

Frequência elevada de calcinose em dermatomiosite juvenil: estudo de fatores de risco

Gleice Clemente¹, Daniela Gerent Petry Piotto², Cássia Barbosa³, Octávio Augusto Peracchi²,
Claudio Arnaldo Len⁴, Maria Odete Esteves Hilário⁵, Maria Teresa R. A. Terreri⁶

RESUMO

Objetivo: Avaliar a frequência de calcinose em pacientes com dermatomiosite juvenil, bem como estudar possíveis fatores de risco para essa manifestação. **Métodos:** Revisão de prontuários de 34 pacientes, com ênfase nas características demográficas, clínicas e laboratoriais, tipo de tratamento e adesão, tipo de evolução (monocíclico, crônico e policíclico) e gravidade da doença. Os pacientes foram separados em grupos: aqueles que desenvolveram calcinose (até o sexto mês de acompanhamento ambulatorial e após seis meses de acompanhamento) e os que não desenvolveram calcinose. Vinte e sete pacientes fizeram dois exames de capilaroscopia periungueal (CPU), os quais foram considerados alterados quando era encontrado padrão escleroderma. **Resultados:** A média de idade de início dos sintomas dos 34 pacientes foi de 6,5 anos, e o tempo até o diagnóstico foi de 1,2 anos. Setenta por cento eram meninas. Metade dos pacientes teve curso monocíclico da doença, e apenas 14,7% tiveram vasculite grave. Quase 90% dos pacientes que realizaram CPU tiveram alteração na primeira avaliação, e 74% tiveram alteração na segunda avaliação, com uma média de 1,6 anos entre as duas. Dezesesseis (47,1%) pacientes apresentaram calcinose. Não houve associação entre as variáveis analisadas e o desenvolvimento da calcinose. **Conclusão:** Não conseguimos demonstrar a presença de fatores de risco para calcinose, apesar de termos encontrado uma frequência dessa complicação em cerca de metade dos pacientes com dermatomiosite juvenil.

Palavras-chave: dermatomiosite, fatores de risco, calcinose.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença multissistêmica que faz parte de um grupo heterogêneo de doenças musculares inflamatórias adquiridas e corresponde a 85% de todas as mio-patias inflamatórias idiopáticas na infância.¹ É caracterizada por vasculite, que afeta primariamente a pele e os músculos,^{2,3} mas também pode afetar outros órgãos como coração, pulmão e trato gastrointestinal.²

Os critérios diagnósticos originalmente propostos por Bohan e Peter^{4,5} em 1975 permanecem como critérios-padrão para o diagnóstico da DMJ, considerando a idade de início até os 18 anos. No entanto, muitos reumatologistas pediatras

consideram que não é necessário preencher os quatro dos cinco critérios para o diagnóstico de DMJ na maioria dos pacientes.⁶

A capilaroscopia periungueal (CPU) é um exame subsidiário que auxilia no diagnóstico e na avaliação de atividade de doença.⁷

Apesar dos avanços na terapia, a DMJ permanece associada a considerável morbidade. Em vários estudos, uma porcentagem importante dos pacientes apresenta doença persistentemente ativa, desenvolve calcinose e sofre retardo significativo no crescimento estatural.⁸⁻¹²

A calcinose é mais comum na população pediátrica, afetando de 10%–70% das crianças e adolescentes com DMJ, comparados a 30% dos adultos.^{6,12-15} Embora na maioria dos

Recebido em 21/10/2011. Aprovado, após revisão, em 08/05/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Comitê de Ética: 0791/10. Universidade Federal de São Paulo – Unifesp.

1. Reumatologista; Pós-graduanda em Pediatria, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp

2. Mestre em Pediatria, Unifesp; Pós-graduanda em Pediatria, Unifesp

3. Doutora em Pediatria, Unifesp

4. Professor-Adjunto Unifesp; Doutor em Pediatria, Unifesp

5. Professora Associada, Unifesp; Doutora em Pediatria, Unifesp

6. Professora-Adjunta, Unifesp; Chefe da Disciplina de Reumatologia Pediátrica, Unifesp

Correspondência para: Maria Teresa R. A. Terreri. Rua Borges Lagoa, 802 – Vila Clementino. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04038-001.

