

DERMATOPOLIMIOSITE

AValiação DE 63 PACIENTES

PAULO E. MARCHIORI *

MARIA TERESA A. HIRATA **

MILBERTO SCAFF ***

RICARDO MANOEL DE OLIVEIRA ****

WILSON COSSERMELLI *****

JOSÉ ANTONIO LEVY ***

JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS ***

No âmbito das doenças neuromusculares destaca-se a dermatopolimiosite (DPM) pela maior frequência e familiaridade médica^{4,17}. Pertence ao conjunto das miopatias inflamatórias, tem comportamento heterogêneo, é adquirida com base autoimune. Progressos obtidos mediante pesquisas recentes sobre patologia muscular ainda não dissiparam inúmeras dúvidas existentes na DPM. O acometimento inflamatório ocorre na musculatura estriada: pode ser difuso ou localizado; expressa manifestações clínicas leves ou severas; pode mostrar independência entre achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos^{21,24}. Tem início abrupto ou insidioso, evolui em surtos ou se mantém em atividade permanente^{12,15,17,21,25,26}. Manifestações clínicas, modificações enzimáticas (aspartato amino transferase-AST, creatinofosfoquinase-CK, desidrogenase láctica-LD, aldolase-ALD), eletroneuromiográficas (ENMG), histopatológicas de tecido muscular e radioisotópicas contribuem para o diagnóstico da doença^{6,8,9,10,22,25,29,31}. Envolvimento dermatológico e maior frequência no início da vida são evidentes na dermatomiosite (DM), em que o substrato de lesão é a célula endotelial^{1,2,18,22}. Na polimiosite a lesão fundamental ocorre na célula muscular^{1,17}. Associa-se também com outras doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTC), porém a ocorrência com procesos neoplásicos é controversa³. Desenvolvimento de modelos experimentais, terapêutica imunossupressora e afins, modificações humorais e celulares são apoiados pela agressão imunológica existente na DPM^{7,11,13,14,16,20,26-28,30,32,33}.

CASUÍSTICA E MÉTODO

São estudados 63 pacientes com DPM: 45 com a forma pura e crônica (definida), 15 DM e três com envolvimento agudo, diagnosticados por história clínica, dados de laboratório, ENMG e biópsia de tecido muscular (BM). Ocorreram associações com toxoplas-

Trabalho realizado nas Disciplinas de Neurologia Clínica e de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): * Médico Assistente da Divisão de Clínica Neurológica (CN) do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP; ** Médica Preceptora da CNHCFMUSP; *** Professor Adjunto de Neurologia; **2* Auxiliar de Ensino de Reumatologia; ***** Professor Titular de Clínica Médica (Reumatologia).

mose aguda em um, doença de Chagas em dois, doença mista de tecido conjuntivo em um, lúpus eritematoso sistêmico em um, e havia dois pacientes com neoplasias malignas, excluídos do tratamento analítico para fins de homogeneização de amostra. Dos pacientes, 39 eram do sexo feminino e 24 do masculino (1,58:1); 49 eram brancos, 9 pardos, três amarelos e dois pretos; média de idade = $36,83 \pm 15,64$ anos (2,4 a 72). O início dos sintomas ocorreu com a média de $31,30 \pm 14,50$ anos (a) (2 a 70) e a duração média da doença foi $3,74 \pm 4,26$ anos (0,04 a 18). Os pacientes foram acompanhados por 15 anos no HC, FMUSP. Foram efetuadas 650 determinações de CK, 536 de LD e 580 de AST. ENMG foi realizada em 50 e BM (músculo biceps braquial e quadriceps femoral) corados por hemotoxilina-eosina (HE) em 55 pacientes; reação para fosfatase alcalina foi feita em um e, ácida em dois. A terapêutica com corticosteróides foi utilizada na dose inicial de $68,11 \pm 20,66$ mg/dia (d) por 2,77 meses (m); mantida com $11,10 \pm 12,85$ mg/d por $1,95 \pm 2,48$ a; redução foi feita no período de $5,63 \pm 5,91$ m. Agentes imunossupressores não esteróides (LSPNE) foram utilizados em 18 pacientes por $0,68 \pm 0,53$ a (metrotexate: 15 a 30mg/semana(s); ciclofosfamida: 100 a 400 mg/s; clorambucil: 2 a 10 mg/d). Sulfato de cloroquina (250 mg/d) em 6, D-penicilamina (300 mg/d) em um com vasculite (DAM), plasmaférese (PF) em dois e anti-inflamatórios não hormonais em 4, foram outras terapêuticas utilizadas.

