

## Doença muscular inflamatória juvenil: relato de seis casos atendidos no Serviço de Reumatologia do HU-UFJF e revisão de literatura

Juvenile inflammatory myopathy: report of six patients seen at the Rheumatology Department at HU-UFJF and literature revision

Rafael de Oliveira Fraga<sup>1</sup>  
Juliana Maria Pernambuco<sup>2</sup>  
Guiomar Nascimento de Oliveira<sup>2</sup>  
Ana Clarissa Duin Fortes<sup>2</sup>  
Renata Lúcia de Lima<sup>2</sup>  
Dário Júnior de Freitas Rosa<sup>3</sup>

### RESUMO

#### palavras-chave

Doença muscular inflamatória juvenil – epidemiologia

Doença muscular inflamatória juvenil – diagnóstico

A doença muscular inflamatória representa um grupo de desordens caracterizado por fraqueza muscular proximal, inflamação e lesão dos tecidos musculares. É a principal e a mais grave causa de miopatia até os 16 anos de idade, embora seja uma enfermidade rara. Uma dificuldade inerente ao seu diagnóstico é que não há limites clínicos precisos entre as diferentes síndromes que resultam em fraqueza muscular, assim como o fato de a maioria dessas entidades cursarem com manifestações sistêmicas diferentes (cutâneas, cardíacas, pulmonares e gastrintestinais) que podem confundir o seu diagnóstico correto. Relatamos seis casos de pacientes com diagnóstico realizado na infância, atendidos pelo Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), no período de 1998 a 2004.

### ABSTRACT

#### keywords

Juvenile muscle inflammatory disease – epidemiology

Juvenile muscle inflammatory disease – diagnosis

Inflammatory diseases of muscles are a heterogeneous group of disorders characterized by proximal muscle weakness and nonsuppurative inflammation of muscles. Idiopathic inflammatory myopathies are relatively rare diseases, but they are the most frequent and serious cause of myopathy in patients under 16 years. Clinical manifestations can occur in a variety of combinations or patterns, and no single feature is specific or diagnostic, making the correct differential diagnosis with other syndromes that result in skeletal muscle dysfunction a difficult task. We report six cases of patients diagnosed at childhood, seen at the rheumatology department at HU-UFJF.

### INTRODUÇÃO

A doença muscular inflamatória constitui um grupo heterogêneo de desordens caracterizado por fraqueza muscular proximal e inflamação não supurativa dos tecidos musculares. Tradicionalmente, os termos polimiosite e dermatomiosite têm sido usados para representar essas doenças. Atualmente, prefere-se o termo doença muscular inflamatória para descrever este grupo de doenças.

A dermatomiosite (polimiosite com manifestações cutâneas específicas) é dez a vinte vezes mais frequente que a polimiosite e ocorre mais comumente no sexo feminino,

dos quatro aos dez anos de idade (HUBER, 2004). Já a incidência anual é de 0,2 a 0,5 casos para cada 100.000 habitantes com menos de 16 anos de idade.

A etiopatogenia continua desconhecida, existindo a hipótese de ser um processo imunomediado, desencadeado por fatores ambientais (como agressão viral) em indivíduos geneticamente susceptíveis. Há uma associação reconhecida com outras enfermidades auto-imunes, com alta prevalência de auto-anticorpos circulantes e evidências de que indivíduos com HLA-DR3, HLA-B8 e HLA-DRW52 têm risco aumentado de desenvolvimento da doença, além de

1 Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. E-mail: fraga.rafael@terra.com.br

2 Universidade Federal de Juiz de Fora - HU-UFJF.

3 Médico.

associação com neoplasias (ARAHATA, 1998; DUNCAN, 1990; JOHNS, 1995).

A doença caracteriza-se por um início insidioso, com fraqueza muscular proximal, bilateral, acometendo as cinturas escapular e pélvica, associada ou não a manifestações cutâneas ou mucosas.

