

Dermatomiosite juvenil: revisão e atualização em patogênese e tratamento

Nilton Salles Rosa Neto¹ e Cláudia Goldenstein-Schainberg²

RESUMO

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma doença autoimune caracterizada por vasculopatia sistêmica. Manifestações principais da DMJ incluem fraqueza muscular proximal simétrica, elevação de enzimas musculares séricas e lesões cutâneas, dentre as quais o heliotropo e as pápulas de Gottron são patognomônicas. Reconhecimento precoce e instituição rápida de terapia adequada permitem melhorar o prognóstico da doença e evitar o aparecimento de calcinose. Embora a base do tratamento seja o glicocorticoide, os imunossuppressores mais frequentemente associados são metotrexato, ciclosporina, azatioprina e ciclofosfamida, dependendo da gravidade da DMJ. Atualmente investiga-se a utilidade dos imunobiológicos nos casos refratários, mas os resultados são controversos ou pouco expressivos. Pretende-se neste artigo fazer uma revisão sobre DMJ, com ênfase em recentes atualizações na sua patogênese e tratamento.

Palavras-chave: dermatomiosite juvenil, miopatia inflamatória, miosite autoimune, patogênese, inibidor de fator de necrose tumoral alfa.

INTRODUÇÃO

A dermatomiosite juvenil (DMJ) é uma miopatia inflamatória de provável etiologia autoimune que se inicia antes dos 18 anos de idade. Difere da doença do adulto pela maior incidência de vasculopatia, por proliferação da camada íntima de pequenos vasos, trombose ou infartos¹ e pela menor frequência de autoanticorpos. O tempo médio para o diagnóstico da doença é de doze meses.

Dentre as miopatias inflamatórias da infância é a mais frequente, embora menos comum do que em adultos. Sua incidência geral é de dois a três casos/milhão de crianças/ano. Estudos americanos revelaram prevalência em brancos não hispânicos de 65,1%; em brancos hispânicos de 14,2%; e em negros de 11,4%.² Há predominância do sexo feminino. O padrão de acometimento da doença é bimodal, com maiores incidências entre os 2 e 5 anos de idade e na adolescência, na faixa entre os 12 e 13 anos de idade.¹

Em geral, o prognóstico da DMJ é bom quanto à educação e à capacitação para o trabalho, mas invariavelmente há necessidade

de tratamentos prolongados que atrasam o desenvolvimento corporal de crianças e adolescentes comprometidos pela doença.¹

Etiologia

Apesar de ainda desconhecida, postulam-se diversas hipóteses quanto à etiologia da doença. Muitos casos relacionam-se à presença do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II (por exemplo HLA-DQA1*0501 – em especial em hispânicos e negros; e DMA*0103; DMB*0102; DQA1*0301).^{1,3-5} Recentemente, o DRB1*0301 foi relacionado como de maior importância relativa na DMJ em caucasianos. Por outro lado, os alelos DQA1*0201, *0101 e *0102⁴ são descritos como protetores. Há os que defendem também o papel do microquimerismo. Nesse sentido, alguns autores encontraram maior frequência desse evento em mães com HLA-DQA1*0501, porém outros não confirmaram tal achado.^{1,6}

É importante lembrar que certos casos de DMJ são relacionados à herança de genes altamente produtores de fator de

Recebido em 19/05/2009. Aprovado, após revisão, em 28/04/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

1. Médico-residente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP

2. Professora Colaboradora da Disciplina de Reumatologia da FMUSP, Chefe do Laboratório de Imunologia Celular do Laboratório de Investigação Médica em Reumatologia LIM-17 e Médica-assistente do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP

Endereço para correspondência: Dra. Cláudia Goldenstein-Schainberg. Disciplina de Reumatologia. Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3.133. CEP: 01246-903. Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil. Tel/fax: 55 (11) 3061-7492. E-mail: cgs@usp.br

necrose tumoral α (TNF- α 308A) e caracterizam-se por doença mais grave e prolongada. Esses pacientes apresentam maiores valores de trombospondina-1, um fator promotor de proliferação de musculatura lisa vascular. Entretanto, a presença do alelo TNF- α 238AG parece ser fator protetor para DMJ.^{1,7-9} Polimorfismos genéticos de interleucina (IL)-1 também influenciam o desenvolvimento dessa doença. A presença dos genes IL-1 α +4845TT e IL-1 β +3953T se relaciona à DMJ e pode indicar gravidade, ao passo que o alelo IL-1 α +4845G atua como fator protetor em caucasianos.⁸

