivo e no LES quando relacionados à DM/PM. O anticorpo anti-PM-Scl apresenta-se positivo quando a esclerodermia está associada com DM/PM. Nestes casos, a esclerodermia geralmente está limitada à face e mãos, apresentando também fenômeno de Raynaud, artrite não erosiva e não deformante, envolvimento esofágico e pulmonar com fator reumatóide positivo. Anticorpos anti-Ku podem acompanhar síndromes “overlap” com miosite associada à esclerodermia ou LES (Drake et al., 1996; Kovacs, Kovacs, 1998).

Anticorpos miosite específicos (MSAs) são encontrados em aproximadamente um terço dos casos de DM/PM segundo Kovacs e Kovacs (1998), ocorrendo, com maior frequência, nos casos não associados à malignidade. Estes anticorpos são direcionados a certas proteínas citoplasmáticas e a RNAs envolvidos no processo de síntese protéica. É raro uma pessoa expressar mais que um tipo de MSA (Targoff, 1993) e os mesmos geralmente precedem ao aparecimento da miosite, podendo se correlacionar com atividade da doença e, geralmente, desaparecendo após a remissão (Kovacs, Kovacs, 1998). Há quatro grupos principais de MSAs:

- 1) o primeiro grupo se constitui de anticorpos contra RNAt e são chamados anti-sintetases, sendo eles: anti-Jo-I ou anti-histidil-tRNA synthetase, anti-Pl-7 ou anti-treonil-tRNA sintetase, anti-Pl-I2 ou anti-alanil-tRNA-sintetase, anti-OJ ou anti-isoleucil-tRNA sintetase, anti-EJ ou anti-glicil-tRNA sintetase e, mais recentemente, anti-KS ou anti-asparaginil-tRNA-sintetase, sendo este último originalmente encontrado em pacientes com doença intersticial pulmonar segundo Targoff (2000).
- 2) O segundo grupo apresenta anticorpos contra proteínas da partícula de reconhecimento de sinais, as quais são moléculas que sintetizam proteínas do retículo endoplasmático (anticorpos anti-SRP) e são anticorpos considerados específicos para PM (Kovacs, Kovacs, 1998), ocorrendo em porcentagem pequena de pacientes e caracterizando doença mais grave (Targoff, 1993).
- 3) O terceiro grupo é formado por anticorpos direcionados contra um complexo de proteínas nucleares chamado Mi-2, altamente específicos para DM, porém, pouco sensíveis, ocorrendo em aproximadamente 25% dos pacientes segundo Callen (2000), ocasionalmente apresentando-se em DM juvenil e, raramente, em pacientes com DM associada à malignidade (Hausmanowa-Petrusewicz, 1997). É exame considerado pouco sensível devido à pequena quantidade de pacientes que apresentam o anti-Mi-2 positivo e, como agravante, tem sido de valor clínico questionável (Drake et al., 1996).
- 4) Ainda há um quarto grupo menos comum formado por anticorpos sem associação clara com doenças (Dourmishev, 2002).

Pacientes com PM/DM associada à artrite simétrica não erosiva, pneumopatia intersticial, fenômeno de Raynaud, “mãos de mecânico”, febre de origem indeterminada e anticorpos anti-sintetases na corrente sanguínea são considerados portadores da síndrome anti-sintetase. Estes pacientes apresentam miosite aguda e grave, principalmente na primavera, com freqüente associação com HLA-DR3, HLA-DRw52, e HLA-DQAr*050I (Dourmishev, 2002). Anticorpos anti-Jo-1 são preditivos de doença intersticial pulmonar, porém raramente são vistos na DM, sendo mais freqüentes na PM (Drake et al., 1996; Callen, 2000). Todos os anticorpos anti-sintetases descritos têm geralmente as associações clínicas similares, incluindo a já bem conhecida e estabelecida associação de miosite com doença pulmonar intersticial (Targoff, 2000).

Na DM juvenil, os títulos de FAN acima de 1:160 ocorrem na minoria dos casos e não se correlacionam com atividade da doença. Geralmente, seus títulos voltam ao normal após o tratamento e estão relacionados à presença de imunocomplexos. Há um auto-anticorpo descoberto recentemente chamado anti-MJ que foi associado a DM juvenil. Na DM amiopática não há aumento na prevalência de anticorpos específicos ou não específicos (Targoff, 2000).

Os testes para auto-anticorpos devem ser solicitados de acordo com a clínica do doente, por exemplo, quando há a suspeita da síndrome “overlap”, solicita-se FAN e antígenos extraídos do núcleo (SS-A, SS-B, RNP, Sm). Os anticorpos miosite-específicos trazem informações adicionais sobre classificação e prognóstico da doença (Callen, 2000).

2.7.3. ELETRONEUROMIOGRAFIA (ENMG)

Exame importante para diferenciação de processos de origem neural ou muscular. Em músculos comprometidos pela DM há formação de unidades motoras polifásicas de pequena amplitude, potenciais polifásicos de curta duração, descargas repetitivas e bizarras de alta frequência, além de fibrilações musculares, ondas positivas pontiagudas e aumento da atividade elétrica após agulha de inserção (Kovacs, Kovacs, 1998).

Alguns pacientes com DM apresentam alterações compatíveis com neuropatia à ENMG e, quando isto ocorre no início da doença, é fortemente sugestiva a associação com neoplasias. Entretanto, quando esta alteração ocorre em fases mais tardias da doença, pode refletir hipertrofia de fibras musculares remanescentes, regeneração muscular ou reinervação de fibras (Bohan, Peter, 1975; Adams-Gandhi et al., 1996).

A ENMG é teste sensível, porém não específico para DM e 90% dos pacientes apresentam alterações neste exame segundo Jorizzo (2003). A ENMG pode ser usada para indicar o músculo afetado e guiar a biópsia muscular (Bohan, Peter, 1975). A combinação de alterações na ENMG e lesões cutâneas (clínicas e histopatológicas) faz o diagnóstico de DM (Jorizzo, 2003).

2.7.4. BIÓPSIA MUSCULAR

É realizada em músculos clinicamente afetados, geralmente musculatura proximal como bíceps ou quadríceps (Kovacs, Kovacs, 1998), sempre dando preferência para o músculo tríceps, pois o deltóide é afetado mais tardiamente

(Jorizzo, 2003). Nos músculos acometidos, a histopatologia demonstra alterações características que são as combinações de atrofia de fibras musculares, principalmente do tipo II e atrofia perifascicular, além de necrose (microinfartos), regeneração e hipertrofia com o núcleo centralizado no sarcolema da célula muscular (Pellissier et al., 2002).

O infiltrado inflamatório perivascular é constituído principalmente por macrófagos, linfócitos B e linfócitos T CD4+. No interior dos vasos, há lesão das células endoteliais com depósito de imunoglobulinas IgG, IgM e complemento C3 e complexos C5b-9, com ataque de imunocomplexos à membrana vascular e inclusões tubuloreticulares nas células endoteliais. As fibras musculares expressam MHC-I. Outras alterações ainda podem existir, tais como: vacuolização, variação no tamanho das fibras musculares, infiltrado inflamatório mononuclear mais proeminente em regiões perivasculares, aumento de tecido conjuntivo no endomísio e, posteriormente, também no perimísio (Cherin et al., 1995; Kovacs, Kovacs, 1998; Mastaglia, Philips, 2002).

Em estudo realizado em Londres, as técnicas de imunofluorescência direta e imunoperoxidase foram realizadas em biópsias musculares de 10 pacientes com DM e em 12 pacientes com PM, notando-se diminuição do número de linfócitos nos pacientes com DM. A linfopenia tem origem desconhecida e pode associar-se ao aumento da prevalência de neoplasias nesses pacientes (Iannone et al., 1996).

Na DM juvenil, pode-se encontrar vasculite necrotizante e, quando a doença é acompanhada de neoplasia, o exame anatomopatológico mostra maior processo inflamatório e fagocitose devido à necrose muscular agressiva (Bohan, Peter, 1975).

A eletromicroscopia do músculo inclui anormalidades como degeneração focal das miofibrilas, formação de massas citoplasmáticas, desorganização dos sarcômeros, ruptura das linhas Z, desorganização nos filamentos de actina-miosina, aumento da formação de vacúolos autofagocíticos, anormalidades mitocôndriais, dentre outras anormalidades não específicas (Bohan, Peter, 1975).

Segundo Jorizzo (2003), a biópsia muscular é o exame mais importante para o diagnóstico de DM e para a exclusão de outras miopatias inflamatórias como miosite por corpos de inclusão, infecções parasitárias, toxoplasmose e sarcoidose (Adams-Gandhi et al., 1996) podendo estar normal em 10 a 15% dos casos (Bohan, Peter, 1975). Por ser considerado um exame invasivo, alguns médicos relutam em solicitá-lo, comprometendo, muitas vezes, o diagnóstico da doença.

2.7.5. RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM)

Algumas vezes, a RNM é usada para guiar a biópsia muscular e, outras, para diagnosticar a doença em casos onde as enzimas musculares são normais.

As alterações das miopatias inflamatórias incluem edema subcutâneo, aumento do conteúdo de água nos músculos secundário a inflamação, depósito de cálcio intramuscular, infiltração gordurosa e atrofia dos músculos afetados (Kovacs, Kovacs, 1998). Existe um tipo de imagem altamente sensível e específica que é o aumento dos sinais nos cortes realizados em T2 na RNM, cortes onde se permite uma avaliação das estruturas musculares mais profundas como os grupos musculares paraespinais (Trüeb, 2001).

Em casos com suspeita de DM amiopática, solicita-se a RNM para confirmação diagnóstica (Kovacs, Kovas, 1998) e, também, em busca de calcinose

nos tecidos moles (Jorizzo, 2003). Pode-se realizar no lugar da RNM a ultrasonografia muscular, porém com poucos resultados, comparando-se os dois métodos (Jorizzo, 2003). A espectroscopia por ressonância magnética tem-se mostrado mais sensível para detecção de envolvimento da musculatura esquelética na DM (Adams-Gandhi et al., 1996). Park et al. (1995) realizaram espectroscopia com P-31 por RNM em pacientes com DM amiopática e demonstraram deficiências metabólicas nestes casos apenas após exercícios físicos, diferente dos casos de DMPI que apresentam as mesmas alterações já em repouso.

2.7.6. BIÓPSIA CUTÂNEA

O exame histopatológico das lesões cutâneas é semelhante ao do lúpus eritematoso com hiperqueratose, acantose ou atrofia epidérmica, dermatite de interface (vacuolização de queratinócitos basais, incontinência pigmentar), infiltrado perivascular de linfócitos, edema dérmico e depósito de mucina. Se inflamação intensa ocorrer, pode-se encontrar depósito fibrinóide subepidérmico (Adams-Gandhi et al., 1996; Drake et al., 1996; Jorizzo, 2002; Jorizzo, 2003). A imuno-histoquímica do infiltrado inflamatório apresenta aumento da proporção de linfócitos CD4⁺ e macrófagos HLA-DR⁺ (Kovacs, Kovacs, 1998). Porém, na imunofluorescência direta, depósitos de anticorpos na junção dermoepidérmica, como é visto no lúpus eritematoso, não ocorrem com frequência na DM (Targoff, 1993).