As alterações patológicas musculares caracterizam-se pela combinação de necrose e regeneração das fibras, além da presença de infiltrado inflamatório mononuclear, que, frequentemente, está ausente nas miopatias não inflamatórias. A necrose segmentar, a vacuolização das fibras e a regeneração são características nas miosites, mas não patognomônicas. Entretanto, a atrofia perivascular é quase exclusiva das miosites inflamatórias (KALAVIDOURIS, 1994).

Relatamos neste trabalho seis casos de doença muscular inflamatória juvenil, destacando aspectos clínico-epidemiológicos presentes na época do diagnóstico, que podem contribuir para a realização do diagnóstico precoce e instituição de terapêutica racional e específica em tempo hábil, capaz, muitas vezes, de alterar substancialmente a qualidade de vida e aumentar a sobrevida desses pacientes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os pacientes foram atendidos no Serviço de Reumatologia do HU-UFJF, no período de 1998 a 2004. Os critérios diagnósticos dessa doença, propostos por Bohan e Peter em 1975 e adotados pelo Colégio Americano de Reumatologia (HUBER, 2004) são descritos a seguir: fraqueza muscular proximal; elevação sérica de pelo menos uma das enzimas musculares; alterações miopáticas sugestivas na eletroneuromiografia (ENMG); biópsia muscular com atrofia e regeneração, além de infiltrado inflamatório; presença de alterações cutâneas características para o diagnóstico de dermatomiosite (rash cutâneo ou calcinose).

O diagnóstico baseado nestes critérios é estabelecido após exclusão de todas as outras causas de miopatias. O diagnóstico de polimiosite é definitivo na presença de quadro clínico característico, níveis de creatina fosfoquinase (CPK) elevados e biópsia muscular positiva; é provável nos casos de achados clínicos compatíveis com miopatia inflamatória e biópsia muscular não confirmatória. O diagnóstico de dermatomiosite nas mesmas condições citadas anteriormente. Porém, a presença de *rash* cutâneo típico confirma a existência da doença mesmo em casos de biópsia muscular não evidenciando inflamação, uma situação incomum.

## PRIMEIRO PACIENTE

ASP, sexo feminino, sete anos, branca, encaminhada ao Serviço de Reumatologia do HU-UFJF para investigação de quadro de mialgia e fraqueza muscular de membros inferiores, de início, há dois anos antes da primeira consulta,

associado à hiporexia, emagrecimento e eritema difuso. Ao exame físico, observou-se eritema facial, heliotropo, pápulas de Gottron em mãos, fraqueza muscular proximal simétrica de membros inferiores. Os exames complementares revelaram elevação de CPK (5.600U/L), transaminase-glutamato-oxaloacetato (TGO) (80U/L), transaminase-glutamato-piruvato (TGP) (97U/L), lipoproteína de alta densidade (LDH) (1.213U/L), Aldolase (14,1U/L) e ENMG com padrão miopático; biópsia muscular não realizada. Durante sua evolução, apresentou calcinose em cotovelos, assim como boa resposta à terapêutica convencional, utilizando prednisona 0,5mg/kg/dia, cloroquina 75mg/dia e metotrexato 15mg/semana. Obteve remissão completa após um período de dois anos, evoluindo com normalização da fraqueza muscular e dos valores das enzimas musculares. No momento, não está em uso de medicação e se submeteu à retirada cirúrgica das calcinoses dos cotovelos, sem complicações.