E-mail: teterreri@terra.com.br

casos a calcinose se desenvolva nos primeiros três anos de diagnóstico, seu aparecimento pode ocorrer em até 20 anos do início da doença.¹⁶

A presença de calcinose está associada a um retardo de diagnóstico, maior tempo de doença não tratada, curso crônico, gravidade da doença e terapia inadequada ou doença resistente ao tratamento.⁹

O nosso objetivo foi avaliar a frequência de calcinose em pacientes com DMJ, bem como estudar possíveis fatores de risco para essa manifestação.

MATERIAL E MÉTODOS

Pelos critérios de Bohan e Peter,^{4,5} 57 pacientes com diagnóstico de DMJ definitivo (presença de lesões cutâneas típicas associadas a três dos demais critérios) ou provável (presença de lesões cutâneas típicas associadas a dois dos demais critérios) foram acompanhados no setor de Reumatologia Pediátrica no período de 1992 a 2010. Desses, foram excluídos 23 pacientes que apresentavam dados incompletos para o estudo. Os pacientes com síndrome de sobreposição não foram incluídos no estudo.

Realizou-se análise retrospectiva com base em revisão de prontuários de 34 pacientes, com ênfase nas características demográficas, clínicas, laboratoriais, tipo de tratamento (corticosteroides e outros imunossuppressores) e adesão, tipo de evolução (monocíclico, crônico e policíclico), gravidade da doença e alteração na CPU. A adesão ao tratamento foi considerada boa quando havia uma concordância de 80% ou mais entre o prescrito pelo médico e o realizado pelo paciente, de acordo com a definição usada pela Organização Mundial de Saúde.¹⁷ O tipo evolutivo foi definido como monocíclico quando os pacientes tinham remissão da doença após dois anos de seu início, policíclico quando havia uma ou mais recorrências após a remissão da doença, e crônico quando havia persistência dos sintomas por mais de dois anos.¹⁸ A gravidade da vasculite foi definida pela presença de lesões vasculíticas persistentes não responsivas ao tratamento habitual, presença de ulcerações cutâneas, presença de vasculite intestinal ou necessidade de uso de imunoglobulina endovenosa, talidomida ou ciclofosfamida.

Os pacientes foram separados inicialmente em dois grupos: aqueles que apresentaram calcinose e os que não apresentaram calcinose durante a evolução da doença até o término do estudo. Posteriormente, o grupo de calcinose foi avaliado separadamente: pacientes que desenvolveram calcinose nos primeiros seis meses de acompanhamento no ambulatório ou os que já tinham calcinose antes de iniciar o seguimento ambulatorial (calcinose inicial); e os pacientes que apresentaram calcinose

após seis meses de acompanhamento (calcinose evolutiva). Vinte e sete pacientes realizaram CPU no início da doença e na evolução, com utilização de um microscópio óptico com aumentos de 10 e 16 vezes. Foram analisados os seguintes parâmetros na CPU: número de capilares por milímetro, presença e grau de deleção capilar, presença de capilares ectasiados, em arbustos, enovelados e megacapilares. Definiu-se como padrão escleroderma (SD) a presença de deleção capilar associada à ectasia capilar e/ou a megacapilares.¹⁹ As CPU foram consideradas alteradas na presença de padrão SD ao exame.

Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste qui-quadrado, ou teste exato de Fisher, para avaliar a associação entre elas. Para comparação dos grupos, utilizaram-se os testes *t* de Student, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Foram avaliados 34 pacientes com média de idade de início dos sintomas $6,5 \pm 3,9$ anos; média de tempo até o diagnóstico $1,2 \pm 2,0$ anos; média de tempo de evolução da doença $5,8 \pm 3,6$ anos e média do tempo de seguimento no ambulatório $4,0 \pm 2,8$ anos (Tabela 1).

Vinte e quatro (70,6%) dos 34 pacientes eram meninas, e 22 (64,7%) eram caucasoides. Dezesete (50%) tiveram um curso monocíclico da doença, 11 (32,4%) um curso crônico, e seis (17,6%) um curso policíclico. Em relação à gravidade da vasculite, apenas cinco (14,7%) tiveram grau grave na evolução da doença e quatro (11,7%) apresentaram úlceras cutâneas.