Fatores infecciosos podem estar envolvidos via mecanismo de mimetismo molecular com epítomos da cadeia pesada de miosina. Alguns estudos implicaram as vacinas, como as de hepatite B, tríplice viral, febre tifoide e cólera, no desenvolvimento da doença.¹ Manhiot *et al.*¹⁰ registraram 71% de sinais e sintomas consistentes com infecção, presentes até três meses antes do início da miopatia inflamatória, sendo 80% de vias aéreas. Fatores ambientais como medicações e a luz ultravioleta também parecem ter algum papel na etiologia da DMJ.¹

Patogênese

É difícil estabelecer qual evento inicia e qual perpetua o processo inflamatório na DMJ.³ A vasculopatia é sua principal característica e afeta diversos órgãos e tecidos, sendo mediada tanto por imunidade humoral como celular adaptativa, além de imunidade inata.³ O mecanismo de lesão pode ser por vasculite verdadeira com necrose ou leucocitoclasia ou por vasculopatia, levando a isquemia e infarto tecidual.¹ A duração da inflamação também se relaciona com maior expressão de fatores antiangiogênicos (em especial a tenomodulina), levando à remodelação vascular.¹¹

Nenhum autoantígeno foi definitivamente associado ao desenvolvimento da inflamação na DMJ. Entretanto, recentemente, a proteína de choque térmico Hsp60 pareceu exercer um efeito regulatório em linfócitos T específicos em crianças com a doença e estaria relacionada à produção de TNF- α , IL-1 β e IL-10, lembrando que a indução desta última associa-se à remissão clínica.¹²

A participação da imunidade celular é relevante. De fato, em pacientes com dermatomiosite (DM) há distribuição perivascular de linfócitos T CD4+ e linfócitos B no músculo afetado, diferentemente da PM onde há inflamação do endomísio mediada por linfócitos T CD8+. Supõe-se que o principal mecanismo de lesão muscular e vascular seja induzido pela cascata do complemento, enquanto que os linfócitos T CD4+ e B produziram imunoglobulinas e miócitos aumentariam a expressão de MHC de classes I e II.^{1,3,13} Sabe-se que a ativação do complemento promove a liberação de citocinas e propicia

a lesão vascular. Na DMJ, há menor expressão de CD59 no sarcolema. A ligação do CD59 a C8 e C9 incorporados ao complexo de ataque à membrana (CAM) bloqueia a polimerização e interrompe a formação do complexo. Isso possibilitaria a facilidade de ativação local do CAM – mais exatamente em vasos e fibras musculares – em pacientes com DMJ e, consequentemente, lesão vascular e isquemia muscular.¹⁴ Além disso, apoptose das células musculares na DMJ é mediada pela ativação de duas proteínas: o TRAIL (ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral) e o FASL (ligante da proteína FAS), sendo que a gravidade da doença parece estar relacionada com maior período sem tratamento.¹⁵

Quanto às moléculas solúveis de adesão que proporcionam o recrutamento de células inflamatórias, há aumento de ICAM-1 em capilares e perímio de grandes vasos e, às vezes, em endomísio dos mesmos, sendo observada maior atividade clínica e laboratorial na DMJ relacionada com sua maior quantidade sérica. Já o VCAM-1 está aumentado em perímio de grandes vasos, contudo com distribuição irregular, estando associado aos infiltrados inflamatórios presentes.¹⁶

Já a expressão de MHC de classe I é baixa em musculatura normal, ao passo que em pacientes com DMJ há excesso de sua cadeia pesada, verificado em uma fase anterior ao desenvolvimento da inflamação.^{13,17} Seu papel está situado no desencadeamento da resposta inflamatória induzida por interferon (IFN) tipo I. De fato, genes induzíveis por IFN tipo I e seus produtos correlacionam-se com atividade de doença em DM e DMJ tanto em análise de soro como de leucócitos de sangue periférico. O IFN aumenta a expressão MHC-I inapropriadamente e induz citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (IL-15, IFN- γ), participando, talvez, da iniciação do processo inflamatório, uma vez que sua atividade correlaciona-se diretamente com maior elevação de enzimas musculares séricas e inversamente com o tempo de doença não tratada.¹⁸ Células dendríticas plasmocitoides, que regulam tanto a resposta imune inata como a adquirida, especialmente contra vírus, foram igualmente identificadas nos infiltrados inflamatórios de pacientes com DMJ; elas levariam ao aumento da produção do IFN e estariam ativamente envolvidas na progressão da doença por meio da modulação da função dos linfócitos T em vasos musculares, participando da iniciação e da manutenção das lesões autoimunes inflamatórias características.^{3,11,19,20}

Diagnóstico

Para o diagnóstico de DMJ, são utilizados os tradicionais critérios de Bohan e Peter, expostos na Tabela 1,^{21,22} considerando a idade de início abaixo dos 18 anos.