## SEGUNDO PACIENTE

CSO, sexo feminino, seis anos, branca, atendida no HU-UFJF com quadro de fraqueza muscular de cinturas escapular e pélvica, febre, artralgia, anasarca e eritema cutâneo. Ao exame físico, apresentava heliotropo, pápulas de Gottron em cotovelos e joelhos, eritema em face, sem sinais flogísticos em articulações, redução de força e dor muscular generalizada. Exames complementares revelaram: elevação de CPK (21.700U/L), TGO (110U/L), TGP(70U/L), LDH (1.370U/L), Aldolase (10,4U/L); provas de atividade inflamatória alteradas (VHS acelerado, proteína C reativa positiva); hipoalbuminemia (desnutrição); FAN negativo; ENMG não realizada; biópsia muscular compatível com quadro de polimiosite. A paciente recebeu pulsoterapia com metilprednisolona (30mg/kg/dia) por cinco dias consecutivos e, a partir daí, iniciou medicação oral (prednisona 0,5mg/kg/dia) e metotrexato 15mg/semana. Após um ano, a paciente já apresentava ausência de queixas clínicas e normalização de todas as enzimas musculares. No momento, não está tomando nenhum medicamento.

## TERCEIRO PACIENTE

FLP de 12 anos de idade, sexo masculino, com diagnóstico há cerca de cinco anos: fraqueza muscular generalizada, história de quedas frequentes, dificuldade para segurar objetos e levantar-se da cadeira, com surgimento concomitante de lesões cutâneas, além de poliartalgia, mialgia, febre e fadiga. Ao exame físico, apresentava redução intensa da força muscular de cinturas escapular e pélvica, pápulas de Gottron em mãos, calcinose em cotovelos, heliotropo e lesão eritemato-violácea em face. Os exames complementares mostravam: provas de atividade

inflamatória alteradas com elevação da CPK (13.460U/L); CPK-MB (61,2U/L); TGO (288U/L); TGP(241U/L); LDH (1.816U/L); Aldolase (44,6U/L); FAN positivo padrão pontilhado; anti-Jo negativo; biópsia muscular compatível com miopatia inflamatória difusa. Foi iniciada terapêutica com corticosteróide por via oral (prednisona na dose de 1mg/kg/dia) associado a metotrexato na dose de até 30mg/semana. Evoluiu com melhora pouco significativa do quadro miopático, persistência das lesões cutâneas e início de quadro vasculítico em extremidades. O paciente foi tratado com outras drogas como cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, colchicina e alendronato e não apresentou bom resultados. Diante da refratariedade do caso, foram administradas sessões de pulsoterapia com metilprednisolona (30mg/kg/dia por três dias seguidos durante quatro semanas), ciclofosfamida (500-1.000mg/m<sup>2</sup> ao mês, durante seis meses) e imunoglobulina humana (2g/kg dividido em cinco dias seguidos). O paciente evoluiu com períodos de melhora da fraqueza muscular e da elevação das enzimas musculares e piora da calcinose e das lesões vasculíticas, além do início de comprometimento pulmonar. No momento, submete-se à pulsoterapia de imunoglobulina mensal (previsão de seis pulsos), 30mg de prednisona/dia e 150mg de cloroquina/dia.

#### QUARTO PACIENTE

IAM, sexo masculino, 11 anos, branco, apresentando mialgia, eritema em face, fraqueza muscular de membros inferiores bilateralmente. No exame físico, foram observados eritema violáceo em face (heliotropo), discreto edema de joelhos e cotovelos, limitação da flexão e extensão dos braços e antebraços. Exames complementares revelaram: elevação de CPK (2.650U/L) e de demais enzimas musculares; VHS acelerado; FAN negativo; ENMG não realizada; biópsia de deltóide compatível com dermatomiosite. Durante sua evolução, apresentou remissão dos sintomas e melhora dos exames laboratoriais com a terapêutica instituída (prednisona 0,5mg/kg/dia e metotrexato 10mg/semana). Atualmente não segue em acompanhamento no serviço de reumatologia, devido a abandono do tratamento.

