

# *Dermatomiosite recém-diagnosticada em idosos como preditiva de malignidade*

Fernando Henrique Carlos de Souza<sup>1</sup>, Samuel Katsuyuki Shinjo<sup>2</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Os sintomas da dermatomiosite (DM) podem ser um indicio da existência de um câncer oculto. Melhorar a detecção precoce é essencial, porém não há estudos avaliando em curto prazo os fatores preditivos para a doença. **Método:** Estudo retrospectivo, monocêntrico, incluindo pacientes com DM definida (pelo menos quatro dos cinco critérios de Bohan e Peter, 1975), no período entre 1991 e 2011. A presença de malignidade foi limitada a um período de até 12 meses após o diagnóstico da doença. **Resultados:** Houve 12 casos de neoplasias em 139 pacientes (pele, trato gastrointestinal, próstata, tireoide, mama, pulmão e trato genitourinário). Os pacientes com neoplasia tiveram maior média de idade que os controles (56,8 ± 15,7 vs. 40,3 ± 13,1 anos, respectivamente, P = 0,004; *odds ratio* 1,09; intervalo de confiança de 95%: 1,04–1,14). Não foram observadas diferenças estatísticas em relação a gênero, etnia, frequência de sintomas constitucionais, envolvimento de órgãos e sistemas e/ou alterações laboratoriais. **Conclusão:** Na DM recém-diagnosticada, a idade tardia ao diagnóstico foi um fator preditivo de malignidade.

**Palavras-chave:** dermatomiosite, miosite, fatores de risco, neoplasias, envelhecimento.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

A dermatomiosite (DM) é uma miopatia inflamatória idiopática caracterizada por quadro clínico de fraqueza muscular proximal, simétrica e progressiva dos quatro membros, além da presença de alterações cutâneas típicas, como heliótropo e pápulas de Gottron.

O risco de desenvolvimento de neoplasias em miopatias inflamatórias idiopáticas é maior que na população em geral,<sup>1–23</sup> principalmente na DM<sup>1,4–7,12,15–17</sup> e nos primeiros anos após o diagnóstico da doença.<sup>1–6,8,10,13,21</sup> Os fatores de risco descritos na literatura são: manifestações cutâneas atípicas,<sup>12,16–18,21</sup> valor de velocidade de hemossedimentação (VHS) persistentemente elevado,<sup>12,17</sup> refratariedade ao tratamento em pacientes idosos,<sup>20,21</sup> progressão rápida da fraqueza muscular,<sup>12,16–22</sup> presença de autoanticorpos miosite-específicos (anticorpos anti-p155 ou anti-p155/p140),<sup>23</sup> necrose cutânea ou eritema periungueal,<sup>12,16,17,21</sup> presença de disfagia,<sup>24</sup> ausência de acometimento pulmonar,<sup>24</sup> gênero,<sup>4,5,10,19,21</sup> e idade tardia no momento do diagnóstico da doença.<sup>5,7,19,21,24</sup>

Entretanto, esses estudos analisaram os fatores preditores de malignidade em uma população geral de miopatias

inflamatórias<sup>1–8,10,14–16,19,21</sup> e/ou independentemente do tempo da doença na ocasião do diagnóstico do câncer.<sup>1–3,5,7,10,12–19,21,23</sup>

No presente estudo, portanto, avaliamos a prevalência e os possíveis fatores associados às neoplasias em uma população constituída apenas de pacientes com DM com diagnóstico com menos de um ano de história (recém-diagnosticada).

## PACIENTES E MÉTODOS

O estudo é retrospectivo e foram avaliados 139 pacientes com DM definida, ou seja, que preenchiam pelo menos quatro dos cinco critérios de Bohan e Peter.<sup>25,26</sup> Os pacientes encontravam-se em acompanhamento ambulatorial em nosso serviço terciário no período entre 1991 e 2011. Não foram incluídos os pacientes com DM amiopática ou com diagnóstico de DM possível ou provável. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local [HC 0039/10].