Tabela 1Critérios diagnósticos de Bohan e Peter^{21,22}

A	Fraqueza muscular proximal e simétrica dos músculos das cinturas pélvica e escapular, flexores anteriores do pescoço, progredindo por semanas a meses, com ou sem disfagia ou envolvimento de músculos respiratórios.
B	Elevação dos níveis séricos de enzimas musculares esqueléticas: creatinofosfoquinase, aspartato aminotransferase, desidrogenase láctica e aldolase.
C	Eletromiografia característica de miopatia (unidades motoras curtas e pequenas, fibrilações, ondas pontiagudas positivas, irritabilidade insercional, descargas repetitivas de alta frequência).
D	Biópsia muscular evidenciando necrose, fagocitose, regeneração, atrofia perifascicular, exsudato inflamatório perivascular.
E	Alterações cutâneas típicas: <ul style="list-style-type: none"> • heliotropo com edema periorbitário e eritema violáceo; • sinal de Gottron: vasculite em articulações de cotovelos, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais.

Critérios para DM

Definitivo	Três critérios (A, B, C ou D) + E
Provável	Dois critérios (A, B, C ou D) + E
Possível	Um critério (A, B, C ou D) + E

A anamnese e o exame físico devem ser minuciosos. Os exames complementares auxiliam não só o diagnóstico, mas o acompanhamento evolutivo da criança afetada. Incluem-se enzimas musculares (aldolase, creatinofosfoquinase, aspartato aminotransferase e desidrogenase láctica), provas inflamatórias, autoanticorpos, eletroneuromiografia e biópsia muscular. A avaliação imuno-histoquímica de MHC-I em biópsias musculares é útil no diagnóstico de DM no adulto, mesmo em casos em que não se evidencia inflamação tendo valor na PM, porém sua ausência não afasta esse diagnóstico. Deve, contudo, ser enfatizado que MHC-I não é ou é pouco expresso em outras doenças musculares com infiltrados inflamatórios (geralmente somente próximo ao centro da inflamação).¹⁶

Na suspeita de acometimento de outros órgãos, radiografia ou tomografia de tórax, provas de função pulmonar com fluxos, volumes e difusão de monóxido de carbono, eletrocardiograma e investigação do trato gastrointestinal podem ser úteis.¹

A capilaroscopia auxilia o diagnóstico e o acompanhamento de quadros mais graves de DMJ, de modo que a correlação dos achados com sinais cutâneos, mas não com sinais musculares, sugere um mecanismo fisiopatológico diferente entre as duas vasculopatias. Além disso, maior regeneração dos capilares é observada nos pacientes com menor tempo sem tratamento.²³

Recentemente tem sido reconhecido o papel da ressonância magnética de musculatura proximal, em especial as sequências

T2 com supressão de gordura e STIR, no intuito de avaliar a extensão e a atividade inflamatória da musculatura afetada, fazendo com que áreas de edema apareçam muito realçadas. Há quem defenda a sua utilização em substituição à biópsia muscular ou como meio de propiciar melhor local de realização da mesma para que ela seja mais valiosa, permitindo o diagnóstico adequado.^{24,25}

Quadro clínico

Sintomas constitucionais como febre, fadiga, indisposição, anorexia, perda ponderal, atraso de crescimento e irritabilidade, tanto no início como durante a evolução da doença, são frequentes.¹

Manifestações músculoesqueléticas

A fraqueza afeta toda a musculatura, porém, é mais evidente em cinturas pélvica e escapular e nos músculos flexores anteriores do pescoço e do tronco. Os músculos acometidos encontram-se dolorosos, edemaciados e rijos. O envolvimento faríngeo, hipofaríngeo ou palatal cursando com disfonia, disfagia, voz anasalada e regurgitação de líquidos pelo nariz pode ocorrer em 25% dos pacientes.¹