Pápulas de Gottron mostram acantose e atrofia epidérmica, sendo diagnóstico diferencial da neurodermite (Jorizzo, 2003). Hunger et al. (2001), sugerem que a vasculite leucocitoclástica observada nos exames anatomopatológicos de biópsias de pele pode apontar para uma neoplasia associada.

Histopatologia de lesões cutâneas da DM é considerada exame não específico, sendo útil em casos onde esta pode se confundir com outras doenças como dermatite de contato foto-alérgica, linfomas cutâneos e erupção polimorfa a luz (Drake et al., 1996).

2.7.7. OUTROS EXAMES

A avaliação sistêmica deve ser realizada em todos os pacientes no momento do diagnóstico e inclui radiografia de tórax, avaliação da motilidade esofágica, teste de função pulmonar e eletrocardiograma (Callen, 2004).

2.8. TRATAMENTO

2.8.1. CORTICÓIDES

São as drogas de primeira linha para tratamento da DM, seu uso se justifica pelo provável mecanismo de citotoxicidade da doença e pela presença de complexos imunes e complemento (Kovacs, Kovacs, 1998). Após a descoberta dos corticóides ocorreu a queda da mortalidade em 50% dos pacientes e período livre da doença após 24 a 48 meses de tratamento (Jorizzo, 2003). Quanto antes se introduzir terapia com corticóide melhor o prognóstico da doença, principalmente se iniciado até o segundo mês após o diagnóstico (Trüeb, 2001).

Prednisona oral na dose de 0.5 a 1,5 mg/kg em dose única diária é administrada ao doente até a normalização dos níveis de CK e, após isso, a droga é

diminuída lentamente no período de um ano. Kovacs e Kovacs (1998) sugerem a remoção de um quarto da dose a cada 3 a 4 semanas; Trüeb (2001), reduz 10% da dose a cada 2 semanas e, caso ocorra recaída, aumenta a dose e tenta retirada mais gradual do medicamento; Jorizzo (2003) preconiza a diminuição de 50% da dose inicial em 6 meses e término do tratamento em 2 a 3 anos. Melhora na fraqueza muscular deve ser notada até o terceiro mês de tratamento.

Após longo tempo do uso de prednisona, o paciente pode desenvolver miopatia causada por esteróides, relatando fraqueza muscular progressiva com valores de CK normais ou sem aumento da CK preexistente. Ocorre, nestes casos, atrofia seletiva das fibras musculares tipo II. Este quadro mimetiza DM, porém estas duas entidades podem coexistir num mesmo paciente. Prurido pode persistir após a resolução da doença muscular, apesar do tratamento adequado (Drake et al., 1996).

Recurso também utilizado são os pulsos intravenosos de metilprednisolona na dose de 30 mg/kg/d por 3 a 5 dias consecutivos durante 3 meses, principalmente em crianças que não respondem ao uso da prednisona, em pacientes com disfagia (Drake et al., 1996; Trüeb, 2001), em casos onde a doença muscular é considerada grave e em associação com doença pulmonar intersticial ou miocardite (Oddis, 2000).

Depois de certo período de tratamento com corticóides, podem-se notar os seus efeitos colaterais, o que ocorre em aproximadamente 25 a 50% dos casos segundo Callen (2000) e, para minimizar um desses efeitos colaterais, a osteoporose, alguns autores utilizam a profilaxia com suplemento de vitamina D3 (500 U) e cálcio (1g/dia) (Trüeb, 2001).

Se não houver resposta ao uso de corticóides após 2 a 3 meses de tratamento (o que ocorre em 25% dos casos), se o paciente for intolerante aos a droga ou se ele, após 3 meses de tratamento, permanecer com doses altas da medicação, outros imunossupressores são associados (Trüeb, 2001).

2.8.2. AGENTES IMUNOSSUPRESSORES

METHOTREXATO (MTX): O MTX é a droga de primeira escolha como coadjuvante no tratamento da DM resistente a corticóides. Segundo Kovacs e Kovacs (1998), ele foi utilizado pela primeira vez na DM em 1971. A dosagem inicial é de 7,5 a 10,0 mg por semana, aumentando-se 2,5 mg semanalmente até um total de 25 a 50mg. A melhora pode ser notada após 4 a 8 semanas de tratamento (Trüeb, 2001). Efeitos colaterais incluem estomatite, fibrose e cirrose hepática, náusea, dor abdominal, neutropenia, prurido, febre e pneumonite (Kovacs, Kovacs, 1998). MTX também é usado com sucesso em crianças (Trüeb, 2001).

AZATIOPRINA: A azatioprina pode ser associada a prednisona na dosagem de 2 a 3 mg/kg/d, geralmente num total de 100 a 200 mg/d para pacientes adultos. Quando a prednisona estiver abaixo de 15 mg/d, a dose de azatioprina é diminuída progressivamente, mantendo-se em média 50 mg/d. Seus efeitos colaterais incluem náusea, vômito, hepatotoxicidade, ulcerações orais, leucopenia por supressão da medula óssea e aumento do risco de linfoma (Kovacs, Kovacs, 1998; Oddis, 2000).

CICLOFOSFAMIDA: Seu lugar no tratamento da DM se dá em casos refratários, onde a ciclofosfamida pode ser associada a outras medicações como a prednisona e MTX, pois, sozinha, não trata adequadamente a miosite (Kovacs, Kovacs, 1998). Também é utilizada quando há associação com doença intersticial pulmonar (Oddis, 2000; Trüeb, 2001) e em DM juvenil (Adams-Gandhi et al., 1996). Sua dose usual é de 1 a 3 mg/kg/d ou administração endovenosa de 2 a 4 mg/kg/d (Kovacs, Kovacs, 1998).

Pode ocorrer aumento do risco de malignidades como linfoma, leucemia e carcinoma espinocelular, leucopenia, cistite hemorrágica, anorexia, náusea, vômito, alopecia e estomatite (Kovacs, Kovacs, 1998).

CICLOSPORINA: A ciclosporina foi utilizada em meados de 1980 para miosite de difícil controle. Pode ser associada à prednisona ou utilizada como tratamento único, havendo melhora rápida da miosite, às vezes, após uma semana de tratamento. A dose utilizada está entre 2,5 e 10 mg/kg/d, geralmente ficando entre 5 mg/kg/d e mantendo nível sanguíneo entre 200 e 300 ng/ml. Efeitos colaterais incluem nefrotoxicidade, hipertensão, linfomas, hipertricose, hiperplasia gengival, hepatotoxicidade, parestesias, hiperestesias, fadiga e depressão (Kovacs, Kovacs, 1998).

2.8.3. OUTROS AGENTES

ANTIMALÁRICOS: Usados como coadjuvantes no tratamento da DM com melhora dos sinais cutâneos como o rush e a foto-sensibilidade. A dose de hidroxicloroquina utilizada é de 200 a 400 mg/d em adultos e 2 a 5 mg/kg/d em crianças. Quando não há melhora dos sintomas, pode-se adicionar 100 a 200 mg/d de quinacrina ou substituir-se a hidroxicloroquina pelo difosfato de cloroquina na dose de 250 mg/d. A cloroquina pode causar miopatia indistinguível das miopatias inflamatórias à ENMG, porém com alterações histológicas diferentes. Avaliação oftalmológica deve ser realizada freqüentemente devido ao risco de retinopatia (Drake et al., 1996). Estudo realizado na Pensilvânia mostrou que os efeitos adversos cutâneos da hidroxicloroquina são mais freqüentes em pacientes com DM que em pacientes com lúpus eritematoso (Pelle, Callen, 2002).

DAPSONA: A dapsona (diaminodifenilsulfona) é antibiótico da família das sulfas usado no tratamento da hanseníase, porém devido a seus efeitos antiinflamatórios, principalmente inibindo a função de polimorfonucleares leucócitos, ela tem sido usada para tratamento de outras doenças dermatológicas. Na DM pode ser recurso opcional para melhora das manifestações cutâneas da doença quando o corticóide e antimaláricos não tiverem bons resultados (Cohen, 2002).

IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA: Administrada em altas doses, nos adultos utiliza-se geralmente 2 mg/kg infundidos em 2 dias consecutivos, uma vez por mês por 3 meses e, em crianças, a dose é de 1 a 2 mg/kg/d, duas vezes ao mês por 9 meses. A droga minimiza o depósito de complemento através do bloqueio de receptores Fc nos vasos, diminui a síntese de complexos que atacam as membranas devido à ativação de C4b e C3b, inibe a liberação de linfocinas e citocinas pelas células T e regula a produção de imunoglobulinas. O uso das imunoglobulinas é limitado em virtude do alto custo da droga (Kovacs, Kovacs, 1998; Oddis, 2000).

IRRADIAÇÃO CORPÓREA TOTAL: Foi utilizada em casos isolados e graves, na dose de 15 rads duas vezes por semana por 5 semanas num total de 150 rads. Podem ocorrer pancitopenia, linfoma e morte (Kovacs, Kovacs, 1998).

MISCELÂNIAS: A plasmaferese é realizada em poucos casos e reduz citocinas e anticorpos circulantes. Timectomia também tem pouca utilização no tratamento da doença (Kovacs, Kovacs, 1998). Alguns medicamentos como a fludarabina, o tacrolimus e o micomofetil fenolato, têm sido utilizados para tratamento da DM que não responde a outros recursos (Oddis, 2000; Gelber et al., 2000).

O uso de filtros de amplo espectro e com alto fator de proteção solar é recomendado, pois lesões cutâneas e musculares podem ser exacerbadas pela luz do

sol (Drake et al., 1996). Tacrolimus tópico é indicado em casos de lesões cutâneas refratárias (Hollar, Jorizzo, 2004). Nutrição adequada, rica em proteínas, é importante para reparos musculares, principalmente em crianças. A fisioterapia é importante para a manutenção da mobilidade articular em áreas com perda de força muscular, caso contrário podem ocorrer contraturas permanentes (Drake et al., 1996).

No tratamento da calcinose, apesar da pouca eficácia de todos os medicamentos, tenta-se a utilização da metilprednisolona endovenosa, baixas doses de warfarin, hidróxido de alumínio oral, diltiazem (Callen, 2000), difosfonados, colchicina, probenecide ou remoção cirúrgica de depósitos de cálcio em casos não responsivos aos tratamentos (Drake et al, 1996).

2.9. PROGNÓSTICO

Antes do tratamento com prednisona, a mortalidade da DM era, em média, 50% dos casos. Após início do uso dessa droga e dos imunossuppressores, o índice de mortalidade tem caído significativamente (Jorizzo, 2003).