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir de uma revisão sistemática dos prontuários dos pacientes. As manifestações analisadas limitaram-se a um período de até um ano após o diagnóstico da DM. Os seguintes

Recebido em 28/10/2011. Aprovado, após revisão, em 27/06/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Comitê de Ética: HC 0039/10. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HC-FMUSP.

1. Médico-Assistente do Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HC-FMUSP

2. Doutor em Ciências; Médico-Assistente do Serviço de Reumatologia, HC-FMUSP; Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia, FMUSP

Correspondência para: Samuel Katsuyuki Shinjo. Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3150 – Cerqueira César. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01246-903. E-mail: samuel.shinjo@gmail.com

parâmetros foram analisados: sintomas constitucionais, alterações cutâneas (heliótropo, pápulas de Gottron, úlceras, *rash*, calcinose), acometimento articular (artralgia e/ou artrite), presença de disfagia, disfonia, dispneia e força muscular dos membros (grau 0: ausência de contração muscular; grau I: sinais de discreta contratilidade; grau II: movimentos de amplitude que não vence a ação da gravidade; grau III: movimentos de amplitude normal que vence a ação da gravidade; grau IV: mobilidade integral contra a ação da gravidade e de certo grau de resistência; grau V: mobilidade completa contra resistência acentuada e contra a ação da gravidade).<sup>27</sup> Avaliamos também o nível sérico de creatinoquinase referente ao início do diagnóstico da DM, realizado pelo método automatizado cinético. Exames complementares (eletro-neuromiografia, biópsia muscular – bíceps braquial ou vasto lateral), quando feitos, foram solicitados de rotina nas primeiras consultas médicas. Consideramos a eletro-neuromiografia como positiva nos casos em que se evidenciava miopatia inflamatória proximal nos membros sem neuropatia associada. Para as biópsias musculares, consideramos para fins de diagnóstico a evidência de atrofia perifascicular com ou sem infiltrado inflamatório.

A presença de neoplasias foi limitada até um período de um ano após o diagnóstico da DM e confirmada por meio de análise anatomopatológica. É rotina em nosso serviço o rastreamento de neoplasias em todos os pacientes com suspeita inicial de DM, avaliando-se como sítios a mama, o trato geniturinário, gastrintestinal, pulmonar, hematológico (particularmente linfoma) e cutâneo.

Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (SD) ou porcentagem. A análise estatística utilizou o teste *t* de Student para dados paramétricos e o teste de Fisher para dados categóricos. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi calculado por uma distribuição binomial. Duração da doença e idade ajustada, *odds ratio* (OR) e IC 95% foram calculados por um modelo de logística não condicional. Esses cálculos foram realizados com o programa STATA versão 7.0 (STATA, College Station, TX, EUA). Valores de  $P < 0,050$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

No período analisado foram avaliados 139 pacientes com diagnóstico de DM definida, dos quais 12 (8,6%) apresentavam história de neoplasia nos primeiros 12 meses da doença.

O tipo de câncer encontrado nos pacientes está listado no Quadro 1. Em síntese, observamos acometimento de mamas, tratos gastrintestinal e geniturinário, pulmões, próstata, tireoide e pele. Metástase foi identificada em quatro (33,3%) pacientes na

ocasião do diagnóstico da neoplasia. Dos 12 pacientes afetados, 11 (91,7%) eram mulheres e 10 (83,3%) eram brancos (Tabela 1).

Os pacientes que apresentavam neoplasias (grupo A) foram comparados aos que não apresentavam o câncer (grupo B) (Tabela 1). A média de idade no momento de diagnóstico da DM dos pacientes do grupo A era de  $56,8 \pm 15,7$  anos (35–84 anos), e a do grupo B era de  $40,3 \pm 13,1$  anos (20–78 anos) ( $P = 0,004$ ). Mesmo após analisarmos a idade em termos de quartis, houve diferença estatística nos dois grupos (OR de 1,09; IC 95%: 1,04–1,14).