Análise estatística: média e desvio padrão (dp) das idades foram utilizados para caracterização da amostra; teste de aderência e qui-quadrado (χ^2) para associação de eventos; binomial para eventos exclusivos; correlação de Spearman (rs) para verificação dos achados na BM e ENMG; Wilcoxon (T) na flutuação final de CK; dupla análise de variância (χ^2 r) para analisar transversalmente o CE com momentos clínicos; regressão multilinear e coeficiente de correlação para avaliação da tendência dinâmica dos momentos clínicos e corticoterápicos no CE. Foi utilizada a hipótese da nulidade para rejeição da amostra; nível de significância = 5%.

RESULTADOS

Nos 63 pacientes as alterações clínicas de acordo com a frequência assim se distribuíram: 42 (66,66%) revelaram déficit proximal, especialmente na PM; 28 (45%) mostraram déficit dos músculos da loja anterior do pescoço; 9 (14,28%) tinham paraparesia crural; em três (4,76%) havia pseudohipertrofia muscular; dois (3,17%) evoluíram para retrações músculo-tendíneas; dois (3,17%) exibiram envolvimento da musculatura facial; 15 evoluíram com erupções dermatológicas. Apenas três (4,76%) tiveram mioglobulinúria. Quarenta e sete (74,6%) pacientes com PM revelaram alterações isoladas ou no conjunto do complexo enzimático (CE) e em 16 pacientes o CE esteve permanentemente normal. Concentrações médias iniciais — CK $1675,10 \pm 2384,72$ UI (Valores normais, VN: 0 a 50 UI); variação (var.): 66 a 16610 UI; LD $773,43 \pm 77$ UI (VN: 0 a 22 UI; var.: 22 a 460 UI); índice CK/LD: $1,41 \pm 1,58$. A presença de mionecrose celular e CE revelou: $\chi^2=4,50$; gl. 1; $\phi=0,34$ (S); somente o CK, $\chi^2=2,03$; gl. 1. ENMG mostrou alterações sugestivas de comprometimento do tecido muscular em 38 pacientes (60,31%) (potenciais polifásicos de pequena amplitude e curta duração), desnervação em 9 (14,30%) e normalidade em dois (3,17%). O exame anatomopatológico revelou envolvimento difuso em 40 pacientes (67%), infiltrado inflamatório intersticial em 38 (63%), necrose muscular em 29 (49%), atrofia e hialinizações em 4 e normalidade em 5 (8,3%). A concomitância de alterações na ENMG e BM ocorreu em 37,5% dos pacientes e mostrou $R_g=-0,20$; gl. 30.

Corticoterapia foi eficaz em 31 (48,8%) (NS) ($p=0,12$; $Z=-0,258$; $Z_0=1,164$). Dos 18 tratados, 8 (44,44%) ($Z=-0,4714$; $p=0,3192$; NS) melhoraram com citolíticos, um melhorou com PF, 6 (25,4%) permaneceram inalterados e 4 não tiveram acompanhamento clínico. A terapêutica com corticosteróide e imunossupressor em associação revelou-se significativa ($Z=2,323$; $p=0,0099$; $\alpha=0,05$; S). Quatorze (45,16%) pacientes que responderam à terapêutica apresentavam infiltrado inflamatório moderado ou intenso na BM ($p=0,3617$; $Z=-0,5388$; $p=0,2942$; $\alpha=0,05$; NS). Ocorreram recrudescências em 21 pacientes (37,78%; $p=0,001$; S) no período de 1,99 a 2,14a após o início da terapêutica; 5 (41,66%) tiveram mais que uma recidiva. A associação entre recidivas e ausência

