

DERMATOMIOSITE JUVENIL ASSOCIADA A ANASARCA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana Filipa Mourão,^{*,***} Teresa Laura Pinto,^{*} Sandra Falcão,^{**} Célia Ribeiro,^{*} Helena Vieira,^{***} Joana Caetano-Lopes,^{****} Patrícia Nero,^{*,**} Fernando Pimentel dos Santos,^{***} José Guimarães,^{**} Jaime Cunha Branco^{**,*}

Resumo

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença reumática sistémica rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação do músculo estriado, pele e tubo digestivo, com prognóstico variável. Os critérios de diagnóstico da DMJ baseiam-se em manifestações clínicas típicas que incluem fraqueza muscular proximal simétrica e alterações cutâneas, acompanhadas de elevação dos enzimas musculares, padrão electromiográfico e biopsia muscular compatíveis com miosite. Alguns factores de mau prognóstico são o envolvimento gastrointestinal e pulmonar, a calcinose e o edema generalizado. Estudos recentes sugerem ainda existir uma associação entre o genótipo -308 AA do gene do Factor de Necrose Tumoral (TNF) e cronicidade da doença. Apresentamos o caso de uma doente de 14 anos com DMJ associada a anasarca, que constitui uma manifestação rara e um factor de mau prognóstico de evolução da doença.

Palavras-chave: Dermatomiosite Juvenil; Anasarca; Prognóstico.

Abstract

Juvenile dermatomyositis (JDM) is a rare systemic disease of unknown etiology characterized by inflammation of the muscle, skin and digestive tract, with variable outcome. The diagnostic criteria include proximal symmetrical muscular weakness,

characteristic skin rashes, elevation of skeletal muscle enzymes and specific electromyographic and muscle biopsy abnormalities. Pulmonary and gastro-intestinal involvements, calcinosis and generalized edema usually indicate severe disease. Recent data suggest an association between the genotype -308 AA of the Tumour Necrosis Factor (TNF) gene and disease chronicity. We present a case of a 14 year-old female with JDM and generalized oedema which is a rare manifestation of the disease and it is associated to a poor outcome.

Keywords: Juvenile dermatomyositis; Generalized Oedema; Outcome.

Introdução

A Dermatomiosite Juvenil (DMJ) é uma doença reumática sistémica rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por inflamação aguda e crónica do músculo estriado e pele, podendo também afectar outros órgãos. É a miopatia inflamatória mais frequente na infância, com uma incidência estimada de 2-3 milhões de crianças por ano¹ e uma prevalência de 3,2 casos por milhão de crianças.² Em Portugal, apesar de algumas séries publicadas de doentes com DM (do adulto),³ não existem estudos epidemiológicos que nos permitam estimar a prevalência desta patologia. A DMJ pode ocorrer em qualquer idade durante a infância e adolescência, sendo, no entanto, mais comum entre os 5 e os 14 anos. A sua apresentação antes dos 2 anos de idade é extremamente rara. No sexo feminino o risco de desenvolver DMJ é duas vezes maior e não parece existir predisposição familiar. Na idade pediátrica, contrariamente aos adultos, não foi encontrada associação com neoplasias.⁴

Além da presença de alterações cutâneas típicas, o diagnóstico de DMJ requer três dos seguintes quatro critérios: fraqueza muscular proximal simétrica, aumento dos níveis séricos dos enzimas musculares, alterações electromiográficas típicas e

*Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa.

**Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa.

***Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital de São Francisco Xavier.

****Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

biopsia muscular compatível.⁵ Contudo, estes critérios estão actualmente em fase de revisão: a DMJ é uma doença heterogénea, sendo que, nem todos os doentes exibem um exantema cutâneo característico, e alguns apresentam valores de enzimas musculares dentro da normalidade, apesar da evidência de miosite.² Adicionalmente, a prática clínica tem vindo a alterar-se ao longo das últimas décadas, verificando-se o uso crescente de técnicas não invasivas, como a ressonância magnética nuclear (RMN), em substituição da biopsia muscular e EMG, especialmente nas crianças. A RMN é o melhor método de imagem para estudar alterações musculares e muitas crianças não preenchem os critérios de diagnóstico de DMJ porque não foram submetidas a procedimentos diagnósticos invasivos. A RMN tem ainda um papel importante na monitorização da resposta muscular à terapêutica (normalização das alterações de sinal das fascias e músculos após tratamento eficaz).²