As artralguas são leves e transitórias. Algumas crianças podem apresentar artrite não erosiva, de início precoce, nos primeiros seis meses, afetando joelhos, punhos, cotovelos e interfalangeanas proximais. Em 67% dos casos, o envolvimento é oligoarticular e em 33%, poliarticular. Em geral, melhora com o tratamento com glicocorticoides (GC). Tenossinovites e nódulos em face flexora de músculos podem ocorrer, sendo comuns as contraturas em flexão.¹

Além disso, crianças com DMJ apresentam osteopenia e até mesmo osteoporose estabelecida. De fato, já há ao diagnóstico uma relação RANKL/osteoprotegerina elevada, resultando em uma elevação do número de osteoclastos e, conseqüentemente, maior reabsorção óssea. Dessa forma, diagnóstico e tratamento precoces ajudam a prevenir maior perda óssea.²⁶

Manifestações cutâneas

Os eritemas são característicos e aparecem em até 80% das crianças, antes, concomitante ou depois da miopatia. O heliotropo pode ter a cor púrpuro-rosada ou violácea e é encontrado ao redor dos olhos, em especial nas pálpebras superiores, geralmente associado a edema periorbitário. As pápulas de Gottron são lesões eritematosas, descamativas, que ocorrem nas regiões extensoras dos dedos das mãos, sobretudo nas articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais.

O mesmo padrão de lesão, conhecido como sinal de Gottron, pode ser identificado em cotovelos, joelhos e tornozelos.^{1,27}

É importante ressaltar que lesões vasculíticas, calcinose e lipodistrofia são mais comuns em crianças do que em adultos, sendo mais prevalentes naquelas com o alelo TNF- α 308A.^{6,27,28} A calcinose acomete 30% a 70% dos pacientes, principalmente em cotovelos e joelhos. Aparece em média até 3,4 anos após o início da doença e resulta do acúmulo de hidroxapatita após liberação do cálcio mitocondrial pelo músculo lesado, levando à mineralização. É comum nas fases mais tardias da doença, em locais de trauma, em quadros mais graves e em situações em que ocorreu retardo de instituição do tratamento.¹

Já a lipodistrofia, perda de gordura subcutânea simétrica, lenta e progressiva, especialmente acima da cintura, ocorre mais nas meninas e está associada a hirsutismo, acantose *nigricans*, hepatomegalia, esteato-hepatite, irregularidades menstruais, elevação da testosterona sérica, *diabetes mellitus*, intolerância à glicose (resistência à insulina) e hipertrigliceridemia.^{1,6,27,29}

Diferentes autoanticorpos parecem estar relacionados a manifestações cutâneas distintas. O anti-Mi 2, quando presente em pacientes com DMJ, associa-se ao heliotropo e às pápulas de Gottron e, geralmente, ao curso monocíclico da doença e a uma boa resposta ao tratamento.⁶ O recém-identificado anti-p140 (ou renomeado CADM-140 – *clinically amyopathic dermatomyositis* – dermatomiosite amiopática clínica) está relacionado em adultos ao início amiopático da doença, e na forma juvenil da doença, à presença de calcinose.^{6,30} Já a presença do anti-p155/140 associa-se a úlceras cutâneas, edema subcutâneo, eritrodermia e à lipodistrofia generalizada.^{6,31}

Outras manifestações clínicas

Disfagia e dismotilidade esofágica são comuns, podendo acometer até cerca de 40% das crianças com DMJ, o que aumenta muito o risco de broncoaspiração.³ Já o acometimento pulmonar primário é menos frequente do que em adultos.¹ Os sintomas devem-se mais comumente à fraqueza da musculatura respiratória ou à aspiração crônica. Pericardite e miocardite podem ser encontradas, além de, raramente, tamponamento cardíaco.³²

Acompanhamento clínico

Diversos parâmetros clínico-laboratoriais podem ser utilizados no acompanhamento dos pacientes com DMJ, como a avaliação global do médico, do paciente e/ou dos pais, realizadas por meio da escala visual analógica ou pela escala de Likert,³³ em que são utilizados cinco níveis de respostas compreendidas

entre dois polos (por exemplo discordo totalmente; discordo; indiferente; concordo; concordo totalmente). Em cada consulta, devem ser analisadas ao menos duas enzimas musculares diferentes, além das provas de fase aguda.