#### QUINTO PACIENTE

SCD, sexo feminino, 15 anos, branca, atendida com quadro iniciado há dois anos de dores difusas em membros superiores e inferiores, fraqueza muscular em cinturas escapular e pélvica. Ao exame físico, apresentava diminuição de força muscular em membros superiores e membros inferiores, Exames complementares revelaram: elevação de CPK (39.108U/L); TGO (290U/L); TGP(217U/L); LDH (1.527U/L); Aldolase (21,5U/L); proteína C reativa positiva (56%); VHS (72mm); FAN positivo 1:80 (padrão ponti-

lhado); ENMG normal; biópsia muscular normal. Após instituição da terapêutica com prednisona 1,0mg/kg/dia e metotrexato até 25mg/semana, evoluiu com recuperação parcial da força muscular, persistência do quadro algico e elevação constante de enzimas musculares. Foi submetida a diversas sessões de pulsoterapia com metilprednisolona (1g/dia por até três dias seguidos durante quatro semanas) e com ciclofosfamida (1g/dia a cada quatro semanas), associação de metotrexato 40mg/semana com azatioprina 200mg/dia, com resposta insatisfatória. No momento, mantém quadro de fraqueza e elevação de enzimas musculares. Fez a primeira de seis sessões programadas de pulsoterapia com imunoglobulina humana venosa na dose de 2g/kg, dividida em cinco dias consecutivos.

#### SEXTO PACIENTE

GSWJ, 5 anos, sexo masculino, branco, encaminhado ao Serviço de Reumatologia com quadro de anemia, elevação das enzimas musculares e fraqueza muscular, evoluindo há cerca de seis meses. Ao exame físico, observou-se redução da força muscular bilateral e simétrica em cinturas escapular e pélvica. Exames complementares revelaram: elevação de CPK (24.000U/L), TGO (149U/L), TGP (183U/L), Aldolase (55,4U/L); FAN negativo; ENMG e Biópsia muscular compatível com doença muscular inflamatória. Foi iniciado esquema terapêutico com prednisona 1,0mg/kg/dia e metotrexato 10mg/semana. O paciente não apresentou melhora significativa da fraqueza muscular nem redução dos níveis das enzimas musculares. No momento, submete-se a esquema de pulsoterapia com metilprednisolona 30mg/kg/dia.

#### DISCUSSÃO

Os seis casos aqui apresentados ilustram as manifestações clínicas e laboratoriais mais prevalentes da doença muscular inflamatória juvenil, estando os dados de acordo com os da literatura mundial. A maioria dos casos exibe uma evolução subaguda ou crônica. Febre, mal-estar, mialgia, fadiga surgem nas fases iniciais. O envolvimento muscular proximal simétrico e o eritema são as principais características da doença, não existindo um único padrão de evolução destas manifestações.

O padrão de envolvimento muscular observado é fraqueza muscular proximal simétrica em membros superiores e inferiores que surge na maioria dos pacientes durante a evolução da doença, podendo ser discreta, não percebida pela família, ou acentuada chegando a ocasionar grandes dificuldades motoras para a criança. Menos freqüentemente, mas sempre associado à fraqueza dos membros, ocorre um envolvimento da musculatura do pescoço e do tronco, impossibilitando a criança de erguer a cabeça ou manter-

se sentada. Este acometimento foi observado em um dos casos relatados (terceiro paciente). Além de fraqueza, outros sintomas musculares incluem mialgia, sensibilidade ao toque e edema nos músculos afetados.

As manifestações cutâneas apresentam nível de gravidade extremamente variável, desde discreto envolvimento até eritema difuso. As lesões mais características são as pápulas de Gottron e heliotropo, observadas em 67% e 50% dos casos relatados respectivamente. Outras alterações menos comuns são o livedo reticular, nódulos subcutâneos, púrpura, alopecia e outros tipos de eritema. A ocorrência da doença muscular inflamatória sem as alterações cutâneas é incomum em crianças, sendo observada em um caso relatado por nós. A calcinose ocorre em 20% a 50% das crianças; as com evolução lentamente progressiva são as mais suscetíveis e sinalizam um risco elevado de aparecimento de vasculite mesentérica (FISLER, 2002).



O diagnóstico da doença muscular inflamatória juvenil é suscitado em bases clínicas e os exames complementares são importantes para confirmá-lo, determinar a extensão do envolvimento extramuscular e avaliar o paciente quanto à presença de uma doença do tecido conjuntivo ou neoplasia associadas.