Tabela 1

Dados epidemiológicos e clínicos de pacientes com dermatomiosite juvenil (n = 34)

Idade de início, média em anos \pm DP	6,5 \pm 3,9
Tempo até diagnóstico, média em anos \pm DP	1,2 \pm 2,0
Tempo de evolução, média em anos \pm DP	5,8 \pm 3,6
Tempo de seguimento, média em anos \pm DP	4,0 \pm 2,8
Curso monocíclico, n (%)	17 (50)
Curso crônico, n (%)	11 (32,4)
Curso policíclico, n (%)	6 (17,6)
Vasculite grave, n (%)	5 (14,7)
CPU inicial alterada, n (%)	24 (88,9)
CPU final alterada, n (%)	20 (74,1)
Calcinose, n (%)	16 (47,1)
Calcinose inicial, n (%)	6 (17,6)
Calcinose evolutiva, n (%)	10 (29,4)

Tabela 2

Relação entre as variáveis estudadas e a presença ou ausência de calcinose em pacientes com dermatomiosite juvenil (n = 34)

	Presença de calcinose (n = 16)	Ausência de calcinose (n = 18)	P
Sexo feminino, n (%)	10 (62,5)	14 (77,8)	0,329
Caucasoide, n (%)	11 (68,7)	11 (61,1)	0,642
Idade de início, média em anos (DP)	6,3 (3,8)	6,7 (4,1)	0,911
Tempo de diagnóstico, média em anos (DP)	1,9 (2,7)	0,6 (0,9)	0,990
Tempo evolução, média em anos (DP)	6,5 (3,5)	5,3 (3,7)	0,870
Tempo de seguimento, média em anos (DP)	2,8 (2,4)	5,0 (2,9)	0,553
Curso da doença (mono-M, poli-P, crônica-C)	6M, 3P, 7C	11M, 3P, 4C	0,336
Vasculite grave, n (%)	3 (18,8)	2 (11,1)	0,530
Uso de imunossuppressores, n (%)	15 (93,7)	13 (72,2)	0,100
Adesão ao tratamento, n (%)	9 (56,2)	13 (72,2)	0,331
Tempo de aparecimento da calcinose, média em anos (DP)	2,6 (1,7)	—	
Total	16	18	

Vinte e sete pacientes fizeram CPU no início da doença e na evolução, com uma média de 1,6 anos entre as duas CPU. Vinte e quatro (88,9%) tinham a CPU inicial alterada, com 91,7% desses pacientes apresentando doença ativa no momento do exame; e 20 (74,1%) tinham alteração na CPU evolutiva, com 70% de atividade da doença na época do exame.

Dezesseis (47,1%) pacientes apresentaram calcinose inicialmente e/ou durante o seguimento, com média de tempo de aparecimento de $2,5 \pm 1,9$ anos após o diagnóstico (seis pacientes apresentaram calcinose inicial e 10, evolutiva). Destes 16 pacientes, cinco (31,3%) tinham idade menor ou igual a 3 anos, porém sem diferença estatística em relação aos pacientes mais velhos ($P = 0,317$).

Não houve associação entre os dados demográficos, clínicos, gravidade da vasculite, elevação de enzimas musculares, uso ou não de imunossuppressores, adesão ou não ao tratamento, e alterações na CPU com o desenvolvimento de calcinose (Tabela 2). Ao se avaliar separadamente pacientes com calcinose inicial, pacientes com calcinose evolutiva, e pacientes sem calcinose, também não houve diferença estatística entre as variáveis, com exceção do curso monocíclico que foi estatisticamente mais frequente no grupo sem calcinose ($P = 0,036$).

Não foi encontrada associação entre a presença de calcinose e a alteração na CPU inicial ou evolutiva nos 27 pacientes que realizaram o exame ($P = 0,681$ e $P = 0,432$, respectivamente).

Dos 16 pacientes que apresentaram calcinose, sete tiveram curso crônico da doença e nove tiveram curso monocíclico ou policíclico. Não houve associação entre o curso crônico e frequência, tempo e idade de aparecimento da calcinose

durante a evolução da doença ($P = 0,336$; 0,144 e 0,374, respectivamente) (Tabela 3).