A força muscular é medida e comparada por testes padronizados. O CMAS, Escala de Avaliação de Miosite na Infância, engloba 14 atividades, que avaliam musculatura axial e proximal dos membros. Essa escala é observacional e baseada em desempenho – *performance* – e avalia funcionalidade, força e *endurance*, ou seja, a capacidade de realização de atividades de pequena e média intensidade por longos períodos de tempo. Sua referência é o resultado do desempenho dessas atividades por crianças saudáveis.^{24,34-37} Já o MMT, Teste Manual de Musculatura, inclui sete grupos musculares proximais e cinco distais bilateralmente e avalia somente força muscular. O CHAQ, Questionário de Avaliação de Saúde Infantil, serve para analisar a capacidade funcional das crianças, independente da doença de base. Esse instrumento também já foi validado especificamente para crianças com DMJ. O questionário tradicional deve ser respondido pelos pais ou responsáveis (filhos com idade de 2 a 19 anos), havendo também uma versão na qual a resposta pode ser dada pelo próprio paciente (idade de 8 a 19 anos), da mesma forma que o HAQ tradicional dos adultos.³⁷ Apenas o CHAQ já foi validado para o português.³⁸ Já a atividade global de doença, que inclui manifestações cutâneas e musculares, pode ser aferida pelo DAS, Escore de Avaliação de Doença,³⁹ e pelo MDAA, Avaliação de Atividade de Miosite.⁴⁰ O *status* de saúde e a qualidade de vida podem ser verificados pelos questionários SF-36 (Pesquisa de Saúde Geral Forma Curta – 36)³⁷ e pelo HRQOL (Qualidade de Vida Relacionada à Saúde) por meio do questionário CHQ (Questionário de Saúde da Criança), composto de 50 perguntas e respondido pelos pais, validado para pacientes de 5 a 18 anos.⁴¹

Para avaliação do envolvimento da pele, além dos instrumentos já citados, que englobam acometimento cutâneo e muscular, o CAT, Ferramenta de Avaliação Cutânea,⁴² composto por 21 itens, permite a análise de atividade e dano cutâneos (por exemplo: pápulas de Gottron, heliotropo, eritema facial, sinal do xale, entre outros, avaliando-se atividade, atrofia, hiper ou hipopigmentação). Pela complexidade e demora no seu preenchimento, o CAT foi reduzido para um escore alternativo simplificado que engloba diferentes categorias, e respostas “sim” ou “não” são levadas em consideração. Seus resultados são similares aos do teste completo. Na faixa etária pediátrica também podem ser utilizados o CDASI – Índice de Gravidade e área de Doença Cutânea em Dermatomiosite – e o DSSI – Índice de Gravidade Cutânea em Dermatomiosite.^{6,42-45}

Diante de tantos parâmetros e no intuito de facilitar o acompanhamento de crianças com DMJ, recentemente o grupo internacional PRINTO – *Paediatric Rheumatology International Trials Organization* – revisou as medidas indicadas para avaliação do tratamento da doença e recomenda as seguintes: 1) avaliação global da doença pelo médico; 2) avaliação de força muscular; 3) avaliação global de atividade de doença; 4) avaliação global de bem-estar do paciente pelos pais; 5) habilidade funcional; e 6) qualidade de vida relacionada à saúde. Todos estes quesitos têm habilidade discriminativa, consistência interna, boa validade e facilidade de realização.⁴⁶

É relevante ressaltar, nessa fase da vida, a importância da avaliação sequencial do crescimento e do desenvolvimento de crianças e adolescentes acometidos, devendo sempre constar das consultas médicas as aferições de peso e altura, presença e regularidade de ciclos menstruais e o estágio puberal de Tanner.⁴⁰

TRATAMENTO

É importante estabelecer a duração dos sintomas precedentes ao diagnóstico quando se programa o tratamento da criança com DMJ.⁴⁷