Indicadores de mau prognóstico incluem doença recalcitrante, demora no diagnóstico e início do tratamento, idade avançada, associação com malignidade, febre, astenia, anorexia, doença pulmonar intersticial, disfagia e leucocitose. DM associada a outras doenças do tecido conjuntivo tem melhor prognóstico quando comparada a outros tipos de miosite inflamatória. A determinação dos auto-anticorpos miosite-específicos pode avaliar prognóstico relacionado à resposta a corticóides, tendo os pacientes com anti-SRP má resposta, os com anti-sintetase,

resposta moderada e os com anti-Mi-2, boa resposta ao tratamento (Basset-Seguín et al., 1990; Gallais et al., 1996; Chen et al., 2001).

Em DM juvenil, consideram-se indicadores para mau prognóstico o tratamento inicial com baixas doses de corticóide, a demora no início do tratamento, a doença recalcitrante e o envolvimento de músculos faríngeos (Jorizzo, 2003).

Em três quartos dos pacientes com DM, diferente dos casos de lúpus eritematoso, pode ocorrer remissão da doença sem necessidade de terapia após período de 24 a 48 meses do início do uso de corticóides sistêmicos em doses adequadas (Jorizzo, 2002).

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

Os pacientes incluídos neste estudo pertenciam ao ambulatório de colagenoses do serviço de dermatologia, ou foram diagnosticados em outros setores do hospital com anatomopatológico realizado no laboratório de anatomia patológica do setor de dermatologia e, ainda, pacientes internados em todos os setores do Instituto Central do HC-FMUSP com diagnóstico de DM. Não incluímos neste trabalho pacientes do Instituto da Criança.

Foram revistos os prontuários de todos os pacientes estudados, atendidos no período de janeiro de 1992 a dezembro de 2002, de ambos os sexos, de idade entre 5 e 90 anos e qualquer raça, com diagnóstico firmado de DM através de quadro clínico e laboratorial.

Incluíram-se no estudo apenas os pacientes com diagnóstico de DM confirmado, sendo excluídos os indivíduos ainda em investigação e aqueles onde a evolução e os exames laboratoriais mostraram se tratar de outras doenças.

Seus prontuários foram avaliados retrospectivamente no tocante à idade de início da doença, sexo, raça, quadro clínico, lesões cutâneas mais frequentes, associação com outras doenças sistêmicas e neoplasias, exames subsidiários, complicações em diversos aparelhos e tratamentos realizados.

Além das revisões de prontuários acompanhamos o ambulatório de colagenoses do serviço de dermatologia por um período de 3 anos, podendo avaliar alguns dos pacientes incluídos no trabalho, solicitando os exames necessários para acompanhamento da doença e re-avaliando os doentes e respectivos exames.

Os exames laboratoriais foram considerados anormais acima dos seguintes valores para CK, ALT, AST, DHL e aldolase, respectivamente: 173 unidades/L para o sexo feminino e 204 para o sexo masculino; 36 para o sexo feminino e 44 unidades/L para o sexo masculino; 40 unidades/L para ambos os sexos; 275 unidades/L; 7,6 unidades/L. O FAN foi realizado pela técnica de células Hep-2 no período estudado. Os kits para anticorpo anti-Jo-1 não são mais utilizados no serviço, por isso pequena quantidade de pacientes efetuaram o exame. Foram incluídos no trabalho os resultados de exames mais elevados encontrados em seus prontuários no decorrer de toda a evolução da doença.

Biópsias cutâneas e musculares com examesantomopatológicos foram corados pelo método hematoxilina-eosina e a coloração para pesquisa de mucina realizada somente em casos onde se suspeitava da presença da mesma.

Avaliação pulmonar e de trato gastrointestinal foi solicitada apenas quando havia queixas dos pacientes no tocante ao aparelho. Exames realizados para exclusão de neoplasias foram: análise urinária, endoscopia digestiva alta, radiografia de tórax, ultra-sonografia de abdome, avaliação ginecológica com mamografia e ultra-sonografia pélvica no sexo feminino e PSA e ultra-sonografia prostática no sexo masculino. Nota-se que nem todos os pacientes foram avaliados completamente.

Adotou-se os critérios para diagnóstico e classificação da DM/PM proposto por Bohan e Peter em 1975 que são os seguintes:

- 1) perda de força muscular simétrica e proximal com ou sem disfagia ou alteração da musculatura respiratória;
- 2) elevação das enzimas musculares séricas, especialmente da creatinoquinase (CK), mas também das transaminases, da desidrogenase láctica (DHL) e da aldolase;

- 3) eletroneuromiografia com a) unidades de potenciais motores polifásicos de pequena amplitude e curta duração, b) fibrilações, ondas pontiagudas positivas, aumento da irritabilidade após inserção da agulha e c) descargas espontâneas, bizarras e de alta frequência;
- 4) exame anatomopatológico de biópsia muscular com anormalidades como degeneração, regeneração, necrose, fagocitose e infiltrado mononuclear intersticial;
- 5) alterações cutâneas típicas da DM: heliotropo, pápulas de Gottron, eritema violáceo descamativo simétrico em ombros, joelhos, maléolos, ou dorso e tronco.

A doença é classificada como possível quando existem 2 dos 5 critérios acima, provável com 3 e definida com a presença de 4 critérios.

Após esta classificação, dividimos os doentes em:

- a) DM juvenil (definida como doença com início até os 18 anos de idade),
- b) DM primária idiopática,
- c) DM associada a outras doenças do tecido conjuntivo,
- d) DM associada a neoplasias e
- e) DM amiopática, onde os pacientes apresentavam manifestações cutâneas típicas sem achados clínicos ou laboratoriais de envolvimento muscular até 6 meses após o diagnóstico das lesões de pele.

Após a divisão, foram avaliadas as características quanto à idade, sexo e raça de cada grupo.

Os pacientes foram novamente divididos, agora em dois grupos: DM juvenil e DM do adulto, demonstrando-se as características cutâneas, musculares, alterações nos aparelhos digestivo e pulmonar, avaliação quanto a exames laboratoriais (enzimas musculares, FAN, anticorpo anti-Jo-1) e outros exames subsidiários (exame anatomopatológico de lesões cutâneas, musculares e eletroneuromiografia). O tratamento e evolução dos doentes também foram descritos, além das causas de óbito.

Para análise estatística, utilizamos o teste qui-quadrado e teste exato de Fisher, considerando estatisticamente significantes resultados com $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Foram revisados 109 prontuários de pacientes com DM, encontrando-se, segundo os critérios de Bohan e Peter (1975), 4 casos possíveis, 33 casos prováveis e 60 casos definidos da doença. Doze casos foram diagnosticados como DM amiópática. (Figura 1 e Tabela I).

Figura 1 – Distribuição dos pacientes diagnosticados segundo critério de Bohan e Peter

Oitenta e cinco pacientes eram do sexo feminino e 24 do sexo masculino, na proporção 3,5/1, respectivamente, sendo a frequência do sexo feminino estatisticamente maior que a do masculino com P-valor < 0,0001. A idade mínima do início da DM foi de 2 anos e a máxima de 83 anos, com idade média de 36 anos (desvio padrão de 19,5 anos). A raça mais acometida foi a branca com 82 pacientes, em seguida a parda com 13 pacientes, a negra com 12 e a amarela com 2. Cinquenta por cento dos pacientes da raça branca têm menos de 32,5 anos e entre os que não são brancos, 50% têm menos de 42 anos.

Conforme mostrado na Tabela 1, da totalidade dos casos, 23 pacientes foram classificados como DMJ, correspondentes a 21,1% de todos os pacientes. Dentre esses, 4 pacientes tinham sintomatologia apenas cutânea (DMA), preferindo-se considerar estes casos amiopáticos como DMJ devido à idade de início da doença. Esse tipo de DM foi mais freqüente no sexo feminino com 18 casos que no sexo masculino com 5 casos, na proporção de 3,6/1. Os pacientes tinham entre 2 e 18 anos (média de 10,6 anos e desvio padrão de 5,1 anos). Vinte e um pacientes eram brancos, 1 pardo e 1 negro.

Tabela 1 – DM por tipo de diagnóstico segundo os critérios de Bohan e Peter modificados por Drake

Classificação	Tipo de Diagnóstico				TOTAL (%)
	Possível	Provável	Definida	DMA	
DM juvenil	1	11	7	4	23 (21,1)
DM primária idiopática	3	13	43	0	59 (54,12)
DM associada à neoplasia	0	2	4	1	7 (6,42)
DM associada à doença tecido conjuntivo	0	7	6	1	14 (12,84)
DM amiopática	0	0	0	6	6 (5,52)
TOTAL	4	33	60	12	109

A DMPI ocorreu em 59 pacientes, dentre eles 43 eram da raça branca, 8 da raça negra, 7 da raça parda e 1 da raça amarela. Quarenta e seis casos eram do sexo feminino e 13 do sexo masculino, com idades variando entre 20 e 74 anos (média de 41,56 anos e desvio padrão de 14,84 anos).

A DMA associou-se à doença do conectivo em 1 paciente e 1 caso tinha associação com neoplasia. Somando-se a DMA do adulto (8 casos) com a DMA

juvenil (4 casos), encontramos um total de 12 pacientes no período estudado. Nove casos eram do sexo feminino e 3 do sexo masculino, com idades variando entre 8 e 73 anos (média de idade de 32,33 anos e desvio padrão de 20,92 anos). Oito pacientes eram brancos, 1 negro e 3 pardos.

A associação de DM com outras doenças do tecido conjuntivo foi encontrada em 14 pacientes. Deles 12 eram mulheres e 2 eram homens com faixa etária entre 22 e 71 anos (média de idade de 41,14 anos e desvio padrão de 15,43 anos). Conforme mostrado na tabela 2, oito pacientes eram brancos, 3 negros, 2 pardos e 1 amarelo. A doença mais frequentemente associada a DM foi a esclerodermia com 7 casos, vindo em seguida o LES e a síndrome de Sjögren cada uma delas com 3 casos e artrite reumatóide com 2 casos. Um paciente apresentou associação de DM, LES e artrite reumatóide (Figura 2).

Tabela 2 – Pacientes com DM associada à doença do tecido conjuntivo

Caso número	Idade (anos)	Sexo	Raça	Tipo de collagenoses
28	22	Masculino	Branca	LES
31	23	Feminino	Branca	S. Sjogrën
43	27	Masculino	Negra	AR/LES
44	28	Feminino	Amarela	AR
46	30	Feminino	Branca	Esclerodermia
48	32	Feminino	Branca	Esclerodermia
52	35	Feminino	Parda	Esclerodermia
62	38	Feminino	Branca	Esclerodermia
83	50	Feminino	Branca	S. Sjogrën
84	51	Feminino	Parda	S. Sjogrën
86	54	Feminino	Branca	Esclerodermia
91	56	Feminino	Branca	DMA/esclerodermia
93	59	Feminino	Negra	LES
103	71	Feminino	Negra	Esclerodermia

Figura 2 – Frequência das doenças do tecido conjuntivo associadas à DM

Neoplasias associadas à DM foram diagnosticadas em 7 casos, sendo 4 pacientes mulheres e 3 homens, estando a faixa etária dos pacientes entre 31 a 83 anos (média de idade de 62,71 anos e desvio padrão de 17,91 anos), 5 casos tinham mais de 60 anos. A raça mais acometida foi a branca com 6 pacientes e 1 paciente era pardo. Todos os pacientes acometidos foram a óbito devido à evolução da neoplasia. A tabela 3 mostra os casos de DM associada à neoplasia encontrados.