As manifestações clínicas da DMJ têm geralmente início insidioso e podem ser difíceis de diagnosticar quando a apresentação é atípica, nomeadamente, com edema generalizado, febre, disfagia, disфония, dor abdominal, artrite, calcificações ou melenas.⁶ Após o tratamento inicial, os sintomas de DMJ podem resolver sem recidiva ou podem ocorrer exacerbações da doença.⁴ Apesar de o prognóstico da DMJ ter melhorado significativamente durante as últimas décadas, a doença ainda está associada a considerável morbidade, principalmente num número importante de doentes em que a doença assume uma evolução crónica.⁷

O número crescente de casos publicados recentemente de doentes com DMJ associada a anasarca sugere que esta é uma nova variante da doença, geralmente relacionada com pior resposta à corticoterapia e pior prognóstico. A apresentação de DMJ com anasarca pode revelar-se catastrófica.⁸ Recentemente foi publicado na *Acta Reumatológica Portuguesa* um caso de um doente brasileiro⁹ com DMJ em que a anasarca foi a manifestação inaugural. À luz dos nossos conhecimentos, este é o primeiro caso nacional descrito desta possível nova variante.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 14 anos, raça negra, estudante, natural e residente em Lisboa, sem antecedentes pessoais relevantes, com quadro clínico

de início insidioso, caracterizado por febre e poliartrose migratória envolvendo os ombros, cotovelos, punhos e joelhos, acompanhadas por perda ponderal (12% peso habitual), fraqueza muscular proximal envolvendo as cinturas escapular e pélvica e disfagia alta para sólidos, com 5 meses de evolução. Negava qualquer outra queixa articular ou sistémica. Não apresentava antecedentes familiares patológicos. Dez dias antes do primeiro internamento, iniciou edema bilateral maleolar e periorbitário, sendo internada pelo serviço de urgência para esclarecimento do quadro clínico. No exame objectivo destacava-se exantema violáceo palpebral e edema periorbitário, palidez das mucosas, sopro sistólico II/VI na auscultação cardíaca, diminuição do murmúrio vesicular na base do hemitórax direito na auscultação pulmonar e edema maleolar bilateral. No exame reumatológico apresentava limitação da extensão dos cotovelos (extensão fixa a 30 graus) e fraqueza muscular proximal nos 4 membros (força grau 3/5), com diminuição de todos os reflexos osteo-tendinosos. Não apresentava artrite periférica.

Laboratorialmente salientava-se Hemoglobina: 10,1 g/dl, VGM: 86,8 fl, HGM: 26,6 pg, Leucócitos: $11.700 \times 10^9/L$ (76%N), Plaquetas: $413.000 \times 10^9/L$; Haptoglobina, transferrina e ferritina normais; C3 e C4 normais, T4 livre e TSH normais, ionograma normal (incluindo cálcio, fósforo, magnésio, sódio, cloro e potássio), função renal normal, CK: 2.4343UI, LDH: 5.785U/L, AST: 862UI, ALT: 590UI, FA: 87U/L; GGT: 22U/L; Bilirrubinas, albumina e provas de coagulação normais; VS: 120 mm/h; PCR: 2,35mg/dl ($N < 0,5$), anticorpos (Ac) anti-nucleares (ANA's) 1/1280 (padrão mosqueado), Ac SSA: positivos e anticorpos anti DNAds, anti Jo 1, anti-Scl70, anti-RNP, anti-Sm e anti-centrómero negativos. Ac anticardiolipina IgG fracamente positivos (27 GPL) e IgM, β 2glicoproteína 1 e anticoagulante lúpico negativos. As serologias para vírus de hepatites A, B, C e HIV 1 e 2 foram negativas. O sedimento urinário não revelou alterações e as uroculturas e hemoculturas foram negativas. A radiografia de tórax apresentava reforço do retículo broncovascular na base do hemitórax direito e o electrocardiograma e ecocardiograma trans-torácico eram normais.