Aproximadamente, metade das crianças exibe provas aceleradas de atividade inflamatória (HILARIO, 2000). A presença de anticorpos antinucleares tem-se mostrado positiva numa frequência de 10% a 50%, embora não tenham um significado clínico estabelecido (HILARIO, 2000). A determinação de enzimas musculares específicas é muito importante para estabelecer o diagnóstico e avaliar a resposta ao tratamento. Verifica-se a elevação dos níveis de transaminases, CPK, aldolase e desidrogenase láctica.

Os achados da ENMG são úteis no início da doença para estabelecer o diagnóstico, principalmente nos casos atípicos; incluem a observação de unidades motoras miopáticas (amplitude diminuída, curta duração, polifá-

sica), fibrilação de desnervação, ondas em pico positivas, descargas repetitivas de alta frequência e atividade insercional. Quando o diagnóstico não está claro com a apresentação clássica da doença, faz-se necessária a comprovação histológica da miopatia inflamatória. A biópsia revela as alterações já referidas anteriormente (NAKASHIMA, 2002). Resultados negativos ocorrem em 10% a 20% dos casos, o que acontece principalmente quando a biópsia é: retirada de locais não apropriados, de tamanhos inadequados, feitas tardiamente ou no paciente que já vem sendo tratado com corticosteróides (HILARIO, 2000).

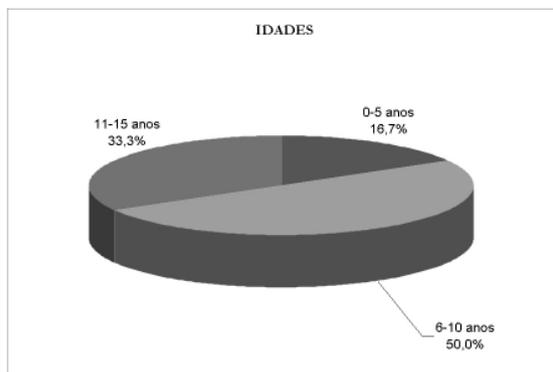
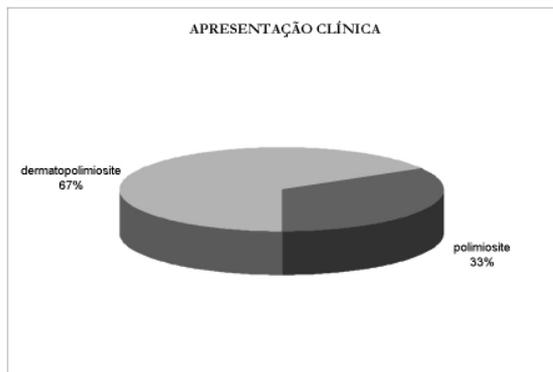
Os esteróides são sempre utilizados no tratamento da doença muscular inflamatória juvenil, variando o tipo de droga, a dose e a via de administração segundo a gravidade da doença. As doses são reduzidas de acordo com a melhora da fraqueza muscular e a normalização das enzimas musculares. Cerca de 60% dos casos segue cursos monocíclicos, podendo-se, em geral, retirar o corticóide após 18-24 meses (SELL-SALAZR, 2002).

Exacerbações clínicas com perda da força muscular podem estar relacionadas a reduções muito rápidas dos esteróides ou progressão da doença apesar do tratamento adequado. Os pacientes que não respondem clínica ou laboratorialmente a doses adequadas de esteróides por dois a três meses, que apresentam efeitos colaterais ou que não toleram redução das doses de esteróides devem ser submetidos ao uso de imunossupressores. O agente mais comumente usado é o metotrexato, mas não há evidência de superioridade em relação aos demais como azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina.

