



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Relato de caso

# Melhoria na microangiopatia capilar periungueal após terapia imunossupressora em uma criança com dermatomiosite juvenil clinicamente amiopática



## Improvement of nailfold capillary microangiopathy after immunosuppressant therapy in a child with clinically amyopathic juvenile dermatomyositis

Lúcia Maria Arruda Campos<sup>a,\*</sup>, Adriana M.E. Sallum<sup>a</sup>, Cintia Z. Camargo<sup>b</sup>, Luís Eduardo C. Andrade<sup>b</sup> e Cristiane Kayser<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Unidade de Reumatologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, Instituto da Criança, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Departamento de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 30 de novembro de 2014

Aceito em 15 de março de 2016

On-line em 18 de abril de 2016

### Introdução

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença rara que pertence ao grupo das miopatias inflamatórias idiopáticas.<sup>1</sup> A dermatomiosite clinicamente amiopática (DMCA) é uma entidade ainda mais rara na pediatria, com apenas 75 casos descritos na literatura.<sup>2</sup> Os pacientes com DMCA manifestam envolvimento muscular leve ou ausente e as manifestações cutâneas são indistinguíveis daquelas observadas na DM clássica.<sup>3,4</sup>

A vasculopatia inflamatória sistêmica é uma característica importante da DMJ que afeta especialmente a microcirculação.<sup>5</sup> A capilaroscopia periungueal (CPU) é um método não invasivo que possibilita a visualização direta dos capilares das pregas ungueais.<sup>6</sup> A diminuição na quantidade de capilares (desvascularização) associada a capilares dilatados e ramificação das alças capilares é o achado mais característico observado na DMJ.<sup>7</sup> Além disso, vários estudos têm descrito uma associação entre as anormalidades na CPU e a gravidade e atividade na DMJ.<sup>8</sup> Até o presente momento, as anormalidades na CPU não foram sistematicamente

\* Autor para correspondência.

E-mail: [lucia@arrudacampos.com](mailto:lucia@arrudacampos.com) (L.M. Campos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.03.003>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabela 1 – Avaliação capilaroscópica sequencial feita de junho de 2008 a outubro de 2013 em uma paciente com dermatomiosite juvenil clinicamente amiopática**

	Parâmetros capilaroscópicos (valor médio para os 10 dígitos)				Pontuação avascular <sup>c</sup>
	Alças capilares ramificadas	Alças capilares dilatadas <sup>a</sup>	Megacapilares <sup>b</sup>	Número de alças capilares/mm	
Junho/2008	0,2	3,6	0,1	5,2	2,0
Fevereiro/2009	0,0	2,1	0,0	5,7	1,8
Novembro/2009	0,1	1,6	0,0	5,7	1,7
Dezembro/2010	0,4	0,5	0,0	8,2	0,2
Novembro/2011	0,0	0,2	0,0	8,7	0,1
Novembro/2012	0,0	0,0	0,0	9,6	0,0
Outubro/2013	0,0	0,0	0,0	9,7	0,0

<sup>a</sup> As três partes da alça capilar devem estar alargadas em quatro vezes.

<sup>b</sup> As três partes da alça capilar devem estar alargadas em dez vezes.

