

Dermatomiosite com enzimas musculares normais e envolvimento pulmonar

Dermatomyositis with normal muscle enzymes and pulmonary involvement

Sandra Marques*, Maria Helena Pacheco**, António Martins Baptista**, Maria Graça Freitas***, José Malhado[§]

Resumo

A dermatomiosite (DM) é uma doença sistémica auto-imune rara, de origem desconhecida, caracterizada por alterações inflamatórias da pele e músculos. Com a terapêutica actualmente disponível, a sobrevida desta doença aos cinco anos é superior a 90%. Um subtipo clínico recentemente descrito, caracteriza-se pelo não envolvimento muscular e denomina-se DM amiopática ou DM sine myositis. O envolvimento pulmonar, na forma clássica ou amiopática da DM, é conhecido desde os anos 50 e confere mau prognóstico a esta doença, com 66% de mortalidade aos cinco anos.

Os A.A. apresentam o caso clínico de uma mulher indiana, de 42 anos, internada por febre, tosse e dispneia e alterações cutâneas com três semanas de evolução. Os dados clínicos e os exames complementares levaram ao diagnóstico de DM com compromisso pulmonar.

Os A.A. discutem esta apresentação clínica e fazem uma revisão da literatura.

Palavras chave: Dermatomiosite amiopática, pneumonia intersticial aguda, lesão alveolar difusa.

Abstract

Dermatomyositis (DM) is a rare autoimmune disease with inflammatory damage of muscles and skin. The survival rate is greater than 90% with current therapy. DM sine myositis is a

particular form of this disease that may be associated with pulmonary damage. Prognosis is related to pulmonary interstitial damage.

The authors report the case of a 42-year-old Indian woman with fever, cough, dyspnea and skin damage of three weeks duration, admitted in the emergency room. Clinical examination and laboratory analyses led to the diagnosis of DM with pulmonary damage. The clinical presentation and review of the literature on the subject is discussed

Key words: Dermatomyositis sine myositis, pulmonary interstitial disease, diffuse alveolar damage.

Introdução

A DM é uma doença rara, com uma incidência mundial de 2-10 novos casos/ 1000 habitantes por ano¹. É classificada como uma doença do tecido conjuntivo, sendo mais frequente no sexo feminino, numa relação de 2:1², e apresenta uma distribuição bimodal com dois picos de incidência, a que correspondem duas formas clínicas distintas¹⁻⁴ designadas por juvenil (dos 5 aos 24 anos) e do adulto (dos 45 aos 64 anos)². O início da DM é geralmente insidioso, sendo marcado pelas manifestações cutâneas que, muitas vezes, precedem o início da doença muscular,^{1,3} podendo mesmo ocorrer isoladamente.^{4,5,6} As lesões cutâneas (*rash* heliotrópico e pápulas de Gottron) características são consideradas patognomónicas da DM.^{1,4,7,8} Estas alterações são edema e eritema violáceo que se distribui em torno dos olhos (*rash* heliotrópico) e pápulas violáceas descamativas sobre proeminências ósseas, nomeadamente ao nível das articulações das mãos (pápulas de Gottron). Outras alterações cutâneas frequentes associadas são o eritema das superfícies extensoras, telangiectasias dos leitos ungueais, enfartes periungueais e sinal de Gottron.^{1,4} O diagnóstico da DM coloca-se num indivíduo com fraqueza muscular e lesões cutâneas características e confirma-se com as alterações nos enzimas musculares, na biopsia muscular e no electromiograma. A DM amiopática ou DM *sine myositis* é um subtipo clínico desta doença, inicialmente descrito, em 1963, por Pearson,⁷ e representa dois a 18% de doentes com DM. Os doentes que se apresentam com erupção cutânea típica de DM, mas sem envolvimento muscular (sem fraqueza muscular, com enzimas musculares normais e com electromiograma normal) são inicialmente designados como tendo DM com enzimas musculares normais.^{4,9} Na maioria dos casos surge envolvimento muscular nos primeiros dois anos após o aparecimento das lesões cutâneas, sobretudo nos primeiros seis meses.⁷ Naqueles em que este envolvimento nunca é demonstrado, fala-se em DM amiopática^{4,8,9}. Existe associação entre DM e neoplasia¹⁰. Vários

*Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

**Assistente Graduado de Medicina Interna

***Assistente Graduada de Pneumologia

[§]Director de Serviço de Medicina

Serviço de Medicina 1 do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 25/02/03

estudos envolvendo grupos com mais de 100 doentes com DM demonstraram que a relação entre esta e a neoplasia é de 15 a 30%. O risco, nos casos de associação com neoplasia, é maior no primeiro ano após o diagnóstico, diminuindo depois de forma gradual.¹¹ Os locais da neoplasia são os esperados para o sexo e a idade do doente. Nos casos de associação, a terapêutica do tumor resulta na regressão clínica da DM, quando esta é paraneoplásica.¹