O electromiograma efectuado evidenciou achados electrofisiológicos compatíveis com miopatia necrotizante, e a biopsia muscular características de miopatia inflamatória (excesso de variação de fibras musculares, presença de muitas fibras atró-

ficas, algumas células em necrose, infiltrados inflamatórios focais do endomísio com fenómenos de fagocitose de fibras e predomínio de fibras tipo II). Realizou 2 pulsos de gamaglobulina endovenosa (ev) (1 g/Kg/dia) em dois dias sucessivos, apresentando melhoria da fraqueza muscular (força proximal grau 4/5 nos 4 membros) e resolução do exantema periorbitário. Teve alta após 10 dias de internamento e referenciada à consulta de Reumatologia onde foi observada 5 dias após a alta. No dia em que foi observada na nossa consulta, optou-se pelo reinternamento da doente devido a novo agravamento da fraqueza muscular.

No nosso serviço realizou exames complementares de diagnóstico adicionais, de entre os quais se salienta: mioglobina de 9.152,6µg/L e urina das 24 horas que não revelou alterações. Pediu-se doseamento de factor de von Willebrandt que não foi realizado por impossibilidade do Serviço de Patologia Clínica. A manometria esofágica evidenciou esfíncter esofágico inferior hipotónico e as provas de função respiratória foram normais. Foi instituída terapêutica com pulsos endovenosos de metilprednisolona (1.000 mg), durante 3 dias consecutivos, e iniciado de imediato fisioterapia para manutenção da função muscular. Teve alta ao 12º dia de internamento, apresentando recuperação completa da força muscular e redução dos níveis de CK (6.000UI) e mioglobina (2.656,8µg/L).

Durante o seguimento, realizou dois pulsos mensais de metilprednisolona endovenosos (30 mg/Kg; 1.500 mg) com manutenção da força muscular. Dois meses após este internamento foi de novo reinternada no nosso serviço por febre e

agravamento da fraqueza muscular proximal (cinturas pélvica e escapular), com 8 dias de evolução e escassos episódios de tosse com expectoração mucosa. À entrada apresentava-se febril (temperatura axilar: 38,3°C), com edema exuberante da face, membros superiores e inferiores. Na auscultação pulmonar eram notórios ferveres crepitanes na base direita. Apresentava ainda adenomegalias indolores nas cadeias cervicais anteriores e diminuição simétrica da força nos 4 membros (grau 3/5). As análises sanguíneas revelaram anemia normocrômica normocítica (Hg: 10,02 mg/dl), leucocitose com discreta neutrofilia ($12.850 \times 10^9/L$ com 78,6%N), CK: 24728UI, AST: 621UI, ALT: 314UI; LDH: 2197U/L, FA: 79U/L; GGT: 28U/L; Albumina: 3,6g/dl; VS: 75mm/h; PCR: 18.90mg/dl. O exame bacteriológico da expectoração, as hemoculturas e urocultura foram negativas. A radiografia de tórax revelou pequeno derrame pleural direito (Figura 1) e o ecocardiograma trans-torácico pequeno derrame pericárdico anterior e posterior. A tomografia computadorizada (TAC) torácica de alta resolução (Figura 2) demonstrou «adenopatias axilares e alterações parenquimatosas focais com maior expressão no lobo inferior direito sugestivas de preenchimento alveolar inflamatório/infeccioso». Foi observada por otorrinolaringologista que realizou laringoscopia indirecta, que foi normal. Iniciou terapêutica com Meropenem (1.000 mg de 8/8 horas) para pneumonia do lobo



Figura 1. Radiografia de tórax pósterio-anterior. Evidencia-se derrame pleural direito.

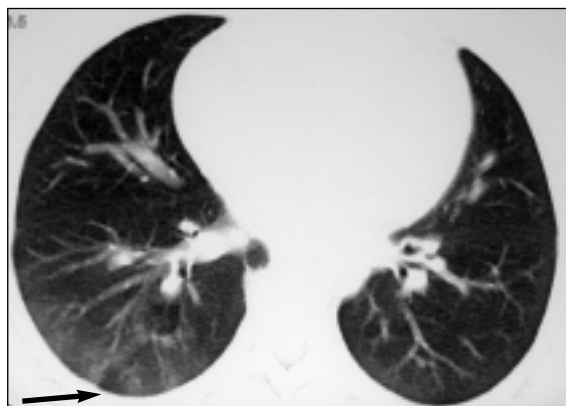


Figura 2. Tomografia computadorizada torácica de alta resolução (técnica helicoidal com cortes axiais de 8 mm de espessura adquiridos em janela do mediastino e janela de parênquima pulmonar). Observam-se alterações parenquimatosas focais com maior expressão no lobo inferior direito (seta preta) sugestivas de preenchimento alveolar inflamatório/infeccioso.