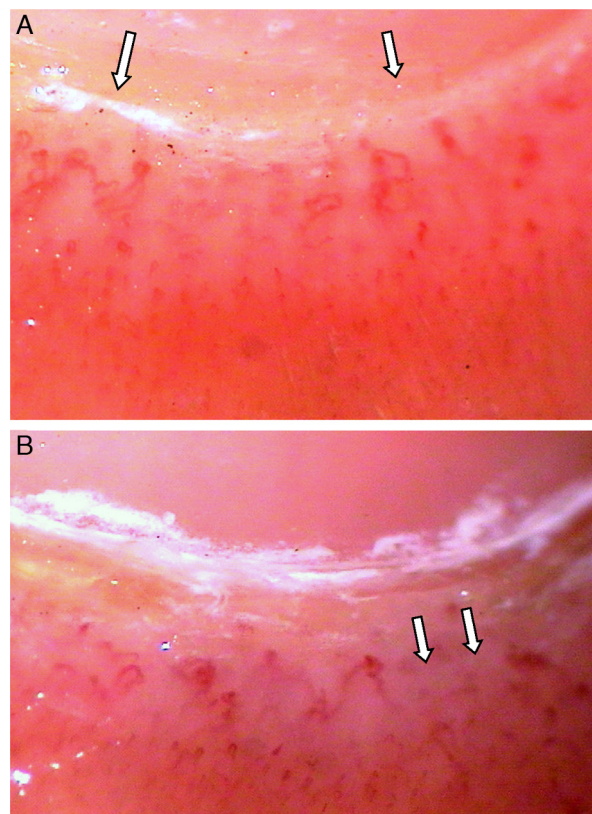
<sup>c</sup> A área avascular é definida como a ausência de uma ou mais alças capilares sucessivas; grau 0 (nenhuma área avascular); grau 1 (uma ou duas áreas avasculares discretas); grau 2 (mais de duas áreas avasculares discretas); grau 3 (áreas avasculares extensas e coalescentes).

estudadas na DMCA. Descrevemos aqui o caso de uma criança de quatro anos com diagnóstico de DMCA juvenil com importantes alterações na CPU, cuja resposta ao tratamento foi seguida por uma melhora significativa nas anormalidades capilaroscópicas.