Tabela 3

Associação do tipo de evolução da dermatomiosite juvenil com frequência, tempo e idade de aparecimento da calcinose

	Monocíclico	Policíclico	Crônico	P
Frequência de calcinose, n (%)	6 (37,5)	3 (18,7)	7 (43,7)	0,336
Tempo de aparecimento da calcinose, média em anos (DP)	2,8 (1,8)	3,1 (1,9)	2,6 (1,7)	0,144
Idade de aparecimento da calcinose, média em anos (DP)	9,2 (4,8)	8,0 (4,6)	8,9 (4,4)	0,374

DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou uma frequência elevada de calcinose em pacientes com dermatomiosite, embora os fatores de risco para o desenvolvimento dessa complicação tardia não tenham sido encontrados. A média do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi significativamente maior em nossa casuística que a média encontrada na maioria dos trabalhos,^{8,15,20-22} o que pode ser devido ao atraso do encaminhamento ao especialista na nossa população, como já descrito por nós.²³

Metade dos pacientes apresentou um curso monocíclico da doença. Já no trabalho de Huber *et al.*,⁸ 37% apresentaram um curso monocíclico e 63% apresentaram um curso policíclico ou

crônico. Entretanto, esses autores consideraram o curso monocíclico quando o paciente estava sem atividade de doença e sem medicação até 24 meses após o diagnóstico, diferentemente da definição utilizada por nós, já que não consideramos o uso ou não de medicações.¹⁸ Ahamos que existe a possibilidade de alguns desses pacientes terem iniciado a doença antes da percepção dos pais, e portanto, não serem verdadeiramente monocíclicos.

Em nossa casuística foram observadas úlceras cutâneas em 11,7% dos pacientes durante a evolução da doença, semelhante à frequência encontrada no estudo de Sallum *et al.*,¹² porém inferior à percentagem encontrada em outros estudos.^{6,21} A presença de úlceras cutâneas reflete uma gravidade maior da doença.

A CPU é uma importante ferramenta tanto para o auxílio no diagnóstico quanto para o seguimento de pacientes com DMJ. Estudos revelam alteração da CPU em pacientes com DMJ, evidenciando o padrão SD em 60% dos casos.²⁴ Observamos uma concordância entre a atividade de doença e a alteração na CPU, tanto inicial, quanto evolutiva nos nossos pacientes. Outros estudos também correlacionam as alterações capilares-cópicas com a atividade da doença.⁷

Quase metade dos pacientes apresentou calcinose durante a evolução da doença, número maior que o encontrado na maioria dos estudos de DMJ.^{6,8,11,15,21,22,25-27} Uma possível explicação para a elevada incidência de calcinose na nossa população é o atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, maior duração de atividade da doença. O tempo de evolução da doença nos pacientes do grupo “sem calcinose” foi suficientemente grande para ter ocorrido seu aparecimento, o que nos permite caracterizar esses pacientes como não candidatos ao aparecimento dessa complicação. Sabe-se que a calcinose é consequência da atividade persistente da doença, má adesão ou refratariedade à terapia.^{3,9,22,28} É importante salientar que a calcinose se manifestou em 10 pacientes na evolução da doença mesmo após seis meses de início da terapia e em pacientes com boa adesão ao tratamento, não se observando uma associação entre a não adesão e o aparecimento dessa complicação. A literatura não descreve uma idade de maior frequência de calcinose e nós também não achamos tal associação.

Apesar da elevada frequência de calcinose, não evidenciamos fatores de risco para essa complicação. Enquanto alguns estudos^{6,8} não acharam associação da calcinose com o tempo até o diagnóstico, outros^{11,22} encontraram maior frequência de calcinose nos pacientes com maior tempo até o diagnóstico e, conseqüentemente, maior tempo para o início do tratamento. Em outro estudo foi observado que o tratamento precoce e com altas doses de corticoide foi

preditivo para o não desenvolvimento de calcinose.⁹ Estudos avaliaram a relação do curso da doença com a presença de calcinose, porém não encontraram associação.^{6,8} Observamos que 11 dos 17 pacientes com curso monocíclico da doença não desenvolveram calcinose, sugerindo que a evolução de melhor prognóstico possa estar associada à menor frequência de desenvolvimento dessa complicação. Em contraste, a doença inflamatória crônica poderia ter predisposto ao seu aparecimento. Entretanto, em nosso estudo não observamos maior frequência de calcinose em nenhum curso de evolução da doença. O uso de mais um imunossupressor foi associado com o aparecimento da calcinose no estudo de Sallum *et al.*,²⁶ demonstrando que essa complicação está associada aos casos mais graves da doença.