inferior direito e, ao 6º dia de internamento, devido à persistência dos picos febris diários e não melhoria da anasarca e fraqueza muscular, realizou pulso de metilprednisolona ev (1.000 mg), sem melhoria clínica significativa. Ao 8º dia de internamento optou-se por iniciar um esquema de corticoterapia mais agressiva (1 mg/kg/dia repartidos de 8 em 8 horas oral), com remissão completa do edema e aumento progressivo da força muscular. Teve alta após 15 dias de internamento medicada com a mesma dose de corticóide (prednisona 1 mg/kg/dia, p.o.), verificando-se recuperação completa da capacidade funcional e, actualmente, apresenta valor de CK normal. Fez desmame de corticosteróides durante 8 meses, mantendo actualmente uma dose diária de 7,5 mg de prednisona oral. A genotipagem da posição -308 do TNF revelou genótipo GG e esta citocina não foi detectável no soro.

Após um ano de seguimento, o exame clínico não apresenta alterações, incluindo a ausência de edemas e de calcinose, e os enzimas musculares apresentam valores normais.

Discussão

O edema é uma manifestação clínica bem reconhecida das doenças inflamatórias como a DMJ e a Polimiosite. Habitualmente é limitado à região periorbitária e extremidades distais. O edema generalizado é uma característica menos comum descrita em poucos casos.² A associação entre miopatias inflamatórias e edema generalizado é rara. Os mecanismos exactos subjacentes ao edema subcutâneo ainda não são claros. Foi sugerido que possa ser resultante de um aumento da permeabilidade capilar associado à inflamação perivascular e lesão endotelial.¹⁰ A presença de edema generalizado é facilmente reconhecida, podendo ter utilidade na identificação atempada de um subgrupo de doentes com DMJ com maior gravidade da doença e pior resposta à terapêutica com corticosteróides.¹¹

A terapêutica com corticosteróides é a primeira opção nos doentes com DMJ activa, apresentando resposta favorável em 80% dos doentes.¹² Os corticosteróides podem diminuir a gravidade do edema devido aos seus potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Na maioria dos casos descritos, é necessária terapêutica com corticosteróides para controlar o edema subcutâneo.¹⁰

Contudo, os imunossupressores e a gamaglobulina ev podem alterar a evolução da doença e estar indicados na fase inicial do tratamento com o objectivo de melhorar o controlo da actividade da doença e reduzir a probabilidade de aparecimento de calcinose,¹² e, tardiamente, como poupadores de corticosteróides. O metotrexato tem sido utilizado com sucesso em várias doenças reumáticas pediátricas.^{13,14} Pequenos estudos retrospectivos não controlados sugerem que o metotrexato é benéfico em doentes com DMJ refractária a corticosteróides ou em doentes dependentes destes fármacos.¹⁵⁻¹⁹ *Ramanan et al.*,⁷ num trabalho realizado em 31 doentes com DMJ, verificou que a associação de doses baixas de metotrexato com prednisona resultou no controlo da actividade da doença, bem como na redução da dose cumulativa de corticosteróides. Na doente descrita, não foi necessária associação com metotrexato porque a doente respondeu bem à diminuição gradual da dose de prednisona.

Nos indivíduos predispostos geneticamente, muitos autores acreditam que as infecções por vírus, bactérias ou fungos, possam exacerbar a doença, uma vez que há quebra dos mecanismos de auto-tolerância. Adicionalmente, os doentes com DMJ têm uma alteração do sistema imunitário e podem estar medicados com fármacos imunossupressores que os tornam mais susceptíveis a infecções.²⁰ A doente descrita foi tratada inicialmente com gamaglobulina ev sem melhoria significativa do quadro clínico. No terceiro internamento, o quadro de febre, anasarca e agravamento da fraqueza muscular foi interpretado como infecção respiratória baixa complicada por agudização da doença. A presença de febre acompanhada por tosse com expectoração, aumento dos parâmetros inflamatórios e exames imagiológicos, que confirmaram pneumopatia da base direita, permittem-nos afirmar com segurança a presença de infecção concomitante associada a agudização da doença. A ausência de outras patologias que também causam edema generalizado, como o síndrome nefrótico, a insuficiência cardíaca, as doenças hepáticas, e o hipotiroidismo, sugerem que o edema generalizado que a doente apresentou estava relacionado com a DMJ. A rápida melhoria do edema com a corticoterapia apoia fortemente a nossa hipótese. Neste caso, foi utilizada terapêutica agressiva com glicocorticóides em altas doses para controlar a anasarca. O pulso endovenoso de 1.000 mg de metilprednisolona não foi suficiente para controlar a