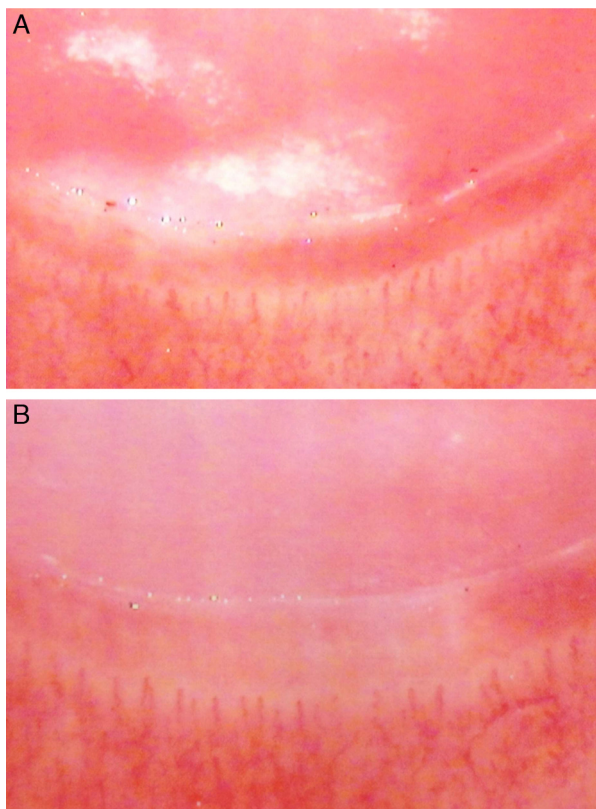
### Relato de caso

Em junho de 2008, uma menina de quatro anos foi atendida com queixa de quatro meses de duração de eritema malar, fotossensibilidade e lesões eritematosas sobre as articulações interfalangeanas proximais, os cotovelos e joelhos, sem queixas relativas à perda de força muscular ou dor. O resultado do *Manual Muscle Test* (MMT)<sup>9</sup> foi de 80/80, a pontuação no *Childhood Myositis Assessment Scale* (CMAS)<sup>9</sup> foi de 48/52, o *Disease Activity Score* (DAS) muscular foi de 2/11 e o DAS cutâneo foi de 6/9.<sup>10</sup> Os exames laboratoriais mostraram hemoglobina de 13,6 g/L, hematócrito de 38,5%, leucócitos de 21.000/mm<sup>3</sup> (76% de neutrófilos, 16% linfócitos), plaquetas de 289.000/mm<sup>3</sup>, velocidade de hemossedimentação (VHS) de 23 mm/1<sup>a</sup> hora, proteína C-reativa (PCR) indetectável, aldolase 20,8 UI/G (normal < 7,6), creatinoquinase (CK) 130 UI/L (normal < 204), lactato desidrogenase (DHL) 575 UI/G (normal < 480), aspartato aminotransferase (AST) 29 UI/G (normal < 34), alanina aminotransferase (ALT) 14 UI/L (normal < 44) e anticorpo antinuclear positivo (1/640, padrão homogêneo pontilhado fino). Realizada capilaroscopia em todos os dedos das duas mãos com um microscópio estereoscópico (Olympus SZ40) em ampliação de 10× a 16× sob epi-iluminação a 45 graus, que analisou a quantidade de capilares/mm, capilares dilatados, gigantes e ramificados e escore avascular.<sup>11</sup> A capilaroscopia mostrou um padrão de esclerodermia (SD) com microangiopatia grave, caracterizada por diminuição na quantidade de alças capilares com áreas avasculares intensas, pouca ramificação e alças capilares dilatadas frequentes (tabela 1; fig. 1). Uma vez que os critérios de Bohan e Peter não foram preenchidos,<sup>12</sup> estabeleceu-se o diagnóstico de DM clinicamente amiopática (DMCA).<sup>3</sup> Introduziu-se então o tratamento com prednisolona (0,5 mg/kg/dia), hidroxicloroquina (5 mg/kg/dia) e fotoproteção.

Depois de quatro meses, a doença da paciente permanecia ativa. A ressonância magnética (RMN) muscular e a biópsia muscular eram normais. Não foi feita eletromiografia. A dose de hidroxicloroquina foi aumentada e foram acrescentados metotrexato (0,5 mg/kg/semana), ácido fólico e tacrolimus tópico, com melhora parcial dos sintomas, o que possibilitou a redução gradual da dose de prednisolona. Em julho de 2009, a paciente começou a queixar-se de fadiga e foram observadas novas pápulas de Gottron e elevação nos



**Figura 1 – Capilaroscopia periungueal de junho de 2008 mostra a presença de capilares dilatados e ramificados (flechas) (fig. 1A) e áreas avasculares (fig. 1B) (flechas) no segundo e quarto dígitos da mão esquerda, respectivamente (ampliação de 15 ×).**



**Figura 2 – Capilaroscopia periungueal de outubro de 2013 mostra um padrão normal, com um número normal de capilares/mm, ausência de áreas dilatadas ou megacapilares e revascularização de áreas avasculares no segundo e quarto dígitos da mão esquerda, respectivamente (ampliação de 15 ×) (fig. 2A e B).**

níveis séricos de DHL (666 UI/L). As doses de prednisolona e metotrexato foram aumentadas e foi introduzida talidomida (50 mg/dia), com resposta satisfatória. Em outubro de 2009, a paciente foi considerada em remissão clínica, com MMT 80/80, CMAS48/52, DAS muscular 1/11, DAS cutâneo 0/9, VHS e PCR normais, aldolase 8,7 UI/L, CK 64 UI/L, DHL 524 UI/L, AST 22 UI/L e ALT 18 UI/L. A capilaroscopia apresentou ligeira melhora. Nesse momento, a hidroxicloroquina foi interrompida, seguida pela retirada do tacrolimus tópico (fevereiro de 2010), prednisolona (abril de 2010), metotrexato (dezembro de 2010) e talidomida (julho de 2011).