Em contrapartida, não foram encontradas diferenças nos grupos quanto às manifestações clínico-laboratoriais e em relação aos exames complementares (eletro-neuromiografia e biópsia muscular) (Tabela 1).

### Quadro 1

Tipos de neoplasias apresentadas pelos pacientes com dermatomiosite recém-diagnosticada

Carcinoma espinocelular em membros inferiores
Carcinoma de células escamosas corneificantes ulcerado, bem diferenciado
Carcinoma espinocelular pulmonar, metástase
Carcinoma epidermoide pulmonar, metástase
Adenocarcinoma ovariano
Carcinoma basocelular na face
Carcinoma tireoidiano
Adenocarcinoma de cólon, metástase
Carcinoma epidermoide uterino invasivo
Carcinoma ductal de mama
Adenocarcinoma ovariano indiferenciado
Adenocarcinoma de próstata, metástase

### Tabela 1

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes portadores de dermatomiosite com e sem a neoplasia

	Neoplasia (+) (n = 12)	Neoplasia (-) (n = 127)	P
<b>Gênero feminino (%)</b>	11 (91,7)	100 (78,7)	0,459
<b>Cor branca (%)</b>	10 (83,3)	123 (89,0)	1,000
<b>Idade ao diagnóstico da DM</b>			
Média $\pm$ DP (anos)	$56,8 \pm 15,7$	$40,3 \pm 13,1$	0,004
Varição (anos)	35–84	20–78	0,022
Em percentil (%)			
20 a 31 anos	0	38 (29,9)	
32 a 41 anos	2 (16,7)	33 (26,0)	
42 a 51 anos	4 (33,3)	29 (22,8)	
52 a 88 anos	6 (50,0)	27 (21,3)	

(Continua...)

(Continuação da Tabela 1)

	Neoplasia (+) (n = 12)	Neoplasia (-) (n = 127)	p
<b>Manifestação clínica</b>			
Sintomas constitucionais (%)	5 (41,7)	60 (47,2)	0,770
Acamada (%)	5 (41,7)	24 (18,9)	0,128
Cutânea (%)			
Heliótopo	9 (75,0)	108 (85,0)	0,404
Pápulas de Gottron	10 (83,3)	123 (96,9)	0,085
Úlceras	2 (16,7)	18 (14,2)	0,684
Rash	6 (50,0)	63 (49,6)	1,000
Calcinose	0	9 (7,1)	1,000
Muscular (força muscular)			
Membros superiores (%)			
Grau V	1 (8,3)	7 (5,5)	0,524
Grau IV	9 (75,0)	97 (76,4)	1,000
Grau III	2 (16,7)	21 (16,5)	1,000
Grau II	0	2 (1,6)	1,000
Membros inferiores (%)			
Grau V	2 (16,7)	4 (3,1)	0,085
Grau IV	8 (66,7)	96 (75,6)	1,000
Grau III	2 (16,7)	24 (18,9)	1,000
Grau II	0	3 (2,4)	1,000
Articular (%)	8 (66,7)	50 (39,4)	0,123
Disfagia (%)	8 (66,7)	49 (38,6)	0,071
Disfonia (%)	4 (33,3)	20 (15,7)	0,221
Dispneia (%)	4 (33,3)	39 (30,7)	1,000
<b>Alterações laboratoriais</b>			
Creatinoquinase			
Média ± DP (U/L)	2758,7 ± 3945,4	3783,3 ± 5617,1	0,450
Em percentil (%)			
6–210 U/L	2 (18,2)	25 (26,0)	
211–823 U/L	5 (45,5)	22 (22,9)	
824–4880 U/L	2 (18,2)	25 (26,0)	
4881–22000 U/L	2 (18,2)	24 (25,0)	
<b>Exames complementares</b>			
Eletroneuromiografia* (n)	10/11	80/120	0,171
Biópsia muscular** (n)	9/9	80/83	1,000

DM: dermatomiosite; DP: desvio padrão. \*Presença de miopatia inflamatória proximal dos membros; \*\*Compatível com miopatia inflamatória.