Tabela 3 – Pacientes com DM associada à neoplasia

Caso número	Idade (anos)	Sexo	Raça	Neoplasia
47	31	Feminino	Branca	Linfoepitelioma de rinofarige
77	47	Masculino	Branca	Adenocarcinoma de reto
98	63	Feminino	Branca	Carcinoma de colo de útero
102	68	Feminino	Branca	Carcinoma de ovário
106	73	Masculino	Branca	Carcinoma de próstata
107	74	Masculino	Branca	Carcinoma gástrico
109	83	Feminino	Parda	Carcinoma de mama

No total de pacientes estudados, encontraram-se 86 casos de DM do adulto e 23 casos de DMJ.

A tabela 4 mostra as alterações cutâneas de cada grupo, respectivamente. A lesão mais freqüente foi o heliotropo, encontrado em 74 pacientes, seguida do sinal/pápula de Gottron, foto-sensibilidade e poiquilodermia. Fenômeno de Raynaud, púrpura, edema de mãos e paniculite não ocorreram na DMJ. Calcificações cutâneas foram mais comuns na DMJ em comparação com a DM do adulto com P-valor = 0,002. Um caso de hipertricose foi encontrado, ocorrendo na DMJ.

Tabela 4 – Distribuição das alterações cutâneas por faixa etária

Alterações cutâneas	Faixa etária		
	0 – 19 anos	20 – 89 anos	Total (%)
Heliotropo	15	59	74 (67,89)
Gottron	15	58	73 (66,97)
Poiquilodermia	12	46	58 (53,21)
Foto-sensibilidade	10	49	59 (54,13)
Fenômeno Reynaud	0	15	15 (13,76)
Rush malar	4	14	18 (16,51)
Vasculite polpas digitais	2	11	13 (11,92)
Tetang. Periungueais	8	29	37 (33,94)
Rarefação capilar	4	28	32 (29,36)
Livedo reticular	2	4	6 (5,5)
Eritrodermia	1	5	6 (5,5)
Úlceras cutâneas	2	13	15 (13,76)
Aftas orais	1	9	10 (9,17)
Púrpura	0	3	3 (2,75)
Xerose cutânea	1	8	9 (8,25)
Edema de mãos	0	4	4 (3,67)
Paniculite	0	3	3 (2,75)
Descamação capilar	3	4	7 (6,42)
Calcificações cutâneas	6	3	9 (8,25)
Hipertricose	1	0	1 (0,91)

Perda de força foi a alteração músculo-esquelética mais observada ocorrendo em 96 pacientes, seguida de artralgia, mialgia e artrite. Contratura muscular ocorreu em 1 paciente com DMJ. (Figura 4).

Figura 3 – Distribuição das alterações músculo-esqueléticas por faixa etária

Dos 109 pacientes, observaram-se 30 alterações pulmonares, das quais a mais frequente foi a pneumopatia intersticial, e a pneumonia bacteriana, conforme apresenta a Tabela 5.

Tabela 5 – Alterações pulmonares associadas à DM por faixa etária

Alterações Pulmonares						
	0 – 19 anos		20 – 89 anos		Total	
	pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
Pneumonite Intersticial	1	0,91	17	15,59	18	16,5
Pneumonia Bacteriana	1	0,91	7	6,42	8	7,33
Tuberculose	0	0	3	2,75	3	2,75
Metástases Pulmonares	0	0	1	0,91	1	0,91
Total	2	1,82	28	25,7	30	27,52

Alterações no trato gastrointestinal estão demonstradas na Figura 4. Gastrite ocorreu em 22 pacientes, 12 hipotonias esofágicas, 1 síndrome da alça cega, 1 caso de vasculite intestinal, 1 adenocarcinoma de reto, dentre outras abaixo.

Figura 4 – Alterações no trato gastrointestinal associadas à DM apresentadas pelos pacientes

Tabela 6 – Distribuição DM e alterações laboratoriais

EXAME		Faixa etária		
		0 – 19 anos	20 – 89 anos	Total
AST	Não realizado	3	2	5
	Alterado	10	50	60
	Normal	10	34	44
ALT	Não realizado	3	2	5
	Alterado	9	43	52
	Normal	11	41	52
CPK	Não realizado	2	1	3
	Alterado	11	46	57
	Normal	10	38	48
DHL	Não realizado	2	4	6
	Alterado	17	64	81
	Normal	4	18	22
Aldolase	Não realizado	9	32	41
	Alterado	11	28	39
	Normal	3	26	29
FAN	Não realizado	4	8	12
	Alterado	13	55	68
	Normal	6	23	29
JO – 1	Não realizado	17	55	72
	Alterado	0	4	4
	Normal	6	27	33

Das enzimas musculares dosadas a que se apresentou elevada em maior número de pacientes foi a DHL (dos 103 casos realizados, 81 tinham nível elevado), seguida da AST (dos 104 exames realizados 60 estavam alterados), aldolase (dos 68 exames realizados 39 estavam alterados), CK (dos 105 exames realizados 57 estavam alterados) e ALT (dos 104 exames realizados 52 estavam alterados). O fator anti-nuclear (FAN) foi solicitado para 97 pacientes e desses, 68 tiveram positividade do teste, sendo que 45 exames apresentaram níveis elevados com $FAN > 1/160$ (66,17%). Realizado teste binomial, mostrou-se que os níveis elevados de FAN foram significativos com $P = 0,003$. Cinquenta e seis casos com padrão pontilhado, 8 com padrão homogêneo, 3 nucleolares e 1 caso com padrão centromérico. Dos 37 anticorpos anti-Jo-1 solicitados 4 foram positivos. (Tabelas 6 e 7).

Tabela 7 – Padrão de FAN

PADRÃO				
Pontilhado	Homogêneo	Nucleolar	Centromérico	Total
56 (82,3%)	8 (11,8%)	3 (4,4%)	1 (1,5%)	68

Sessenta e oito biópsias cutâneas com exame anatomopatológico foram realizadas, com os seguintes resultados: 53 exames se mostraram compatíveis com DM e 27 lâminas apresentaram mucina na derme, estando essa característica mais visível na DMJ com 10 casos nas 16 biópsias realizadas, enquanto que nos adultos, de 51 biópsias realizadas, 17 apresentaram mucina na derme. A presença de mucina na derme em jovens é significativamente maior que nos adultos, com P-valor de 0,003. Biópsias musculares foram solicitadas para 53 pacientes com resultado

compatível com DM em 51 casos. Das 58 ENMG realizadas, 47 exames demonstraram alterações características da DM. (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição de exames subsidiários por faixa etária

			FAIXA ETÁRIA					
			0 – 19 ANOS		20 – 89 ANOS		TOTAL	
			No.	%	No.	%	No.	%
BIÓPSIA CUTÂNEA	Não realizado	EXAMES	7	6,42	34	31,20	41	37,62
	Realizado	Compatível com DM (Presença de mucina)	14 (10)	12,84 (9,17)	39 (17)	35,78 (15,6)	53 (27)	48,62 (24,77)
		Normal	2	1,83	13	11,93	15	13,76
BIÓPSIA MUSCULAR	Não realizado		16	15,6	39	35,78	56	51,38
	Realizado	Compatível com miosite	6	5,5	45	41,25	51	46,79
		Normal	1	0,915	1	0,915	2	1,83
ENMG	Não realizado		16	14,68	35	32,11	51	46,79
	Realizado	Compatível com DM	5	4,59	42	38,53	47	43,12
		Normal	2	1,83	9	8,26	11	10,09

A Tabela 9 mostra o uso de corticóides em 102 pacientes, de cloroquina em 55 pacientes, sendo o agente imunossupressor mais utilizado o MTX (37 pacientes).

Tabela 9 – Avaliação do tratamento de 109 casos de dermatomiosite

TRATAMENTO	FAIXA ETÁRIA (ANOS)					
	0 – 19	%	20 – 89	%	TOTAL	%
Corticóide oral	20	18,35	82	75,23	102	93,58
Cloroquina	11	10,09	44	40,37	55	50,46
Methotrexato	6	5,50	31	28,44	37	33,94
Azatioprina	6	5,50	27	24,78	33	30,28
Ciclofosfamida	0	0	11	10,09	11	10,09
Ciclosporina	3	2,75	19	17,43	22	20,18
Colchicina	5	4,59	2	1,83	7	6,42
Pulso metilprednisolona	3	2,75	9	8,26	12	11,01
Talidomida	1	0,92	2	1,83	3	2,75
Clorambucil	0	0	4	3,67	4	3,67
Gamaglobulina	1	0,92	2	1,83	3	2,75
Micomofetilfenolato	0	0	1	0,92	1	0,92

Oitenta e nove pacientes evoluíram com melhora do quadro, 4 pacientes receberam alta curados e 16 pacientes foram a óbito (Figura 5). Ocorreram 2 óbitos em DMJ causados por hemorragia digestiva alta e pneumonia e 14 óbitos em pacientes com DM do adulto, 7 deles causados por neoplasias internas, 3 por pneumonias, 3 por septicemias e 1 óbito por tuberculose. (Figura 6)

Figura 5 – Evolução da doença

Figura 6 – Dermatomiosite e causas de morte

Em resumo:

A DMPI foi o grupo mais observado, ocorrendo em 54,12% dos casos (59/109). Setenta e oito por cento dos pacientes eram do sexo feminino (46/109) e a idade média dos casos foi de 41,56 anos.

A DMJ apresentou-se em 21,1% dos casos (23/109), tendo 17,7% de DM sem miosite (DMA) (4/23). Setenta e oito por cento dos casos eram do sexo feminino (18/23) e a média de idade foi de 10,6 anos.

A DMA ocorreu em 11% dos pacientes (12/109) e foi mais freqüente em adultos, sendo 1 caso associado à neoplasia (câncer de próstata) e 1 caso associado à doença do tecido conectivo (esclerodermia). O sexo que prevaleceu foi o feminino com 75% das ocorrências (9/12).

A DMDC teve 12,84% dos casos (14/109) e foi o grupo onde encontramos a maior concentração de pacientes do sexo feminino, com 85,7% (12/14), porém sem significância estatística. A esclerodermia ocorreu em 50% dos pacientes (7/14).