Em sua última consulta (outubro de 2013), a paciente permanecia em remissão, apresentava MMT 80/80, CMAS51/52, DAS muscular 0/11, DAS cutâneo 0/9, VHS e PCR normais, aldolase 5,1 UI/L, CK 115 UI/L, DHL 400 UI/L, AST 20 UI/L e ALT 14 UI/L. A capilaroscopia era normal, mostrava melhora significativa na microangiopatia, quantidade normal de capilares/mm, ausência de áreas avasculares e nenhuma alça capilar ramificada ou dilatada (tabela 1; fig. 2).

## Discussão

Este é o primeiro relato da presença de microangiopatia periférica avaliada pela CPU em uma criança com DMCA, seguida

de uma melhora progressiva e significativa das alterações na CPU após o tratamento imunossupressor.

Embora não haja estudos que descrevam a natureza dinâmica das anormalidades microangiopáticas da CPU (alças capilares dilatadas, megacapilares e áreas avasculares) e sua correlação com a atividade da doença em pacientes com DMCA, conforme descrito no caso aqui apresentado, esse aspecto tem sido observado em vários estudos que analisam a DMJ clássica.<sup>7,8</sup> A capilaroscopia foi avaliada em 61 crianças com DMJ ao longo de 36 meses. A melhora na quantidade de alças capilares/mm esteve associada à atividade cutânea menos intensa e curso monocíclico da doença. Por outro lado, a doença policíclica esteve associada à manutenção da atividade cutânea e alterações capilaroscópicas persistentes. Não houve correlação entre a CPU e a atividade da doença muscular. Isso sugere que existam diferentes mecanismos subjacentes à patogênese da pele e do músculo na vasculopatia da DMJ.<sup>13</sup> Embora as anormalidades na CPU não estejam incluídas nos critérios de classificação da DMJ,<sup>12</sup> elas parecem refletir uma vasculopatia sistêmica e alguns autores sugerem a sua inclusão entre os critérios de classificação para a DMJ.<sup>14</sup> Como a DMCA pode ser considerada parte do espectro da DMJ, pode-se supor que ambas as situações compartilhem o padrão de CPU.

No presente caso, a paciente foi diagnosticada com DMCA, mais especificamente um subtipo denominado dermatomiosite juvenil hipomiopática (DMH), que é a designação aplicada aos pacientes com DM cutânea e sem evidências clínicas de doença muscular (i. e., fraqueza), cujas evidências subclínicas de miosite na avaliação laboratorial (p. ex., enzimas musculares), eletrofisiológica e/ou radiológica são encontradas durante a investigação.<sup>3,4</sup> Na verdade, ela apresentou as principais manifestações da doença de pele associadas a um ligeiro aumento nas enzimas musculares (aldolase e DHL), mas sem queixas musculares nem fraqueza. Os escores de atividade muscular foram considerados como dentro dos limites normais.<sup>15</sup> A pequena diminuição no CMAS observada nessa paciente na apresentação da doença pode ser atribuída a sua idade precoce e à falta de cooperação na realização de alguns dos exercícios necessários. Os resultados normais de ressonância magnética e biópsia muscular podem ser parcialmente afetados pelo uso de corticosteroides em doses baixas, uma vez que esse tratamento foi iniciado quatro meses antes desses testes.

Em uma revisão que descreve 68 casos de DMCA juvenil, 56% foram classificados como DM amiopática (ADM), 18% como DMH e 26% evoluíram para DMJ clássica após um seguimento médio de um ano e nove meses. No entanto, não foi possível determinar os parâmetros que podem prever os casos de DMCA que se converterão na forma clássica de DMJ. A calcinose esteve presente em menos de 5% dos casos e nenhuma criança apresentou vasculite cutânea ou gastrointestinal, infarto pulmonar, pneumonite intersticial ou malignidade, o que sugere um bom prognóstico para essa variante de DMJ.<sup>2</sup>