sintomatologia, optando-se de seguida por um esquema mais agressivo e com maior risco de toxicidade (1 mg/kg/dia repartidos de 8/8 horas, via oral), que demonstrou ser eficaz para controlar a anasarca. O diagnóstico diferencial entre síndrome inflamatória por agudização da doença e síndrome infecciosa pode constituir um desafio diagnóstico e as duas patologias podem estar presentes concomitantemente, como se verificou no caso clínico descrito.

Pachman *et al*²¹ estudou os polimorfismos do TNF e detectou que o alelo -308 A está associado a calcificações distróficas, doença prolongada e elevado nível desta citocina pro-inflamatória. A nossa doente, apesar de não apresentar este polimorfismo genético e de ter respondido de forma favorável à corticoterapia, apresentou anasarca, que é considerado um factor de mau prognóstico da dermatomiosite juvenil.

Em conclusão, a anasarca pode fazer parte do quadro clínico dos doentes com DMJ e está associada a um pior prognóstico constituindo por isso um desafio terapêutico.

Correspondência para

Ana Filipa Mourão
Serviço de Reumatologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz
Rua da Junqueira, 126
1349-019 Lisboa
Telefone: 965829733
E.mail: filipamourao@yahoo.com

Referências

- Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE; Network for Juvenile Dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PREs). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)* 2006 Aug;45:990-993.
- Karabiber H, Aslan M, Alkan A, Yakinci C. A rare complication of generalized edema in juvenile dermatomyositis: a report of one case. *Brain Dev* 2004;26:269-272.
- Morgado F, Luís ML. Polymyositis and dermatomyositis. Review of 57 cases. *Acta Med Port* 1979;1:57-71.
- Carlisle JB, Partridge AA. Juvenile dermatomyositis: an atypical presentation. *J Pediatr Health Care* 2001;15:287-290.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
- Pachman LM, Hayford JR, Chung A et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998;25:1198-1204.
- Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2005;52:3570-3578.
- Mehndiratta S, Banerjee P. Juvenile dermatomyositis presenting with anasarca. *Indian Pediatr* 2004;41:752-753.
- Lúcio Filho CE, Carvalho LI, Carvalho LL, Almeida Mdo S, Budaruiche JS. Juvenile dermatomyositis presenting with anasarca: a possible new variant. *Acta Reumatol Port* 2008;33:238-242.
- Lee KH, Lim SR, Kim YJ et al. Acute dermatomyositis associated with generalized subcutaneous edema. *Rheumatol Int* 2008;28:797-800.
- Mitchell JP, Dennis GJ, Rider LG. Juvenile dermatomyositis presenting with anasarca: A possible indicator of severe disease activity. *J Pediatr* 2001;138:942-945.
- Sallum AM, Pivato FC, Doria-Filho U et al. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2008;84:68-74.
- Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases (review). *Arthritis Rheum* 1998;41:381-391.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al and the Pediatric Collaborative Study Group and the Cooperative Children's Study Group. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992;326:1043-1049.
- Reed AM, Lopez M. Juvenile dermatomyositis: recognition and treatment. *Paediatr Drugs* 2002;4:315-321.
- Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, DeNardo BA, Schaller JG. Methotrexate treatment of recalcitrant childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1992;35: 1143-1149.
- Al-Mayouf S, Al-Mazyed A, Bahabri S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol* 2000;19:138-141.
- Villalba L, Hicks JE, Adams EM et al. Treatment of refractory myositis: a randomized cross-over study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998;41:392-399.
- Joffe MM, Love LA, Leff RL et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993;94:379-387.
- Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L et al. Polymyositis-dermatomyositis and infections. *Autoimmunity* 2006;39:191-196.
- Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK et al. TNF-alpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumour necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum* 2000;43:2368-2377.