A DMN foi o menor grupo encontrado, com 6,42% dos doentes (7/109) e onde o sexo feminino esteve em menor proporção em relação aos outros grupos (57,14% - 4/7), porém sem significância estatística. As neoplasias estavam presentes em 71,4% dos casos (5/7) em pacientes acima dos 60 anos e houve 100% de mortalidade.

O sexo feminino foi predominante em todo o estudo com 78% dos casos (85/109), a idade média dos pacientes avaliados foi de 36 anos e a raça mais acometida foram os brancos com 75,2% (82/109).

Setenta e nove por cento dos pacientes eram adultos (86/109) e 21% tinham, ao diagnóstico, idade abaixo dos 18 anos (23/109).

As lesões cutâneas mais freqüentes foram o heliotropo, que ocorreu em 67,9% (74/109), a pápula/sinal de Gottron em 67% (73/109), a foto-sensibilidade em 54,1% (59/109) e a poiquilodermia em 53,2% dos casos (58/109). Calcinoses na DMJ ocorreram em 26% dos pacientes (6/23), sendo mais freqüente que na DM do adulto, onde foram encontradas em 3,5% dos doentes (3/86).

A perda de força foi alteração muscular observada em 88% dos casos (96/109) e a artralgia esteve mais prevalente que a mialgia, ocorrendo respectivamente em 30,2% (33/109) e 12,8% (14/109).

A alteração do aparelho respiratório mais observada foi a pneumopatia intersticial, que foi observada em 16,5% dos pacientes (18/109), seguida pela pneumonia bacteriana em 7,3% dos casos (8/109).

No trato gastrointestinal a alteração mais diagnosticada foi a gastrite em 20,2% dos pacientes (22/109).

DHL foi a enzima sérica que se mostrou elevada na maioria dos pacientes – 78,6% dos casos (81/103), seguida da AST em 57,7% (60/104).

FAN apresentou positividade em 70% dos casos (68/97), sendo o padrão pontilhado o mais freqüente, ocorrendo em 82,3% dos exames positivos (56/68).

Biópsias cutâneas foram realizadas em 62% dos pacientes (68/109), das quais 78% (53/109) se mostraram compatíveis com DM ao exame anatomopatológico. Presença de mucina na derme ocorreu em 39,7% dos casos (27/68), sendo mais comum na DMJ – 62,5% dos exames (10/16).

Biópsia muscular foi realizada em 48,6% dos pacientes (53/109), apresentando exame anatomopatológico compatível com DM em 96% dos casos (51/53).

A ENMG foi realizada em 53% dos pacientes (58/109), revelando alterações típicas de DM em 81% dos casos.

A droga mais usada para o controle da doença foi o corticóide em 93,5% dos casos (102/109), seguida da cloroquina em 50,4% dos pacientes (55/109), e do MTX em 34% dos casos (37/109).

Quanto à evolução da DM, foram observados 3,67% de cura (4/109), 81,6% de melhora (89/109) e 14,7% de óbito (16/109). Na DMJ a mortalidade foi menor com 8,7% (2/23), comparada a DM do adulto com 16,3% dos casos (14/86), porém sem diferença estatística significativa com $p\text{-valor} = 0,1924$.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A DM, apesar de ter sido descrita há anos, ainda hoje representa desafio para os clínicos tanto em relação a diagnóstico como a tratamento. Neste trabalho, procuramos demonstrar alterações clínicas, laboratoriais e citar terapêuticas a partir da análise de 109 casos acompanhados neste serviço num período de 10 anos. A doença estudada é particularmente importante para o dermatologista, pois as alterações cutâneas ocorrem freqüentemente precedendo o quadro muscular e seu diagnóstico é realizado, em grande parte dos casos, por estes profissionais (Jorizzo, 2002).

Os critérios para diagnóstico propostos por Bohan e Peter (1975) foram utilizados em nossa série para que houvesse um grupo homogêneo, com métodos corretos de inclusão, exclusão dos pacientes e validação dos dados obtidos. Alguns estudos apresentam pacientes com diagnóstico confuso, muitos tendo a maioria dos casos classificados como diagnóstico possível e não o definido da doença. Trabalhos tidos como importantes na literatura apresentam a maioria dos casos de DM definida e provável, tais como Bohan et al. (1977), com 98,7% de casos definidos e prováveis, Tymms e Webb (1985), com 73,3% e Koh et al. (1993) com 82,9%. Consideramos nosso trabalho importante, pois dos 109 pacientes, 105 (96,8%), tiveram diagnóstico definido e provável da doença.

Os dados clínicos dos nossos pacientes não diferem muito dos de outros estudos realizados. O acometimento maior no sexo feminino também esteve marcante em nosso trabalho como nos de Bohan et al. (1977), Oddis et al. (1990), Maugars et al. (1996), Dawkins et al. (1998), Scola et al. (2000) e Caproni et al.

(2002b). Em nosso estudo, o grupo de pacientes com DMN teve proporção semelhante entre homens e mulheres, mas em todos os outros grupos o sexo feminino foi muito mais freqüente.

A idade média do início da doença foi de 36 anos, mostrando a ocorrência da doença em indivíduos jovens, chamando a atenção para maiores estudos no tocante a fatores genéticos e ambientais que favoreçam um início mais precoce da doença em nosso país, já que em outros trabalhos revisados a doença ocorre com maior freqüência entre 45 e 65 anos de idade.

Os pacientes com DMPI foram os mais observados, assim como nos trabalhos de Benbassat et al. (1985) e Parodi et al. (2002).

Vários autores estudam a DMJ e seus dados se assemelham aos nossos (See et al., 1997; Pachman et al., 1998; Salazar-Paramo et al., 1998; Peloro et al., 2001; Jäger et al., 2002; Sallum et al., 2002; Mendez et al., 2003), exceto o trabalho realizado por Chowdhary et al. (2002) que demonstra predomínio do sexo masculino sobre o feminino, possivelmente devido à pequena amostra de pacientes encontrada (12 meninos e 7 meninas). Nossa amostra de pacientes infantis foi menor porque muitos destes pacientes são encaminhados diretamente ao Hospital da Criança, não passando pelo ambulatório de dermatologia e reumatologia do Hospital das Clínicas para onde apenas os casos mais graves da doença são encaminhados para avaliação.

Os critérios para o diagnóstico de DMA variam dependendo do trabalho estudado e o prognóstico da doença não é claro. El-Azhary e Pakzad (2002) encontraram 37 casos de DMA em 746 pacientes com DM (5% dos casos). Vinte oito pacientes eram homens e 9 eram mulheres (3:1). Cinco pacientes (13%) tiveram associação com malignidade. Dos 157 pacientes com DM avaliados por Caproni et al. (2002a), 13 apresentaram DMA (8,2%). Destes, 12 eram do sexo feminino e

apenas 1 do sexo masculino, sendo nove casos associados a câncer. Cosnes et al. (1995) avaliaram 63 pacientes com DM e encontraram 12 casos de DMA. Dentre eles, 10 eram adultos e um era criança, uma associação com neoplasia foi encontrada e houve predomínio do sexo feminino com 11 casos. Em nosso estudo, dos 12 pacientes encontrados, 4 pacientes estavam abaixo de 18 anos, 1 estava associado à outra doença do tecido conjuntivo e 1 caso estava associado à carcinoma de próstata, estando o sexo feminino também em maior concentração, com 9 casos. Consideramos a DMA pouco associada a neoplasias.

A DMDC ocorreu em 12,84% dos casos, diferindo apenas do estudo realizado por Tymms e Webb (1985), onde dentre 105 pacientes, 43 tinham associação com outras doenças do tecido conjuntivo (41%). A esclerodermia foi a doença do tecido conjuntivo mais associada a DM, corroborando com Trüeb (2001), sendo o sexo feminino mais freqüente com 85,76% dos casos, como em todos os estudos avaliados.

Estudos amplos apresentam a incidência da DM associada à neoplasia entre 6 e 60% dos casos, com média em torno de 15 e 30% (Naschitz et al. 1999; Yazici, Kalen, 2000; Hill et al., 2001; Jorizzo, 2003). Esta associação não é admitida por todos os autores. No geral, qualquer estudo que intente analisar a relação entre DM e neoplasia enfrenta o problema da baixa freqüência da DM, o que faz com que a maioria das revisões tome por base estudos retrospectivos, com as limitações que isto implica e, nas séries prospectivas, não há casos suficientes para resultados estatisticamente significativos.

Existem fatores conflitantes nesta classificação, tais como: a associação de DM com malignidade ser mais freqüente após os 60 anos de idade, o uso de imunossupressores para tratamento da doença de base induzindo tumores malignos e

a realização de maior número de exames destinados a descartar a doença nos pacientes desta faixa etária. Devemos ter em mente como e quando considerar a busca por neoplasias, tanto do ponto de vista clínico como econômico. Provavelmente, um interrogatório dos diversos aparelhos nos permita dirigir a investigação, iniciando com exame físico completo e exames subsidiários básicos para, posteriormente, se necessário, proceder à realização de exames mais complexos, dolorosos para o paciente e onerosos para o Estado.

Grande estudo realizado na Europa evidenciou forte associação de DM com risco aumentado de câncer. O autor encontrou 618 pacientes com DM, dos quais 198 desenvolveram neoplasia após o diagnóstico da doença (Hill et al., 2001). Na Austrália, estudando-se a incidência de malignidade em miopatias inflamatórias, a DM foi delas a que apresentou a maior associação (Buchbinder et al., 2001). A relação entre DM e neoplasia encontrada em nosso trabalho foi pequena comparada a outros estudos publicados (Benbassat et al., 1985; Pollak, 1986; Gallais et al., 1996; Maoz et al., 1998; Dourmishev, 1999; Chen et al., 2001; Stockton et al., 2001; Sparsa et al., 2002; Pinto et al., 2003; Mebazâa et al., 2003).

Trabalho realizado no Brasil por Scola et al. (2000) mostrou apenas 4 casos de neoplasias em 59 pacientes com DM (6,8%) e nosso trabalho mostrou 7 casos de neoplasias em 109 pacientes (6,42%). Outros trabalhos neste sentido devem ser estimulados para avaliarmos se a população do nosso país tem um índice mais baixo dessa associação quando comparado a literatura mundial. Em nosso trabalho, dos pacientes com DMN, 4 eram do sexo feminino e 3 do sexo masculino, diferente dos outros grupos de DM onde o sexo feminino excedeu em muito o masculino, porém a análise estatística destes dados não foi significativa. Isto pode corroborar com os trabalhos realizados por Basset-Seguín et al. (1990) e Gallais et al. (1996), nos quais

os autores sugerem o sexo masculino como fator de risco no tocante a associação da DM com câncer. Porém, Wataka et al. (2002) apontam o sexo feminino como fator de risco para desenvolvimento de neoplasias.