A melhor opção terapêutica na DMCA ainda é controversa, uma vez que não existem estudos randomizados. Alguns autores argumentam que o uso precoce de corticosteroides e imunossupressores pode prevenir a progressão para DMJ. Alternativamente, em uma revisão do tratamento da DMCA

juvenil, os autores concluíram que apenas a fotoproteção, medicamentos tópicos e hidroxicloquina oral devem ser usados inicialmente e que os corticosteroides e a terapia imunossupressora devem ser reservados aos casos refratários.<sup>2,16</sup> A paciente aqui descrita apresentou manifestações cutâneas graves e foi necessário o uso concomitante de fotoproteção, terapia tópica, hidroxicloquina e fármacos imunossupressores. No entanto, a resolução das anormalidades de pele e capilaroscópicas foi mais claramente alcançada após a introdução de talidomida. De fato, a eficácia da talidomida no tratamento de formas refratárias de DMJ, bem como da DMCA, foi descrita previamente.<sup>17</sup>

Em decorrência das características dinâmicas das alterações na CPU na DMJ em comparação com outras doenças reumáticas autoimunes, a CPU parece ser uma ferramenta útil para o seguimento e acompanhamento da resposta ao tratamento nesse grupo de pacientes. Embora a CPU não tenha sido sistematicamente estudada na DMCA, o presente estudo sugere que a CPU também pode ser usada como um conveniente parâmetro de prognóstico e monitoramento do envolvimento de pele nesses pacientes.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

## REFERÊNCIAS

- Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, Marini R, Sacchetti SB, Okuda EM, et al. Rheumatology Committee of the São Paulo Paediatrics Society: A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):1031-8.
- Gerami P, Walling HW, Lewis J, Doughty L, Sontheimer RD. A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):637-44.
- Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):626-36.
- Ghazi E, Sontheimer RD, Werth VP. The importance of including amyopathic dermatomyositis in the idiopathic inflammatory myositis spectrum. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):128-34.
- Sallum AM, Marie SK, Wakamatsu A, Sachetti S, Vianna MA, Silva CA, et al. Immunohistochemical analysis of adhesion molecule expression on muscle biopsy specimens from patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):801-7.
- Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta Reumatol Port*. 2009;34(2A):219-27.
- Nascif AK, Terreri MT, Len CA, Andrade LE, Hilário MO. Inflammatory myopathies in childhood: correlation between nailfold capillaroscopy findings and clinical and laboratory data. *J Pediatr*. 2006;82(1):40-5.
- Ostrowski RA, Sullivan CL, Seshadri R, Morgan GA, Pachman LM. Association of normal nailfold end row loop numbers with a shorter duration of untreated disease in children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1533-8.
- Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH, et al., The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. *Arthritis Rheum*. 1999;42(10):2213-9.
- Bode RK, Klein-Gitelman MS, Miller ML, Lechman TS, Pachman LM. Disease activity score for children with juvenile dermatomyositis: reliability and validity evidence. *Arthritis Rheum*. 2003;49(1):7-15.
- Andrade LEC, Gabriel A Jr, Assad RL, Ferrari JAL, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthr Rheum*. 1990;20(1):21-31.
- Bohan A. Polymyositis Peter JB, dermatomyositis. *Engl J Med*. 1975;292(7):344-7.
- Christen-Zaech S, Seshadri R, Sundberg J, Paller AS, Pachman LM. Persistent association of nailfold capillaroscopy changes and skin involvement over thirty-six months with duration of untreated disease in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):571-6.
- 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;45(8):990-3.
- Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, Demirkaya E, Khubchandani R, Guseinova D, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization: Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3142-52.
- Walling HW, Gerami P, Sontheimer RD. Juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis: an overview of recent progress in diagnosis and management. *Paediatr Drugs*. 2010;12(1):23-34.
- Miyamae T, Sano F, Ozawa R, Imagawa T, Inayama Y, Yokota S. Efficacy of thalidomide in a girl with inflammatory calcinosis, a severe complication of juvenile dermatomyositis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8(1):6.