Para as manifestações cutâneas, a cloroquina e hidroxicloroquina ganham importância e as drogas utilizadas para o tratamento da calcinose são colchicina, bisfosfonatos, warfarina, hidróxido de alumínio e probenecida, embora nenhuma delas apresente resultados consistentes. Nos últimos anos, a imunoglobulina endovenosa em altas doses vem sendo tentada em casos refratários, entretanto, seus benefícios ainda não são conclusivos, apesar de resultados muito satisfatórios (NAKASHIMA, 2002; WEDDERBUM, 2004).

Há quatro tipos de curso da doença: monocíclico, policíclico, crônico e ulcerativo. A maioria segue um curso benigno, mono ou policíclico, que geralmente responde bem à corticoterapia e a doses baixas de imunossupressores, que são usados para evitar os efeitos colaterais dos corticóides em longo prazo e diminuir o aparecimento de seqüelas. Caracteristicamente, no curso policíclico, o paciente recidiva duas ou três vezes, após um período de total normalização da atividade da doença. Os pacientes de curso crônico têm o prognóstico mais reservado, já que os diferentes esquemas de tratamento utilizando corticóides e

imunossupressores nem sempre levam à remissão. É frequente o desenvolvimento de atrofia muscular, contraturas e disfunção. O curso ulcerativo é o de pior prognóstico e caracteriza-se por úlceras profundas na pele e no tubo digestivo. A possibilidade de ocorrerem perfurações múltiplas no tubo digestivo existe e traz consigo um mau prognóstico, já que o tratamento clínico ou cirúrgico pode ser insuficiente para evitar o óbito.



## CONCLUSÃO

A doença muscular inflamatória juvenil é uma enfermidade rara, pouco conhecida e diagnosticada pela maior parte dos médicos e deve ser lembrada em indivíduos com fraqueza muscular proximal associada à elevação das enzimas musculares e alterações cutâneas sugestivas. A terapêutica precoce é capaz de proporcionar melhor qualidade de vida e redução da mortalidade.

## REFERÊNCIAS

ARAHATA, D.; ENGEL, A. G. Monoclonal antibodies analysis of mononuclear cells in myopathies. **Ann Neurol.**, v. 23, p. 169-73, 1998.

DUNCAN, A. G.; RICHARDSON, J. B.; KLEIN, J.B. Clinical, serologic and immunogenetic studies in patients with dermatomyositis. **Acta Derm Venereol.**, v. 71, p. 312-316, 1990.

FISLER, R. E.; LIANG, M. G.; FUHLBRIGGE, R. C. *et al.* Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. **J Am Acad Dermatol**, v. 47, n. 4, p. 505-11, Oct. 2002.<sup>7</sup>

HILARIO, M. O.; YAMASHITA, H.; LUTTI, D. *et al.* Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: the value of magnetic resonance imaging in the detection of muscle involvement. **Sao Paulo Med J.**, v. 118, n. 2, p. 35-40, Mar. 2 2000.

HUBER, A. M.; FELDMAN, B.M.; RENNEBOHM, R.M. *et al.* Validation and clinical significance of the Childhood Myositis Assessment Scale for assessment of muscle function in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. **Arthritis Rheum**, v. 50 n.5, p. 1595-603, may 2004.

JONHS, J. R. Mitochondrial DNA and disease. **N Engl J Med.**, v. 333, p.638-644, 1995.

KALAVIDOURIS, A. P. Mechanisms of inflammation and histopathology in inflammatory myopathy. **Reum Dis Clin North Am**, v.20, p. 881-897, 1994.

NAKASHIMA, S.; MORI, M.; MIYAMAE, T. *et al.* Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for refractory juvenile dermatomyositis. **Ryumachi.**, v. 42, n.6, p. 895-902, dec 2002.

SELL-SALAZAR, F. Juvenile dermatomyositis. **Rev Neurol.**, v. 34, n.2, p. 178-80, Jan 16-31 2002.

WEDDERBUM, L. R.; LI, C. K. Paediatric idiopathic inflammatory muscle disease. **Best Pract Res Clin Rheumatol.**, v.18, n.3, p. 345-58, jun. 2004.

Enviado em 03/01/2005

Aprovado em 24/11/2005