Nosso estudo foi importante, pois mostramos uma frequência de calcinose em cerca de metade dos pacientes com DMJ. Apesar disso, não conseguimos demonstrar a presença de fatores de risco para o desenvolvimento dessa complicação. Um fator limitante foi o tamanho da nossa amostra. Estudos evolutivos e eventualmente multicêntricos poderão responder a essa questão. De acordo com o nosso conhecimento, não existem trabalhos na literatura que tenham tentado associar a presença de calcinose e alterações na CPU.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Wargula JC. Update on juvenile dermatomyositis: new advances in understanding its etiopathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(5):595-601.
2. Cassidy JT, Lindsley CB. Juvenile dermatomyositis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). *Textbook of pediatric rheumatology*. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; p 407-41.
3. Ansell BM. Juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol Suppl* 1992; 33:60-2.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(7):344-7.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(8):403-7.
6. Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(4):833-57.
7. 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 (Rio)* 2006; 82(1):40-5.
8. Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, Birdi N, Bolaria RK, Malleson P *et al.* Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3):541-9.
9. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983; 103(6):882-8.

10. Cimaz R. Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(3):397–409.
11. Pachman LM, Maryjowski MC. Juvenile dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheum Dis* 1984; 10(1):95–115.
12. Sallum AM, Kiss MH, Sachetti S, Resende MB, Moutinho KC, Carvalho MS *et al*. Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(4):889–99.
13. Sogabe T, Silva CA, Kiss MHB. Clinical and laboratory characteristics of 50 children with dermato/polymyositis. *Rev Bras Reumatol* 1996; 36:351–9.
14. Plotz PH, Rider LG, Tragoff IN, Raben N, O’Hanlon TP, Miller FW. NIH conference. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122(9):715–24.
15. Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, Zurakowski D, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6):1825–30.
16. Rider LG. Calcinosis in JDM: pathogenesis and current therapies. *Pediatr Rheumatol Online J* 2003; 1:119–33.
17. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva, Switzerland, 2003; pp. 3–4.
18. Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM. Inflammatory myopathies in children. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33(3):525–53, iii.
19. Andrade LE, Gabriel Junior A, Assad RL, Ferrari AJ, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20(1):21–31.
20. Sanner H, Gran JT, Sjaastad I, Flatø B. Cumulative organ damage and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a cross-sectional study median 16.8 years after symptom onset. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(12):1541–7.
21. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ *et al*. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) – clinical characteristics of children recruited within the first 5 years. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(10):1255–60.
22. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4):505–11.
23. Len CA, Liphaut B, Machado CS, Silva CAA, Okuda E, Campos LMA *et al*. Juvenile rheumatoid arthritis: delay in the diagnosis and referral to the specialist. *Rev Paul Pediatr* 2002; 20:280–2.
24. Carpentier P, Jeannoel P, Bost M, Franco A. Peri-unguealcapillaroscopy in pediatric practice. *Pediatric* 1088; 43(2):165–9.
25. Chiu SK, Yang YH, Wang LC, Chiang BL. Ten-year experience of juvenile dermatomyositis: a retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40(1):68–73.
26. Sallum AME, Pivato FCMM, Doria-Filho U, Aikawa NE, Liphaut B, Marie SKN *et al*. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2008; 84(1):68–74.
27. Singh S, Bansal A. Twelve years experience of juvenile dermatomyositis in North India. *Rheumatol Int* 2006; 26(6):510–5.
28. Castro TCM, Yamashita E, Terreri MT, Len CA, Hilário MOE. Calcinose na infância, um desafio terapêutico. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(1):63–8.