Preconiza-se o uso de GC por via oral na dose de 2 mg/kg/dia, até atingir uma dose máxima diária de 80 mg. Para as crianças com suspeita de vasculopatia mesentérica, pode-se optar pela pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona 30 mg/kg/dose, no máximo de 1 g/dose, pois a absorção intestinal pode estar prejudicada. Enquadram-se, também, nos possíveis candidatos à terapia endovenosa aqueles que apresentam disfagia, disfonia e acometimento pulmonar grave.^{1,3,48} No Canadá, o grupo de Feldman *et al.*, do *The Hospital for Sick Children*, em Toronto, recomenda a prednisona oral dividida em três tomadas diárias por aproximadamente seis semanas.¹ Se a doença mostrar sinais de controle, troca-se então para duas tomadas diárias e, em seguida, uma, retirando-se 10% da dose a cada duas semanas. Caso haja descompensação, pode-se utilizar o pulso de metilprednisolona. Kim *et al.*⁴⁹ sugerem que tratamento agressivo no sentido de obter rápido controle da fraqueza e inflamação musculares melhora significativamente o prognóstico e diminui o risco de complicações relacionadas à doença. Seu esquema terapêutico preconiza três pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/dia por três dias e, em seguida, semanalmente, adicionando-se 2 mg/kg/dia de prednisona oral, além do metotrexato semanal, até obter-se remissão completa, quando então é iniciada a retirada gradual de GC. Caso o objetivo não seja atingido em três meses, acrescenta-se ciclosporina ou gamaglobulina endovenosa (GGEV). Com essa abordagem,

mais da metade das crianças obtiveram remissão prolongada e ficaram livres de medicação após cerca de 38 meses do início da DMJ. Azatioprina e hidroxiclороquina também podem ser utilizadas com resposta positiva, especialmente em quadros cutâneos exuberantes. Mais recentemente foram observados bons resultados com micofenolato mofetil.³

O metotrexato oral ou subcutâneo (na dose média de 15 mg/m²/semana) ou a ciclofosfamida endovenosa são utilizados como drogas de base a depender da gravidade inicial do caso. Essas medicações devem ser iniciadas em até quatro semanas do início do quadro, no intuito de diminuir o risco de calcinose futura. Para casos mais graves e refratários, com predomínio de úlceras cutâneas, a ciclofosfamida tem permitido bons resultados, sem evidências de toxicidade em curto prazo.^{1,50,51}

Já o uso da ciclosporina é embasado por achados de eficácia em séries de casos, contudo ensaio comparando GC isolado e associado ao metotrexato ou à ciclosporina encontra-se em andamento.³ Outra série de casos de DMJ refratária mostrou boa resposta das manifestações cutâneas com a utilização de tacrolimo; embora remissão cutânea não tenha sido atingida, houve melhora da mialgia e normalização das enzimas musculares, contudo sem ganho de força muscular, possivelmente pela gravidade, cronicidade e falência ao tratamento previamente utilizado.⁵²

A GGEV pode ser indicada em casos de recorrência e resposta incompleta ao tratamento inicial. Alguns advogam seu uso como poupador de GC. O exato mecanismo de ação é desconhecido, porém, dentre as explicações estão (a) modulação de autoanticorpos patogênicos; (b) inibição da ativação de complemento e da formação do CAM; (c) modulação da ativação de receptores Fc; (d) *down-regulation* de citocinas patogênicas e moléculas de adesão; (e) supressão de funções de células T; e (f) interferência no reconhecimento antigênico.⁵³ No Canadá, o grupo de Feldman *et al.* preconiza a dose de 2 mg/kg por infusão (dose máxima 70 g) a cada duas semanas até totalizar cinco doses, associada sempre a um segundo agente, como azatioprina, metotrexato ou ciclofosfamida.¹ Havendo melhora, a GGEV é mantida mensalmente até completar um ano, e em seguida programa-se o espaçamento de doses inicialmente para cada seis semanas, depois a cada oito, até a cada doze semanas de intervalo. Pacientes que tolerarem espaçamento de doze semanas sem sintomas podem ter as infusões suspensas com baixo risco de recorrência. Boa resposta também foi relatada na DMJ com predomínio de acometimento cutâneo.⁵³

Infelizmente o controle da calcinose permanece um constante desafio no tratamento da DMJ. Sua melhor prevenção é o diagnóstico e controle precoces da doença de base com a instituição rápida de tratamento adequado.