Encontramos maior incidência de DMN após os 60 anos de idade, onde foram diagnosticados 5 dos 7 casos relatados (71,4%), corroborando com Wong (1969), Marie et al. (1999) e Pautas et al. (2000), dentre outros. Tivemos um caso de neoplasia em rinofaringe, associação freqüentemente relatada em pacientes asiáticos (Wei Han et al., 1996; Leow, Goh, 1997; Chan, 2000). No trabalho realizado por Basset-Seguin et al. (1990) houve 100% de óbito neste grupo e o mesmo ocorreu em nosso estudo.

Em relação a alterações cutâneas, tanto na DMJ como na DM do adulto, encontramos uma quantidade maior de sinais clássicos da doença, sendo eles: o heliotropo, a pápula/sinal de Gottron, a poiquilodermia e a foto-sensibilidade. Não podemos, entretanto, nos esquecer de outras alterações não específicas muito comuns na DM (Peloro et al., 2001), como a rarefação capilar no adulto e a descamação do couro cabeludo na criança, que ocorreram em 39 dos nossos pacientes. Calcificações cutâneas foram encontradas com maior freqüência na DMJ (26% dos casos), corroborando com Pachman et al. (1998) onde houve 23% de calcificações em DMJ. Lesões de pele estavam presentes em 100% dos nossos pacientes.

A alteração muscular mais comum foi a perda de força, ocorrendo em 88% dos casos. A maioria dos trabalhos revistos mostra porcentagem maior de mialgia em relação a artralgia, como exemplifica o estudo realizado por Maugers et al. (1996) onde ocorreram 59,4% de mialgia e 46,4% de artralgia. Fato curioso é que, em nosso estudo, a artralgia foi queixa mais comum que a mialgia, ocorrendo respectivamente em 30,2% e 12,8% dos casos, reafirmando o estudo de Hochberg et al. (1986) e Pinto et al. (2003) que relatam artralgia em 29% e 62% dos pacientes, respectivamente.

A associação de DM e doença pulmonar intersticial existe em torno de 5 a 30% dos casos, inicialmente com sintomas gripais, febre e, posteriormente, dispnéia (Douglas et al., 2001). Radiografia e tomografia computadorizada de tórax mostram opacidades irregulares e lineares bilaterais com envolvimento das bases pulmonares e, ocasionalmente, consolidação nos locais afetados. Trabalho realizado em Minnessota com 973 pacientes apresentando DM/PM demonstrou associação com doença pulmonar intersticial em 70 pacientes (Douglas et al., 2001) e na Alemanha 63 pacientes foram avaliados, encontrando-se 20 pacientes (32%) com doença pulmonar intersticial (Schnabel et al., 2003). Em nosso serviço a tomografia computadorizada de tórax é solicitada apenas quando o paciente apresenta queixas pulmonares ou alterações ao exame clínico e em nosso trabalho encontramos como alteração pulmonar mais freqüente a pneumopatia intersticial, atingindo 18 pacientes (16,5 %), seguida da pneumonia bacteriana com 8 casos (7,3 %) que foi a causa de óbito em 4 casos.

Endoscopia digestiva alta também foi solicitada apenas para pacientes com sintomas digestivos. A gastrite foi a alteração do TGI que mais ocorreu (20,2 %), provavelmente secundária ao uso de corticóides, medicação utilizada na maioria dos casos para controle da doença em nosso serviço. A hipotonia esofágica foi diagnosticada em 12 pacientes adultos, não ocorrendo em DMJ. A parasitose intestinal, doença comum em nosso meio, ocorreu em 9 casos, sendo seu diagnóstico precoce e tratamento adequado importante para evitarem-se complicações durante a terapêutica imunossupressora.

Estudos anteriores (Bohan et al., 1977, Koh et al., 1993) relatam CK e aldolase como enzimas séricas mais sensíveis para o diagnóstico da DM, nossos resultados revelaram a importância não apenas dessas duas enzimas, mas, também, da DHL, que esteve elevada em 78.6% dos casos realizados. Sabemos, entretanto, que esta enzima

não é específica, e talvez a CK não se mostrou como a enzima mais elevada devido a alguns casos já estarem em tratamento quando chegaram ao nosso serviço.

O FAN mostrou 70% de positividade apresentando 61,8% dos exames positivos com títulos acima de 1/160 sendo o padrão mais encontrado o pontilhado (82,3%). Em trabalhos como os de Bohan et al. (1977), Benbassat et al. (1985) e Maugars et al. (1996), o FAN foi positivo respectivamente em 2%, 23,6% e 18,9% dos casos, porém índices maiores ocorreram com Tymms e Webb (1985), Koh et al. (1993) e Weitoft (1997), onde se encontraram, respectivamente, 52%, 47,3% e 52,6% de positividade. Publicações mais recentes mostram a positividade do FAN na maioria dos pacientes (Drake et al., 1996; Kovacs, Kovacs, 1998) e nosso trabalho ratifica isto. Este resultado mostra a importância do FAN como exame para a triagem da doença, estando em títulos altos na maioria dos casos, principalmente quando a DM está associada à outra doença do tecido conjuntivo.

O exame anatomopatológico de lesões cutâneas é considerado de pouca utilidade na maioria dos casos, porém consideramos o exame importante, principalmente quando há suspeita de outros diagnósticos diferenciais em relação a alterações de pele, como a dermatite de contato, a dermatite seborréica e a psoríase, na dermatologia é considerado exame de muita importância para o diagnóstico diferencial das poiquilodermias, principalmente para exclusão de linfomas. É técnica de fácil realização, pouco dolorosa e geralmente não apresenta complicações para os pacientes e, provavelmente, por isso, no nosso serviço a biópsia de pele foi mais solicitada que a biópsia muscular e a ENMG, realizadas respectivamente em 62%, 48,6% e 53% dos casos. Encontramos 68 biópsias de pele, das quais 78% tinham ao exame anatomopatológico alterações compatíveis com DM. Presença de mucina na derme ocorreu principalmente na DMJ, alteração que não foi relatada nos trabalhos revisados.

Biópsia muscular foi realizada em 53 pacientes, mostrando-se exame altamente sensível, com alterações características de DM em 96% dos casos. Este exame é considerado o “gold standart” para diagnóstico de miosite, porém devido ao aspecto invasivo de tal procedimento poucos pacientes se submeteram a ele. Cinquenta e oito pacientes realizaram a ENMG, das quais 81% apresentaram alterações compatíveis com a doença.

Como em todos os trabalhos revisados, a droga de escolha para tratamento da maioria dos casos foi o corticóide oral (prednisona). Esta droga esteve associada a antimaláricos (cloroquina) em 50,4% dos pacientes, para melhora das lesões cutâneas. Metotrexate (MTX) foi administrado em 34% e azatioprina em 30.3% dos casos. Na literatura o MTX é o imunossupressor mais utilizado para tratamento da DM resistente a corticóides (Hochberg et al., 1986; Kovacs, Kovacs, 1998; Trüeb, 2001). Neste trabalho mostrou-se que o uso do MTX e da azatioprina foi estatisticamente igual.

Dezesseis óbitos foram conhecidos (14,7 %) em nossa série de 109 pacientes, semelhante aos resultados obtidos por Bohan et al. (1977), Koh et al. (1993) e Marie et al. (2001a), e diferente de outros trabalhos, onde essa porcentagem ocorre em torno de 40 e 50% dos casos (Benbassat et al., 1985; Maugars et al., 1996). Houve maior mortalidade em adultos (16,3%), comparada a DMJ (8,7%), mostrando, assim, a influência da idade na evolução da DM (Marie et al., 1999; Marie et al., 2001a). As causas de óbito mais freqüentes coincidem com a literatura (Bohan et al., 1977; Benbassat et al., 1985; Basset-Seguin et al., 1990; Koh et al., 1993; Maugars et al., 1996; Marie et al., 2001a), sendo causa principal no nosso estudo a evolução das neoplasias associadas à DM (44%) e a pneumonia bacteriana (25%).

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

1. Como em outros trabalhos revisados, o sexo feminino foi predominante em todo o estudo. A idade média dos pacientes avaliados foi de 36 anos no geral, 41,56 anos para DMPI e 10,6 anos para DM juvenil e a raça mais acometida foram os brancos.
2. A DMPI foi o grupo mais observado, seguido da DM juvenil, DM associada a outras doenças do tecido conjuntivo, DM amiópática, e o grupo de menor ocorrência foi a DM associada a neoplasias.
3. A DMJ apresentou-se em 17,7% dos casos como DM amiópática.
4. A DMA ocorreu em 11% dos pacientes e foi mais freqüente em adultos, sendo 1 caso associado à neoplasia (câncer de próstata) e 1 caso associado à doença do tecido conjuntivo (esclerodermia).
5. A DMDC foi o grupo onde encontramos a maior concentração de pacientes do sexo feminino, sendo a esclerodermia a doença do tecido conjuntivo mais associada ao quadro.
6. Na DMN o sexo feminino esteve em menor proporção em relação aos outros grupos. As neoplasias foram mais freqüentes em pacientes acima dos 60 anos e houve 100% de mortalidade.
7. As lesões cutâneas mais freqüentes foram o heliotropo, a pápula/sinal de Gottron, a foto-sensibilidade e a poiquilodermia. Calcinoses foram mais freqüentes na DMJ. A perda de força foi alteração muscular mais observada e a artralgia esteve mais prevalente que a mialgia.

8. A alteração do aparelho respiratório mais observada foi a pneumopatia intersticial, seguida pela pneumonia bacteriana. No trato gastrointestinal a alteração mais diagnosticada foi a gastrite.
9. DHL foi a enzima sérica que se mostrou elevada na maioria dos pacientes, seguida da AST. FAN apresentou positividade em 70% dos casos, com títulos considerados altos em 61,8%, sendo o padrão pontilhado o mais freqüente.
10. Realizou-se mais freqüentemente, em ordem decrescente, biópsia cutânea, ENMG e biópsia muscular, entretanto, o exame anatomopatológico de biópsia muscular mostrou-se mais específico que os outros dois exames.
11. Presença de mucina na derme ao exame anatomopatológico de pele ocorreu em 39,7% dos casos, sendo mais comum na DMJ (62,5% dos exames).
12. As drogas preferencialmente usadas para o controle da doença foram os corticóides, seguidos da cloroquina e do MTX.