A doença intersticial pulmonar associada à DM foi inicialmente descrita em 1956.¹² Actualmente, esta ligação está bem documentada, podendo ocorrer em 45% dos doentes com DM.¹³ Destes, cinco a 10% têm alterações radiológicas e 30 a 40% têm alterações no estudo da função respiratória.¹² Neste contexto, os anticorpos (AC) anti-sintetase anti-Jo-1 são os melhores marcadores de doença inflamatória muscular associada a doença intersticial pulmonar.^{12,13} Assim, a DM com envolvimento pulmonar também é denominada de síndrome das anti-sintetases. Este subgrupo de doentes tem um pior prognóstico.

Caso clínico

Mulher de 42 anos, indiana, natural do Quênia e residente em Portugal há 26 anos, solteira, gerente comercial. Sem doenças conhecidas e sem qualquer medicação regular, iniciou, três semanas antes do internamento, quadro de febre (38°C), cansaço, tosse seca irritativa e dispneia de agravamento rapidamente progressivo. Duas semanas antes notara o aparecimento de edema facial e máculas descamativas, na face, mãos e pernas. No dia do internamento, apresentava dispneia em repouso. Referia anorexia e emagrecimento de 12 kg (passa de 70 kg para 58 kg) nos últimos três meses, negando fraqueza muscular, bem como disfagia, palpitações e artralgias. Não havia hábitos etanólicos, tabágicos e toxicofílicos. Sem contacto com animais e sem viagens recentes. Antecedentes familiares irrelevantes.

Objectivamente, com razoável estado geral, mucosas pálidas, desidratada, polipneica (FR de 34 cpm), com tiragem global e cianose. Temperatura de 37,2°C, TA de 93/71 mmHg e FC de 123 ppm. Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular rude e ferveores subcrepitantes no terço inferior dos hemitóraces. Edema periorbitário com eritema violáceo, sugestivo de *rash* heliotrópico. Eritema descamativo na região malar, pirâmide nasal, sulco naso-geniano (Fig. 1) e região torácica anterior em V (zona do decote). Lesões anelares descamativas na superfície anterior das coxas e nos joelhos. Enfartes periungueais e telangiectasias na região lateral dos dedos e pápulas violáceas descamativas nas articulações das mãos (sugestivo de pápulas de Gottron), e eritema simétrico violáceo no dorso das mãos (sinal de Gottron) (Fig. 2). Sem lesões nas mucosas. Exame neurológico sem alterações.

Os exames complementares inicialmente realizados revelaram anemia (11g/dl), normocrômica e normocítica, leucopenia (3000 μ l), com fórmula conservada; velocidade



Fig. 1 – Edema periorbitário com eritema violáceo sugestivo de rash heliotrópico. Eritema descamativo na região malar; pirâmide nasal e sulco nasogeniano.



Fig. 2 – Pápulas de Gottron



Fig. 3 — Radiografia do tórax com reforço intersticial difuso e padrão alveolar nas bases

de sedimentação de 70 mm na primeira hora. Funções hepática e renal dentro dos parâmetros normais. Radiografia do tórax com infiltrado intersticial difuso, mais acentuado nas bases. Gasometria arterial com hipoxémia (49 mmHg) e hipocapnia (24 mmHg). Perante as alterações cutâneas patognomônicas de DM, foi colocado este diagnóstico. Efectuou-se, por isso, determinação de creatinino-fosfoquinase (CPK) e aldolase, que foi normal, e dos anticorpos anti-nucleares (ANA) e anti-Jo1, que foram negativos. Fez também electromiograma, que não revelou alterações. Não foi, por isso, efectuada biopsia muscular. Uma vez que havia um quadro de tosse seca e irritativa e dispneia progressiva, e a radiografia do tórax revelava infiltrados intersticiais difusos e padrão alveolar nas bases, foi realizada TAC torácica (Fig. 3), que confirmou a existência dum processo de alveolite nas bases. Iniciou, por isso, tratamento com prednisolona (2 mg/kg/dia), com regressão completa das lesões cutâneas. Uma vez que existia um quadro constitucional importante e que a DM/síndrome das anti-sintetases se pode associar a neoplasia, foram também pedidos marcadores tumorais e TAC abdómino-pélvica, que não revelaram alterações. Por ausência de qualquer melhoria pulmonar clínica, gasimétrica e radiológica com a corticoterapia de alta dose, outros exames foram igualmente realizados – anti-DNA, anti-SSA, anti-SS-B, RNP, Sm, anti-mitochondriais (AMA), anti-musculo liso (ASMA), anti-Scl-70, ANCA, factor reumatóide (FR), Complementos, doseamento de imunoglobulinas; serologia VIH, Hepatites B e C, CMV, EBV, VDRL, PC, *Mycoplasma*, *Legionella*, *chlamydia*; Hemoculturas em BHI e Bactec – que foram normais ou negativos. O ecocardiograma apresentava discreta disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Realizou, então, broncofibroscopia, com lavado bronco-alveolar (LBA). O LBA continha células ciliadas, linfócitos e PMN. Não foi realizada a contagem diferencial CD4/CD8 no LBA, porque não havia viabilidade das células para a mesma.