## DISCUSSÃO

No presente estudo demonstramos prevalência de neoplasias de 8,6% nos indivíduos com DM recém-diagnosticada, e a idade é um fator de risco associado à malignidade nessa população.

Diferente dos trabalhos disponíveis na literatura,<sup>1–8,10,14–16,20</sup> analisamos a prevalência e os possíveis fatores preditivos de câncer em uma população constituída apenas de DM. Além disso, restringimos a avaliação de pacientes de diagnóstico de DM a um período inferior a um ano de doença, ao contrário de outros trabalhos.<sup>1–3,5,7,10,12–19,21,23</sup> Essa restrição faz-se importante, pois pacientes com maior tempo de doença podem apresentar outros parâmetros relacionados ao desenvolvimento de câncer, como o uso crônico de imunossupressores.

András *et al.*<sup>8</sup> relataram que a malignidade pode preceder a miopatia em dois anos, enquanto Maoz *et al.*<sup>16</sup> descreveram neoplasias em DM mesmo após cinco anos de doença. De um modo geral, a prevalência e a incidência de neoplasias na população geral de DM variam de 9,4%–28%.<sup>3,4,13,15</sup> Levando-se em consideração que o câncer é mais frequente no primeiro ano da doença,<sup>1–3,5,6,10</sup> no presente estudo este fez-se presente em 8,6% dos pacientes, o que representa, portanto, uma prevalência dentro da expectativa.

Em geral, os sítios de neoplasias encontrados na DM são: pulmonar,<sup>2,3,5,16</sup> ovariano,<sup>2,3,5,16,28</sup> nasofaríngeo,<sup>16,29</sup> pancreático,<sup>3</sup> gástrico,<sup>3,16</sup> colorretal,<sup>3,16</sup> uterino,<sup>3,5</sup> mamário,<sup>8,16</sup> tireoidiano<sup>16</sup> e hematológico, incluindo os linfomas.<sup>2,3,16</sup> No presente estudo encontramos acometimento em pulmões, ovário, útero, tireoide, neoplasias hematológicas, colorretais, cutâneas e prostática – portanto, sítios descritos na literatura. Além disso, um terço dos pacientes já apresentava metástase na ocasião do diagnóstico de câncer.

Como fator preditivo de desenvolvimento de malignidade em DM, observamos a idade ao diagnóstico da doença, em concordância com outros trabalhos descritos na literatura.<sup>5,7,10,20–22,24</sup> Ademais, de maneira semelhante à de Sigurgeirsson *et al.*<sup>4</sup> e Stockton *et al.*,<sup>5</sup> mostramos que as neoplasias afetaram predominantemente o gênero feminino, embora outros estudos demonstrem que a incidência é maior entre os homens.<sup>10,19,21</sup>

Outros fatores de risco descritos na literatura são presença de necrose cutânea ou eritema periungueal,<sup>12,16,17,21</sup> valor da VHS persistentemente elevado,<sup>12,17</sup> refratariedade ao tratamento em pacientes idosos,<sup>20,21</sup> presença de autoanticorpos miosite-específicos como anti-p155 ou anti-p155/140,<sup>23</sup> ausência de acometimento pulmonar,<sup>24</sup> presença de disfagia<sup>24</sup> e DM de padrão amiopático.<sup>30</sup>

Não foram observados, no presente estudo, quadro de necrose cutânea ou refratariedade ao tratamento. Em relação ao acometimento pulmonar e à presença de disfagia, encontramos a mesma distribuição em pacientes com e sem neoplasias. A incidência de neoplasias é maior em quadros amiopáticos quando comparada a casos clássicos de DM.<sup>30</sup> Na vigência

de neoplasia, torna-se difícil discernir se os pacientes de fato apresentam DM amiópática ou se seriam manifestações paraneoplásicas; portanto, restringimos a análise apenas às DM definidas.