7. ANEXOS

7. ANEXOS

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM DERMATOMIOSITE

Nome:

Sexo:

Raça:

Profissão:

Naturalidade:

Idade de Início da Doença:

Procedência:

*** DIAGNÓSTICO SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO DE BOHAM:**

- ☐ Definitivo
- ☐ Provável
- ☐ Possível

*** ALTERAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS:**

☐ Heliotropo	☐ Telangectasias Periungueais	☐ Ulcerações cutâneas
☐ Pápulas Gottron	☐ Poiquilodermia	☐ Lesões Orais
☐ Sinal de Gottron	☐ Fotossensibilidade	☐ Calcificações
☐ Xerose	☐ Fenômeno Raynaud	☐ Prurido
☐ Rush malar	☐ Púrpura/ Petéquia	☐ Eritrodermia
☐ Eritema nodoso	☐ Livedo reticular	☐ Paniculite
☐ Alopecia	☐ Vasculite de polpas digitais	☐ Edema mãos
☐ Queda de cabelo	☐ Mucínose folicular	☐ Urticária
☐ Vitiligo	☐ Alopecia areata	☐ Psoríase
☐ Piodermite	☐ Micoses superficiais	☐ Escabiose
☐ Herpes zoster	☐ Líquen espinuloso	☐ Rosácea

*** ALTERAÇÕES OSTEO-ARTICULARES ASSOCIADAS:**

☐ Artralgia	☐ Diminuição força muscular cintura escapular
☐ Artrite	☐ Diminuição força muscular cintura pélvica
☐ Mialgia	☐ Osteoporose
☐ Fratura óssea	☐ Necrose da cabeça do fêmur

*** ALTERAÇÕES DO TRATO GASTRO-INTESTINAL ASSOCIADAS:**

☐ Disfagia	☐ Parasitose Intestinal	☐ Hepatoesplenomegalia
☐ Úlcera péptica	☐ Esteatose hepática	☐ Diarréia crônica
☐ Pancreatite	☐ Hemorragia digestiva	☐ Colelitíase

*** ALTERAÇÕES DO TRATO GENITO-URINÁRIO ASSOCIADAS:**

☐ Infecção trato urinário	☐ Insuficiência renal

*** LABORATÓRIO (ENZIMAS) :**

TGO : () SIM () NÃO
Níveis Elevados: () SIM () NÃO

TGP: () SIM () NÃO
Níveis Elevados: () SIM () NÃO

CPK: () SIM () NÃO
Níveis Elevados: () SIM () NÃO

DHL: () SIM () NÃO
Níveis Elevados: () SIM () NÃO

Aldolase: () SIM () NÃO
Níveis Elevados () SIM () NÃO

JÔ-!: () SIM () NÃO
Níveis Elevados () SIM () NÃO

FAN: () SIM () NÃO
Níveis Elevados: () SIM () NÃO

Biópsia Muscular: () SIM () NÃO
compatível com dermatomiosite () SIM () NÃO

Biópsia Cutânea: () SIM () NÃO
compatível com dermatomiosite () SIM () NÃO
Presença de mucina na derme () SIM () NÃO

Eletroneuromiografia : () SIM () NÃO
compatível com dermatomiosite () SIM () NÃO

Ressonância nuclear magnética: () SIM () NÃO
compatível com dermatomiosite () SIM () NÃO

*** AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA:**

-Eletrocardiograma: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO

-Ecocardiograma: () SIM () NÃO
Alterado: () SIM () NÃO

*** AVALIAÇÃO PULMONAR:**

- Raio X de tórax: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO
- Tomografia de tórax: () SIM () NÃO
Alteração () SIM () NÃO
- Teste de função pulmonar: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO

*** AVALIAÇÃO GASTROENTEROLÓGICA:**

- Protoparasitológico de fezes: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO
- Raio X esôfago, estômago e duodeno: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO
- Endoscopia digestiva alta: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO
- Colonoscopia: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO
- Retossigmoidoscopia: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO
- Enema opaco: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO
- Pesquisa de sangue oculto nas fezes: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO
- Ultrassonografia de abdome: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO

*** AVALIAÇÃO GENITO-URINÁRIA:**

- Ultrassonografia pélvica: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO
- Mamografia: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO
- Citologia oncótica: () SIM () NÃO
Alterado () SIM () NÃO

*** TRATAMENTO:**

- ☐ Prednisona
- ☐ Cloroquina
- ☐ MTX
- ☐ Colchicina
- ☐ Azatioprina
- ☐ Ciclofosfamida
- ☐ Ciclosporina
- ☐ Pulso de metilprednisolona
- ☐ Talidomida
- ☐ Deflazacort
- ☐ Dapsona
- ☐ Clorambucil
- ☐ Gamaglobulina

*** EVOLUÇÃO:**

- ☐ Melhorado
- ☐ Curado
- ☐ Óbito

*** CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA**

- ☐ Polimiosite
- ☐ Dermatomiosite
- ☐ PM ou DM associada à malignidade interna
- ☐ PM ou DM infantil
- ☐ PM ou DM associada a outra doença do tecido conectivo
- ☐ DM amiopática

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

Adams-Gandhi LB, Boyd A, King LE Jr. Diagnosis and management of dermatomyositis. *Compreh Therapy*. 1996;22(3):156-64.

Aguiar FCA Jr, Gonzaga HFS, Almeida OP, Spolidório LC, Jorge MA. Dermatomiosite: revisão de literatura. *J Bras Med*. 2002;83(1):30-4.

Airio A, Pukkala E, Isomakih. Elevated câncer incidence in patients with dermatomijositis: a population based study. *J Rheumatol*. 1995;22:1300-3.

Backhouse O, Griffiths B, Henderson T, Emery P. Ophthalmic manifestations of dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:447-9.

Basset-Seguin N, Rougeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine, R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Arch dermatol*. 1990;126:633:7.

Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum*. 1985;28:249-55.

Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. A computer-assisted analysis of 153 patients with polimyositis and dermatomyositis. *Medicine*. 1977;56:255-86.

Boham A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1975;292:344-7,403-7.

Borgia F, Vaccaró M, Guarnieri F, Cannavó SP, Guarnieri B. Dermatomyositis associated with IgG myeloma. *Br Jr Dermatol*. 2001;144:186-221.

Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *An Intern Med*. 2001;134:1087-95.

Bussab WO, Morettin PA. Estatística básica. 5a ed. São Paulo: Saraiva; 2002.

Callen JP. Collagen vascular diseases. *J Am Dermatol*. 2004;51:427-39.

Callen JP. Dermatomyositis: diagnosis, evaluation and management. *Minerva Med*. 2002a;93:157-67.

Callen JP. Dermatomyositis. *Lacent*. 2000;355:53-7.

Callen JP. When and how should the patient with dermatomyositis or amyopathic dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol*. 2002b;138:969-71.

Caproni M, Cardinali C, Parodi A, Giomi B, Papini M, Vaccaro M, Marzano A, De Simone C, Fazio M, Rebora A, Fabbri P. Amyopathic dermatomyositis. A review by the italian group of immunodermatology. *Arch Dermatol*. 2002a;138:23-7.

Caproni M, Parodi A, Marzano AV, et al. Dermatomyositis in 132 patients with different clinical subtypes: cutaneous signs, constitutional symptoms and circulation antibodies. *Acta Derm Venereol*. 2002b;82:48-51.

Caro I. Dermatomyositis as a systemic disease. *Med Clin N Am*. 1989;73(5):1181-92.

Chan HL. Dermatomyositis and cancer: East and weast. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:699-700.

Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyosistis: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2001;825-31.

Cherin P, Chosidow O, Herson S. Polymyosites et dermatomyosites. Actualites. *Ann Dermatol Venereol*. 1995;122:447-54.

Chowdhary V, Wakhlu A, Agarwal A, Misra R. Outcome in juvenile dermatomyositis. *Indian Pediatrics*. 2002;39:931-5.

Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapssone therapy. *Int J Dermatol*. 2002;41:182-4.

Cosnes A, Amaudric F, Gherardi R, Verroust J, Wechsler J, Revuz J, Roujeau JC. Dermatomyositis without muscle weakness. *Arch Dermatol*. 1995;131:1381-85.

Cox NH. Allergy to benzalkonium chloride simulating dermatomyositis. *Contact Dermatitis*. 1994;31:50-1.

Davies MG, Hickling P. Familial adult dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2001;144:415-6.

Dawkins MA, Jorizzo JL, Walker FO, Albertson D, Sinal SH, Hinds A. Dermatomyositis: a dermatology-based case series. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:397-404.

Del Pozo J, Almagro M, Martínez W, Yebra-Pimentel MT, Garcia-Silva J, Peña-Penabad C, Fonseca E. Dermatomyositis and mucionosis. *Int J Dermatol*. 2001;40:120-4.

Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164: 1182-5.

Dourmishev LA. Dermatomyositis associated with malignancy. 12 case reports. *Rheuma Derm*. 1999; 28: 193-9.

Dourmishev LA, Dourmishev AL, Schwartz RA. Dermatomyositis: cutaneous manifestations of its variants. *Int J Dermatol*. 2002;41:625-30.

Drake LA, Dinehart CSM, Farmer ER, Golte RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, Pariser DM, Skouge JW, Webster SB, Whitaker DC, Butler B, Lowery B. Guidelines of care for dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:824-9.

el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:560-5.

Englund P, Nennesmo I, Klareskog L, Lundberg IE. Interleukin-1alfa expression in capillaries and major histocompatibility complex class I expression in type II muscle fibers from polymyositis and dermatomyositis patients. Important pathogenic features independent of inflammatory cell clusters in muscle tissue. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1044-55.

Federman DG, Radonich M, Kirsner RS. Fatal bladder cancer and dermatomyositis. *South Med J*. 2000;93(5):492-3.

Gallais V, Crickx B, Belaich S. Facteur pronostiques et signes prédictifs de cancer au cours de la dermatomyosite de l'adulte. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123:722-6.

Garcia Vázquez E, Gutiérrez Guisado J, Blanco García A. Presentación de ocho casos de dermatomiositis: existe asociación de esta entidad con neoplasia? *Rev Clin Esp*. 1998;198:217-20.

Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol*. 2000;27:1542-5.

Ghali FE, Stein LD, Fine J-D, Burkes J, McCauliffe DP. Gingival telangiectases: An underappreciated physical sign of dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 1999;135:1370-4.

Hagman JH, Bianchi L, Capione E, Vidolin AP, Chimenti S. Dermatomyositis associated with ovarian transitional cell carcinoma. *J Am Dermatol*. 2001;45:642-3.

Hanke CW, Thomas JA, Lee EW, Jolivet DM, Rosenberg MJ. Risk assessment of polymyositis/ dermatomyositis after treatment with injectable bovine collagen implants. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:450-4.

Hausmanowa- Petruszewicz I, Kowalska- Oledzka E, Miller FW, Jarzabek- Chorzelska M, Targoff IN, Blaszczyk-Kostanecka M, Jablonska S. Clinical, serologic, and immunogenetic features in polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1257-66.

Hengstman GJD, Van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, Van Engelen BGM. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:141-2.

Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, Evans SR, Felson DT. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001;357:96-100.

Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Sem Arthritis Rheum*. 1986;15:168-78.

Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:35-9.

Haupt KR, Sontheimer RD. Autoimmune connective tissue disease and connective tissue disease-like illnesses after silicone gel augmentation mammoplasty. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:626-42.

Huber AM, Hicks JE, Lachenbruch PA, Perez MD, Zemel LS, Rennebohm RM, Wallace CA, Lindsley CB, Passo MH, Ballinger SH, Bowyer SL, Reed AM, White PH, Katona IM, Miller FW, Rider LG, Feldman BM. Validation of the childhood health assessment

questionnaire in the juvenile idiopathic myopathies. *J Rheumatol*. 2001;28:1106-11.