Sem melhoria do quadro respiratório, a doente foi transferida para um Serviço de Pneumologia, onde realizou biopsia pulmonar transtorácica que mostrou edema subpleural, tampões de tecido granulomatoso nos alvéolos, ligeiro infiltrado inflamatório intersticial de predomínio linfocitário, hiperplasia dos pneumócitos tipo II e áreas de ligeira fibrose das paredes alveolares, o que é compatível com bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP). Iniciou, então, azatioprina e teve alta, clinicamente melhorada (gasometricamente com PaO₂ de 78 mmHg e radiologicamente sobreponível) sob prednisolona (50 mg/dia) e azatioprina (40 mg/dia).

A doente foi reinternada um mês após a alta (desconhece-se seguimento em ambulatório e aderência à terapêutica) na Unidade de Cuidados Intensivos, em insuficiência respiratória global. Verificou-se o óbito ao fim de três dias, em fálencia respiratória refractária à ventilação mecânica.

A autopsia revelou VD e VE com discreta hipertrofia e alteração do parênquima pulmonar com múltiplas membranas hialinas, extensas áreas de edema, hemorragia e infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos e plasmócitos; hiperplasia das células alveolares, sendo compatível com lesão alveolar difusa em fase aguda ou exsudativa.

Discussão

O diagnóstico de DM parece ser evidente, com base nas lesões que a doente apresentava. Uma revisão de um grupo italiano de imunodermatologia⁸ afirma que as lesões cutâneas da DM amiópática são indistinguíveis da DM clássica. De acordo com a recente reclassificação da DM^{4,9}, a doente apresentava um quadro clínico de DM com enzimas musculares normais.

Em 75% dos casos, o envolvimento pulmonar na DM pode preceder as alterações musculares.¹² Algumas das manifestações pulmonares são o resultado de aspiração secundária à disfagia, de hipoventilação devida à fraqueza muscular, de infecções oportunistas e, outras vezes, de pneumonite devida a drogas. No entanto, a doença intersticial pulmonar parece estar relacionada com alterações imunológicas de base, presentes em cinco a 30% dos doentes¹³ e, noutras séries, em 50%.³ As manifestações de doença intersticial pulmonar consistem em tosse irritativa subaguda ou crónica, dispneia, fevres bibasais, hipoxemia com hipocapnia, radiografia com infiltrados intersticiais/alveolares, principalmente a nível basal, e testes de função respiratória com padrão restritivo.¹² As alterações musculares podem surgir vários meses após o diagnóstico de DM e de doença intersticial pulmonar, com evidente fraqueza muscular e subida dos valores enzimáticos. Isto é, não há relação entre as queixas musculares e os sintomas respiratórios. No estudo prospectivo de Grau *et al*,¹² seis em oito doentes com DM e envolvimento pulmonar desenvolveram miosite vários meses mais tarde. No caso desta doente, o rápido desfecho clínico não permite prever um possível envolvimento muscular.

A contagem e o tipo de células do LBA tem significado prognóstico e de resposta à terapêutica. É de se esperar uma boa resposta ao tratamento quando no LBA existe uma contagem de linfócitos superior a 10%. O aumento de PMN indica destruição alveolar difusa.¹² No presente caso clínico não dispomos desses dados para analisar.

Existe um largo espectro de doença intersticial pulmonar que, ao ser definido, permitiu determinar o prognóstico.¹³ Assim, histologicamente, pode-se dividir em pneumonia intersticial aguda (AIP), bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP) e lesão alveolar difusa (DAD).^{12,13} No estudo retrospectivo de Tazelaar *et al*,¹³ todos os doentes com instalação rápida dos sintomas pulmonares tiveram uma mortalidade de 100% aos seis meses. Os doentes com início insidioso do quadro respiratório tiveram prognóstico variável. Segundo estes autores, o estudo

histológico do tecido pulmonar é o melhor indicador de prognóstico nos doentes com DM e envolvimento pulmonar.¹³ Assim, doentes com BOOP aparentemente têm melhor prognóstico, com uma sobrevida de 67%. Schwartz *et al*¹⁴ sugerem que alguns doentes com BOOP podem progredir para AIP e DAD. Esta evolução desfavorável verifica-se no caso clínico apresentado: a biópsia pulmonar realizada foi compatível com BOOP e a autópsia revelou DAD como a causa de morte. Doentes com pneumonite intersticial aguda têm, neste estudo,¹³ pior prognóstico que os indivíduos com BOOP, com uma sobrevida de 33%. Na literatura, todos os doentes com evidência da DAD morreram de ARDS.¹⁵