absoluta, ou doses ínfimas de corticosteróides mostrou: $\chi^2=15,75$; 1 gl; $\alpha=0,05$ (S). Pacientes que responderam à terapêutica mostraram duração média da doença de $6,99 \pm 6,17a$; 6 (36,48%) tiveram alterações histopatológicas crônicas ($p=0,0156$, S) e foram tratados por período de $5 \pm 4,0a$. Pacientes com CE normal, tiveram duração média da doença de $4,08 \pm 3,90a$; 25% revelaram presença de necrose muscular ($p=0,2187$ S) e 50% melhoraram com a terapêutica empregada. A influência da corticoterapia nos níveis médios enzimáticos mostrou: $r=-0,40$ ($y=1520,03-33,13x+0,30x^2$ para CK; $y=722,03-17,07+0,17x^2$ para LD; $y=82,76-3,5x+0,037x^2$ para AST, sugerindo a influência isolada da corticoterapia no conjunto enzimático. Variações dos momentos clínicos e níveis enzimáticos revelaram: $r=-0,98$ ($y=1047,89-52,58x-28,93x^2$ para CK; $y=548,69-23x-24,76x^2$ para LD; com $r=-0,45$ para AST e $y=46,45-25,34x+7,84x^2$ e ($y=1,204+0,073x^2$). $R^2=0,001$ para CK/LD para concentrações médias enzimáticas longitudinais revelando, naturalmente, tendência de redução decremental em virtude da melhora clínica. A análise transversal efetuada mostrou $\chi^2r=1,75$; 3 gl.

As variações de CK observadas com a terapêutica empregada mostraram redução em 8 ($p=0,0178$); elevação em três, associada a melhora clínica; 4 pacientes apresentaram redução da CK sem evidenciar qualquer resposta clínica. Pacientes com resposta benéfica à terapêutica tinham níveis de CK de $820,21 \pm 1.104,89$ UI e não diferiram dos não respondedores que revelaram CK de $906,65 \pm 1.609,90$ UI. Em 25 pacientes as concentrações prévias e finais de CK revelaram $T=76$ ($T_c=81$). Dez pacientes (47,67%) com recrudescências tiveram elevação prévia de CK ($1.037,10 \pm 710,86$ UI) em período de $44 \pm 47d$ que antecedeu a piora clínica.

COMENTÁRIOS

As manifestações clínicas verificadas no complexo DPM na amostra confirmaram o comprometimento muscular proximal. Envolvimento distal e acometimento de fibras nervosas ocorreram em menor freqüência. Verificamos limitado número de retrações fibrotendíneas e nenhum caso de mioesclerose nesta casuística.

A importância das determinações sequenciais enzimáticas é acentuada; de CK e LD em 82% dos pacientes para o diagnóstico, embora não específico de DPM. A AST não mostrou variação compatível à agressão da fibra muscular ou à atividade da doença. CE foi normal em 25,40%. Não houve correlação entre nível enzimático e gravidade da doença. Achados anatomopatológicos revelaram alterações em 96% dos pacientes; predominaram processos inflamatórios intersticiais, necrose de fibra muscular e sinais de regeneração celular. Lesões sugestivas de cronificação do processo ocorreram em menor número de pacientes. A BM foi normal em 9% dos casos. Não houve correlação de BM com outros índices de atividade. A ENMG evidenciou comprometimento muscular não específico de DPM e também irritabilidade da membrana. O exame foi normal em 8% dos casos. Não houve correlação entre os achados da ENMG e BM.

Quase metade (48,8%) dos pacientes repondeu adequadamente à terapêutica com corticosteróides, embora ocorressem flutuações clínicas freqüentes; 25% não mostraram resposta satisfatória. Drogas imunossupressoras não esteróides foram benéficas em 44,44% dos pacientes. A terapêutica com corticosteróides ou drogas citolíticas isoladamente não mostrou resultados significantes, como foi observado também por outros autores^{25,26,32}. Pacientes tratados com corticoste-

róides associados a citolíticos tiveram resultados satisfatórios e significativos. É possível que a heterogeneidade da doença e variações no emprego de corticosteróides tenham influenciado os resultados, tornando os estudos comparativos pouco eficazes. Corticosteróides proporcionaram redução do nível do CE. Ocorreram variações dinâmicas do CE médio associadas às flutuações clínicas.