Hunger RE, Dürr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology*. 2001;202:123-6.

Iannone F, Cauli A, Yanni G, Kingsley GH, Isenberg DA, Corrigan V, Panayi GS. T-lymphocyte immunophenotyping in polymyositis and dermatomyositis. *British J Rheumatol*. 1996;35:839-45.

Ihn H, Asano Y, Kubo M, Yamane k, Jinnin M, Yazawa N, Fujimoto M, Tamaki k. Clinical significance of serum surfactant protein D (SP-D) in patients with polymyositis/ dermatomyositis: correlation with interstitial lung disease. *Rheumatology*. 2002;41:1268-72.

Jäger C, Sirvent N, Rabasse N, Soler C, Sebag F, Boutte P, Lacour JP. Dermatomyosite juvénile dans la région niçoise. Etude rétrospective 1991-2001. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:1120-4.

Jorizzo JL. Dermatomyositis. In: Bologna J, Jorizzo JLRapini RP editors. *Dermatology*. London: Mosby; 2003. v.1, p.615-23.

Jorizzo JL. Dermatomyositis. Practical Aspects. *Arch Dermatol*. 2002;138:114-7.

Joseph JV, Turner KJ, Bramwell SP. Dermatomyositis: a rare initial presentation of adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 2002;168: 637.

Juarez M, Misischia R, Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/ dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2003;29:163-84.

Kimball AB, Summer RM, Turner M, Dugan EM, Hicks J, Miller FW et al. Magnetic Resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1866-73.

Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:857-61.

Koler RA, Montemarano A. Dermatomyositis. *Am Fam Physician*. 2001;64:1565-72.

Kovacs SO, Kovacs SC. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:899-920.

Lalla SC, Aldridge RD, Tidman MJ. Carcinoma of the penis presenting with dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:556-8.

Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic and malignancy - is there an association? *Scand J Rheumatol*. 2001;30:185-8.

Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis. *International J Dermatol*. 1997; 36: 904-7.

Lupton JR, Figueroa P, Berberian BJ, Sulica VI. An unusual presentation of dermatomyositis: the type Wong variant revisited. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:908-12.

Mallon E, Osborne G, Dinneen M, Lane RJM, Glaser M, Bunker CB. Dermatomysitis in association with transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Dermatol*. 1999;24:94-6.

Maoz CR, Langevitz P, Livneh A, Blumstein Z, Sadeh M, Bank I, Gur H, Ehrenfeld M. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: An 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 1998; 27: 319-24.

Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, Courtois H. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*. 2001a;28:2230-7.

- Marie I, Lecom F, Hachulla E, Antonietti M, François A, Levesque H, Courtois H. An uncommon association: celiac disease and dermatomyositis in adults. *Clin Exp Rheumatol*. 2001b;19:201-3.
- Marie I, Hatron PY, Levesque H, Hachulla E, Hellot M F, Michon-Pasturel U, Courtois H, Devulder B. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine*. 1999;78:139-46.
- Mastaglia FL, Philips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002;28:723-41.
- Maugars Y M, Berthelot J M M, Abbas A A, Mussini J M B, Nguyen J M D, Prost A M. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clinical Experimental Rheumatol*. 1996; 14: 263-74.
- Mebazâa A, Boussen H, Nouria R, Rokbani L, Osman- Dhahri A B, Bouaouina N, Laouani-Kechrid C, Louzir B, Zahaf A, Kamoun R. Dermatomyositis and malignancy in Tunisia: A multicenter national retrospective study of 20 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 530-4.
- Medsger JAJr, Oddis CV. Classification and diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1995;22:581-5.
- Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, Pachman LM. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the national institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases registry. *Arthritis Rheum*. 2003;49:300-5.
- Nakanishi K, Cuaing H, Husseinazadeh N. Dermatomyositis as a presenting symptom of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1999; 94(5):836-8.
- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:43-55.

Nousari HC, Ha VT, Laman SD, Provost TT, Tausk FA. "Centripetal flagellate erythema": a cutaneous manifestation associated with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1999;26:692-5.

Nyberg P, Wikman AL, Nennesmo I, Lundberg I. Increased expression of interleukin 1 alpha and MHC class I in muscle tissue of patients with chronic, inactive polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2000;27:940-8.

Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TAJr. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20 years study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol*. 1990;17:1329-34.

Oddis CY. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:492-7.

Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2285-93.

Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty CA, Pallansch MA, Fink CW, Gewanter HL, Jerath R, Lang BA, Sinacore J, Szer IS, Dyer AR, Hochberg MC. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol*. 1998;25:1198-204.

Pachman LM. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002;28:579-602.

Pachman LM, Litt DL, Rowley AH, Hayford JR, Caliendo J, Heller S, Ticho BS, Christensen M, Patterson B, Ytterberg SR, Pallansch M. Lack of enteroviral RNA or bacterial DNA in magnetic resonance imaging-directed muscle biopsies from twenty children with active untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1513-8.

Park JH, Olsen NJ, King LJr, Vital T, Buse R, Kari S, Hernanz-Schulman M, Price RR. Use of magnetic resonance imaging and P-31

magnetic resonance spectroscopy to detect and quantify muscle dysfunction in the amyopathic and myopathic variants of dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:68-77.

Park JH, Woo Lee C. Concurrent development of dermatomyositis and morphoea profunda. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:324-7.

Parodi A, Caproni M, Marzano AV, De Simone C, La Placa M, Quaglini P, Veller Fornaza CV, Zane C, Vaccaro M, Papini M, Fabbri P, Rebora A. Dermatomyositis in 132 patients With different clinical subtypes: cutaneous signs, constitutional symptoms and circulating antibodies. *Acta Dermatol Venerol.* 2002; 82: 48-51.

Pautas E, Chérin P, Piette JC, Pelletier S, Wechsler B, Cabane J, Herson S. Features of polymyositis and dermatomyositis in the elderly: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;24:1-4.

Pelle MT, Callen PJ. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2002;138:1231-3.

Pellissier JF, Civatte M, Fernandez C, Bartoli C, Chetaille B, Schleinitz N, Figarella-Branger DF. La dermatomyosite et la polymyosite. *Rev Neurol(Paris).* 2002;158(10):934-47.

Peloro TM, Miller OF, Hahn TF, Newman ED. Juvenile dermatomyositis: a retrospective review of a 30-year experience. *J M Acad Dermatol.* 2001;45:28-34.

Pinto LF, Angel AM, Bohorquez R, Lopez CM. Caracterización de los pacientes con polimiositis y dermatomiositis del Servicio de Reumatología de Instituto de Seguros Sociales de Medellín, Colombia, 1992-2000. *Rev Colomb Reumatol.* 2003;10:9-18.

Plamondon S, Dent PB. Juvenile amyopathic dermatomyositis: results of a case finding descriptive survey. *J Rheumatol.* 2000;27:2031-4.

Pollak DF. Estudo da evolução e prognóstico na dermatopolimiosite. *Rev Bras Reumatol*. 1986; 26:44-60.

Ramanan AV, Sawhney S, Murray KJ. Central nervous system complications in two cases of juvenile onset dermatomyositis. *Rheumatology*. 2001;40:1293-8.

Rankin WR, Herman JR. Rapidly progressive transitional cell carcinoma associated with dermatomyositis. *J Urol*. 2002;167:639-40.

Russo RAG, Katsicas MM, Dávila M, Ciocca M, Zelazko M. Cholestasis in juvenile dermatomyositis. Report of three cases. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1135-42.

Sallazar-Paramo M, Gonzáles-Covarrubias I, Garcia-De La Torre I. Características clínicas e sorológicas em um grupo de pacientes mexicanos com dermatomiosite juvenil. *Rev Bras Reumatol*. 1998;38:5-8.

Sallum AFE, Kiss MHB, Sashetti S, Resende MBD, Moutinho KC, Carvalho MS, Silva CAA, Marie SKN. Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:889-9.

Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 2a ed. São Paulo: Ed Artes Médicas; 2000. p.345-73.

Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32:273-84.

Scola RH, Werneck LC, Preved DMS, Toderke EL, Iwamoto FM. Diagnosis of dermatomyositis and polymyositis. A study of 102 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(3):789-99.

See Y, Giam YC, Chung HH. A retrospective study of 13 oriental children with juvenile dematomyositis. *Ann Acad Med Singapore*. 1997;26:210-4.

Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:482-91.

Sparza A, Liozon E, Herrmann F, Kim L, Lebrun V, Soria P, Loustaud-Ratti V, Bouyssou-Gauthier ML, Boulinguez S, Bédane C, Jauberteau MO, Vidal E, Bonnetblanc JM. Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis. A study of 40 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138:885-90.

Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2001;85(1):41-5.

Stonecipher MR, Jorizzo JL, Monu J, Walker F, Sutej PG. Dermatomyositis with normal muscle enzyme concentrations. *Arch Dermatol*. 1994;130:1294-9.

Talanin NY, Bushore D, Rasberry R, Rudolph T, Tuli M, Friedman-Musicante R. Dermatomyositis with the features of inclusion body myositis associated with carcinoma of the bladder. *Br J Dermatol*. 1999;141:926-30.

Tanabe S, Mitomi H, Sada M, Yamazaki I, Akaboshi T, Okaiasu I, Kameya T, Saigenji K. Parathyroid hormone-related protein production by adenocarcinoma in Barrett's esophagus patient with dermatomyositis. *Digest Dis Sciences*. 2001;46:1584-7.

Targoff IN. Humoral immunity in polymyositis/ dermatomyositis. *J Invest Dermatol*. 1993;100(1 Suppl):116-23.

Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:475-81.

Trüeb RM. Dermatomyositis. *Dermatologic Therapy*. 2001;14:70-80.

Tymms K, Webb J. Dermatopolymyositis and others connective tissue diseases: a review of 105 cases. *J Rheumatol*. 1985;12:1140-8.

Yazici Y, Kagen LJ. The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:498-500.

Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int Dermatol*. 2002; 41: 729-34.

Watanabe C, Okubo Y, Oh-i T, Koga M, Abe H, Tawara K, Tsuboi N, Hayashi T. A case of dermatomyositis associated with mechanic's hand. *J Dermatol*. 2000;27:711-6.

Wei-han H, De-lin C, Hua-qing M. Study of 45 cases of nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. *Am J Clin Oncol(CCT)*. 1996;19(1):35-8.

Weitoft T. Occurrence of polymyositis in the County of Gävleborg, Sweden. *Scand J Rheumatol*. 1997;26:104-6.

Werth VP, Callen JP, Ang G, Sullivan KE. Associations of tumor necrosis factor and HLA polymorphisms with adult dermatomyositis: implications for a unique pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2002;119:617-20.

Wong KO. Dermatomyositis: a clinical investigation of twenty-three cases in Hong-Kong. *Br J Dermatol*. 1969;81:544-7.