Por ser um estudo retrospectivo, tivemos algumas limitações, como a disponibilidade completa de alguns exames laboratoriais (VHS, proteína C-reativa, aldolase) de todos os pacientes. Além disso, quanto aos possíveis autoanticorpos relacionados às neoplasias, estes não foram analisados no presente trabalho.

Nosso estudo reforça o conceito de que o rastreamento de neoplasias deve ser realizado rotineiramente em pacientes portadores de DM, principalmente nos casos recém-diagnosticados. Entre outros fatores preditivos de câncer, devemos levar em consideração as DM que se iniciam em pacientes de idade tardia, podendo-se apoiar a recomendação de uma avaliação mais extensa para o câncer nesse subgrupo de pacientes.

Em conclusão, mostramos que a idade foi um fator associado à malignidade em DM recém-diagnosticada.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

- Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001; 134(12):1087–95.
- Chow WH, Gridley G, Mellekjaer L, McLaughlin JK, Olsen JH, Fraumeni JF Jr. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995; 6(1):9–13.
- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A *et al.* Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357(9250):96–100.
- Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326(6):363–7.
- Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; 85(1):41–5.
- Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21(10):1855–9.
- Airio A, Pukkala E, Isomäki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995; 22(7):1300–3.
- András C, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Szekanez E, Szodoray P *et al.* Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008; 35(3):438–44.
- Callen JP, Hyla JF, Bole GG Jr, Kay DR. The relationship of dermatomyositis and polymyositis to internal malignancy. *Arch Dermatol* 1980; 116(3):295–8.
- Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2002; 41(11):729–34.
- Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med* 1976; 84(1):68–76.
- Basset-Seguín N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol* 1990; 126(5):633–7.
- Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica* 1990; 180(4):212–6.
- Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, Tenenbaum J, Boyd NF, Lee P *et al.* The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. *Arch Intern Med* 1985; 145(10):1835–9.
- Chen YJ, Wu CY, Huang YL, Wang CB, Shen JL, Chang YT. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(2):R70.
- Maoz CR, Langevitz P, Livneh A, Blumstein Z, Sadeh M, Bank I *et al.* High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27(5):319–24.
- Amerio P, Girardelli CR, Progetto G, Forleo P, Cerritelli L, Feliciani C *et al.* Usefulness of erythrocyte sedimentation rate as tumor marker in cancer associated myositis. *Eur J Dermatol* 2002; 12(2):165–9.
- Gallais V, Crickx B, Belaich S. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123(11):722–6.
- Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001; 144(4):825–31.
- Shimizu J. Malignancy-associated myositis. *Brain Nerve* 2010; 62(4):427–32.
- Antiochos BB, Brown LA, Li Z, Tosteson TD, Wortmann RL, Rigby WF. Malignancy is associated with dermatomyositis but not polymyositis in Northern New England, USA. *J Rheumatol* 2010; 36(12):2704–10.
- Fardet L, Dupuy A, Gain M, Kettaneh A, Chérin P, Bachelez H *et al.* Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(2):91–7.
- Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JA, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Bosch X, Labrador-Horrillo M *et al.* Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(2):523–32.
- Sow MW, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2011; 38(11):2432–5.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Pt I. *N Engl J Med* 1975; 292(7):344–7.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Pt II. *N Engl J Med*. 1975; 292(8):403–7.

27. Medical Research Council. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. War Memorandum No 7, 2.ed. London: Her Majesty's Stationery Office, 1943.
28. Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(3):153-60.
29. Hu WJ, Chen DL, Min HQ. Study of 45 cases of nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(1):35-8.
30. Whitmore SE, Watson R, Rosenshein NB, Provost TT. Dermatomyositis sine myositis: association with malignancy. *J Rheumatol* 1996; 23(1):101-5.