O anticorpo anti-JO-1 é um marcador de doença pulmonar intersticial, podendo surgir em 50% dos doentes com DM associada a doença pulmonar.³ Há, no entanto, descrições de lesão pulmonar sem a presença destes AC,^{12,16} bem como de doença pulmonar grave em doentes com miosite moderada ou, mais raramente, sem evidência clínica ou laboratorial de miosite.^{16,17}

A terapêutica com corticóides e azatioprina induz rápida remissão muscular, mas parece não ser suficientemente potente para evitar a progressão para alveolite fibrosante.¹⁶ Terá sido este o caso desta doente? Alguns autores,¹² preconizam que o uso de ciclosporina ou de ciclofosfamida nos estádios iniciais de fibrose pulmonar pode conduzir a melhor prognóstico, uma vez que o tratamento precoce do processo inflamatório poderá evitar a lesão irreversível da membrana alvéolo-capilar. A ciclosporina parece ser mais eficaz e menos tóxica que a azatioprina na indução da remissão do quadro pulmonar.

Neste caso clínico, o resultado histológico da biópsia pulmonar de BOOP, levava a pensar numa evolução favorável, apesar de não ser evidente uma melhoria radiológica. A terapêutica com corticóides e azatioprina permitiu melhoria parcial clínica e gasimétrica. Uma resposta mantida é esperada em cerca de 50% dos doentes. O período de um mês em ambulatório (desconhece-se aderência à terapêutica) terminou em reinternamento por insuficiência respiratória, tendo a doente falecido quatro meses após o diagnóstico, em falência respiratória, no contexto de DAD revelada na autópsia.

Bibliografia

1. Inflammatory muscle disease 7.13.1-7.13.14. Medsger T, Oddis C, Rheumatology 2nd Ed 1997. Mosby.
2. Dermatomyosite 1437-1444, Esteves J, Bptista A, Rodrigo F e Gomes MA. Dermatologia, 2ªEd 1992. Fundação Calouste Gulbenkian.
3. Viana de Queiroz. Polimiosite/Dermatomyosite. Reumatologia 2 1ª Edição 2002.
4. Jorizzo JL. Dermatomyositis: Practical Aspects. Arch Dermatol 138 (1) 2002: 114-116.
5. Sto R *et al*. Cutaneous changes of dermatomyositis in patients with normal muscle enzymes: Dermatomyositis sine myositis? J Am Acad Dermatol 1993; 28: 951-961.
6. Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis: a review. J Invest Dermatol 1993; 100: 5124-5127.
7. Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 560-565.
8. Caproni M, Cardinali C, Parodi A *et al*. Amyopathic dermatomyositis: a review by the Italian Group of Immunodermatology. Arch Dermatol 2002; 138 (1): 23-33.
9. Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? J Am Acad Dermatol 2002; 46: 626-636.
10. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based estudy. J Rheumatol 1995; 22: 1300-1303.
11. Fudman EJ, Schnitzer TJ. Dermatomyositis without creatine kinase elevation: a poor prognostic sign. Am J Med 1986; 80: 329-332.
12. Grau J, Miró O, Pedrole *et al*. Interstitial lung disease related to dermatomyosite. Comparative study with patients without lung involvement. J Rheumatol 1996; 23: 1921-1926.
13. Tazelaar HD, Viggiano R *et al*. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis-clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 727-733.
14. Schwartz MI, Matthay RA, Sahn SA *et al*. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: analysis of six cases and review of literature. Medicine (Baltimore) 1976; 55: 89-104.
15. Katzenstein A, Meyer JL, Mazur MT. Acute Interstitial pneumonia: a clinic pathologic, ultrastrutal and cell kinetic study. Am J Surg Pathol 1986; 10: 256-267.
16. Komocsi A, Kumanovics G, Zibotics H *et al*. Alveolitis may persist during treatment that sufficiently controls muscle inflammation in myositis. Rheumatol Int 2001; 20: 113-118.
17. Sauty A, Rochat T, Schoch O *et al*. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-jo-1 antibodies. Eur Respir J 1997; 10:2097-2912.