Elevado número de recidivas se associou significativamente à ausência ou às concentrações menores dos corticosteróides. Em pequeno número de casos ocorreu elevação prévia de CK precedendo a piora clínica. Não houve diferenças demográficas significativas entre os grupos quanto ao comportamento enzimático ou terapêutico. Não se observaram diferenças estatisticamente significantes no comportamento enzimático do grupo respondedor ou não aos corticosteróides. Não ocorreram evidências que pudessem prognosticar previamente a resposta terapêutica, embora associações do grupo refratário a outras doenças do tecido conjuntivo ou neoplasias malignas possam interferir negativamente na resposta a terapêutica. Não ocorreram alterações clínicas ou anatomopatológicas nos pacientes submetidos a terapêutica imunossupressora que pudessem discerni-los de outros grupos, previamente ou durante o tratamento.

Flutuações clínicas constantes na PM e variações aleatórias enzimáticas sugerem manutenção de elevada concentração de corticosteróides por tempo prolongado. A manipulação medicamentosa pode ser feita de acordo com a melhora clínica e redução na concentração enzimática. Nos casos de difícil resposta clínica, a terapêutica deve ser mantida em altas doses até que ocorram melhoras clínicas e laboratoriais^{15,21}, muito embora não fossem observadas associações significativas da terapêutica com corticosteróide e resposta clínica.

RESUMO

Sessenta e três pacientes com dermatopolimiosite são avaliados mediante exames clínico, laboratorial, eletroneuromiográfico e anatomopatológico (tecido muscular corado pela hematoxilina-eosina) e pela resposta terapêutica. Trinta e nove são do sexo feminino e 24 do sexo masculino. Média etária de 36,83 \pm 15,64 anos. Duração média da doença de 3,74 \pm 4,26 anos. São verificadas influências do uso de corticosteróides e ou drogas citolíticas no comportamento enzimático e resposta clínica dos pacientes. Análises são realizadas com intuito de se determinar fatores que pudessem definir os grupos quanto a resposta clínica à terapêutica empregada.

SUMMARY

Dermatopolymyositis: evaluation of 63 patients.

Sixty-three patients with dermatopolymyositis were evaluated from the clinical, laboratory and therapeutical aspects during a period of 15 years: 39 are women and 24 men. The mean age was 36.8 \pm 15.6 years. No correlation was observed between clinical and isolated therapeutics employed; when corticosteroids and cytolytic drugs were used simultaneously, the clinical response was satisfactory. No special fact was seen that can predict the therapeutical response.

REFERÊNCIAS

1. ARAHATA, K. & ENGEL, A.G. — Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies: III. Immunoelectronic microscopy aspects of cell-mediated muscle fiber injury. *Ann. Neurol.* 19:112, 1986.
2. BANKER, B.G. & VICTOR, M. — Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood. *Medicine (Baltimore)* 45:261, 1966.
3. BARNES, B.E. — Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann. Med.* 84:68, 1976.
4. BARWICK, D.D. & WALTON, J.N. — Polymyositis. *Amer. J. Med.* 35:646, 1963.
5. BEHAN, W.M.H.; BARKAS, T. & BEHAN, P.D. — Detection of immune complexes in polymyositis. *Acta neurol. scand.* 65:320, 1982.
6. BENBASSAT, J.; GEFEL, D.; LARHOLT, K.; SUKENIK, S.; MURGENSTERN, V. & ZLOTNICK, A. — Prognostic factors in polymyositis-dermatomyositis: a computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthr. and Rheum.* 28:249, 1985.
7. BENNINGTON, J.L. & DAU, P.C. — Patients with polymyositis and dermatomyositis who undergo plasmapheresis therapy. *Arch. Neurol.* 38:553, 1981.
8. BOHAN, A. & PETERS, J.B. — Polymyositis and dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* 292:403, 1975.
9. BOHAN, A.; PETERS, J.B.; BOWMAN, R.L. & PEARSON, C.M. — A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*; 56:255, 1977.
10. BROWN, M.; SWIFT, T.R. & SPIES, S.M. — Radioisotope scanning in inflammatory muscle disease. *Neurology* 26:517, 1976.
11. BUNCH, T.W. — Prednisone and azathioprine for polymyositis. *Arthr. and Rheum.* 24:45, 1981.
12. CABANEL, G.; VOOG, R.; MARCHAL, A. & COUDERC, P. — Polymyosite aigue oedémateuse. *Sem. Hôp. Paris* 46:163, 1970.
13. DAU, P.C. — Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. *Arch. Neurol.* 38:544, 1981.
14. DAWKINS, R.L. — Experimental myositis associated with hypersensitivity to muscle. *J. Path. Bact.* 90:619, 1965.
15. DeVERE, R. & BRADLEY, W.G. — Polymyositis it's presentation, morbidity and mortality. *Brain* 98:637, 1975.
16. EATON, L.M. — The perspective of neurology in regard to polymyositis. A study of 41 cases. *Neurology* 4:245, 1954.
17. GARCIN, R.; LAPRESLE, J.; GRUNER, J. & SCHERRER, J. — Les polymyosites. *Rev. neurol. (Paris)* 92:465, 1955.
18. HANISSIAN, A.S.; MASI, A.T.; PITNER, S.E.; CAPE, C.C. & MEDSGER, T.A. — Polymyositis and dermatomyositis in children: an epidemiologic and clinical comparative analysis. *J. Rheum.* 9:390, 1982.
19. HAUDT, H.M. & HUTCHINS, G.M. — The heart and cardiac conductor system in polymyositis-dermatomyositis: a clinicopathologic study of 16 autopsied patients. *Amer. J. Cardiol.* 50:998, 1982.
20. HENRIKSSON, K.G. & SANDSTEDT — Polymyositis — treatment and prognosis: a study of 107 patients. *Acta neurol. scand.* 65:280, 1982.
21. HUDGSON, P. & WALTON, J.N. — Polymyositis and other inflammatory myopathies. In P.J. Vinken & G.W. Bruyn (eds.): *Handbook of Clinical Neurology.* North Holland, Amsterdam, 1979, vol. 41, pg. 51.
22. LOGAN, R.G.; BANDERA, J.M.; MIKKELSEN, W.M. & DUFF, I.F. — Polymyositis: a clinical study. *Ann. int. Med.* 65:996, 1966.
23. MEDSGERIT, A.; DAWSON, W.N. & MAST, A.T. — The epidemiology of polymyositis. *Amer. J. Med.* 48:715, 1970.
24. PAGES, M. & PAGES, A.M. — Apport de la biopsie musculaire au diagnostic des polymyosites: à propos de treize observations. *Sem Hôp. Paris* 59:610, 1983.
25. PEARSON, C.M. — Polymyositis. *Ann. Rev. Med.* 17:63, 1966.
26. RIDDOCH, D. & MORGAN-HUGHES, J.A. — Prognosis in adult polymyositis. *J. neurol. Sci.* 26:71, 1975.

27. ROSE, A.L. & WALTON, J.N. — Polymyositis a survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis. *Brain* 89:747, 1966.
28. SCHON, F.; THOMAS, P.K. & SENANAYAKE, L.F. — Remission from polymyositis after total body irradiation. *Brit. med. J.* 285:290, 1982.
29. SCHWARZ, H.A.; SLAVIN, G.; WARD, P. & ANSELL, B.M. — Muscle biopsy in polymyositis and dermatomyositis: a clinicopathological study. *Ann. Rheum. Dis.* 39:500, 1980.
30. WALLACE, D.J.; MTETZGER, A.L. & WHITE, K.K. — Combination immunosuppressive treatment of steroid - resistant dermatomyositis - polymyositis. *Arthr. and Rheum.* 28:590, 1985.
31. WALTON, J. — The inflammatory myopathies. *J. royal Soc. Med.* 76:998, 1983.
32. WINKELMANN, R.K.; MULDER, D.W.; LAMBERT, E.H.; HOWARD, F.M. & DIESSNER, G.R. — Course of dermatomyositis-polymyositis: comparison of untreated and cortisone-treated patients. *Mayo Clin. Proc.* 43:545, 1968.
33. YOSHIOKA, M.; OKUNO, T. & MIKAWA, H. — Prognosis and treatment of polymyositis with particular reference to steroid resistant patients. *Arch. Dis. Child.* 60:236, 1985.

Clinica Neurológica, FMUSP — Caixa Postal 3461 - 01000 - São Paulo, SP - Brasil.