Atualmente, o uso das medicações imunobiológicas foi relatado em pequenas séries de casos, com resultados conflitantes ou extrapolado da experiência em miopatias inflamatórias do adulto. Seu racional baseia-se no papel do TNF- α na patogênese da DMJ, conforme já exposto. Em crianças com DMJ, Riley *et al.* contabilizaram cinco pacientes que receberam infliximabe inicialmente na dose de 3 mg/kg com melhora da avaliação global do médico, do CMAS, do CHAQ, da mobilidade articular e, em alguns casos, melhora da calcinose.⁵⁴ Em nosso meio, um estudo avaliando o uso de anti-TNF- α em doenças reumáticas com início na infância relatou a experiência em quatro pacientes com DMJ refratárias à terapia imunossupressora habitual. As idades variaram de 6 a 22 anos. Os quatro receberam inicialmente infliximabe: um paciente obteve boa resposta, outro, resposta parcial e em dois, resposta terapêutica foi obtida apenas após troca para etanercepte. Contudo, nenhum paciente atingiu remissão.⁵⁵ Quanto ao anti-CD20 – rituximabe –, há poucos casos relatados em DMJ. Em uma série de quatro casos, um obteve remissão prolongada (26 meses após três doses); dois obtiveram resposta parcial podendo diminuir a dose de GC; e em outro houve piora da doença.⁵⁶

É importante ressaltar que, além de medicar, é preciso reabilitar a criança com DMJ o mais cedo possível. Na doença ativa há redução dos parâmetros de exercício quando comparados a pacientes em remissão.⁵⁷ Portanto, fisioterapia, treinamento físico e reabilitação devem ser iniciados precocemente, mantidos ao longo do tratamento e reforçados após a completa recuperação, na tentativa de restabelecer e manter a força muscular.⁵⁸

Prognóstico

A DMJ é uma doença infrequente e potencialmente grave em que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem mudar o curso da doença.¹ Ao final da fase de crescimento, 31% das crianças com DMJ estarão situadas em um desvio-padrão (DP) e 16%, dois DP abaixo da altura predita. São fatores de

pior prognóstico o valor do CHAQ ao início, o sexo feminino, o curso contínuo e a presença de calcinose em qualquer época.⁵⁹

A doença pode seguir três padrões de curso clínico: monocíclico, policíclico ou contínuo. Huber *et al.*⁵⁹ mostraram que a frequência de pacientes com curso monocíclico é de 37%, sendo os demais de cursos policíclicos e contínuos. Aqueles com surto único atingem remissão após dois anos em média de atividade de doença. Recentemente, Stringer *et al.*⁶⁰ também registraram 37% de crianças com DMJ apresentando curso monocíclico e 60% com curso persistente. Nestes, a presença de alterações capilaroscópicas e a persistência do eritema cutâneo aos 6 meses de evolução associaram-se a um tempo maior para se atingir a remissão.

Em termos sorológicos, autoanticorpos anti-p155/140 são frequentes, podem identificar pacientes com doença potencialmente mais grave e predizer curso clínico e prognóstico.^{31,61} Entretanto, nos últimos 40 anos não houve mudança na porcentagem de crianças que evoluem com surto único a despeito do tratamento. Antes do GC, 1/3 evoluía para cura espontânea, 1/3 para óbito e o restante ficava com graves sequelas e disfunções.

É importante destacar que pacientes com DMJ apresentam prejuízo significativo em sua qualidade de vida aferida pelo HRQOL quando comparados a crianças sadias, particularmente no quesito físico, indicando que a prevenção do dano funcional é um dos objetivos mais importantes ao se instituir o tratamento.⁴⁴ Entretanto, é preciso ressaltar que a mortalidade diminuiu de 33% para menos de 2% com a introdução do tratamento adequado.³

CONCLUSÃO

A DMJ permanece um grande desafio para todos os profissionais envolvidos na sua abordagem. Diagnóstico precoce e instituição rápida de terapia adequada são determinantes fundamentais para se alcançar bons resultados e qualidade de vida à criança acometida.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM. Inflammatory Myopathies in Children. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(3):525-53. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(2):493-520, vi-vii.
2. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A *et al.* US Incidence of Juvenile Dermatomyositis, 1995-1998: Results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum* 2003; 49(3):300-5.
3. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371:2201-12.
4. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Monroe JB, Carrick DM, Malley JD, Adams S *et al.* Immunogenetic risk and protective factors for juvenile dermatomyositis in Caucasians. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12):3979-87.
5. Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H, Cooper RG, Salway F, Ollier WE *et al.* HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(12):1786-91.
6. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG, for the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Review of the classification and assessment of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol Online J* 2009; 15(2):2.
7. Fedczyna TO, Lutz J, Pachman LM. Expression of TNF α by Muscle Fibers in Biopsies from Children with Untreated Juvenile Dermatomyositis: Association with the TNF α -308A Allele. *Clin Immunol* 2001; 100(2):236-39.
8. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Sillers L, Malley K, James-Newton L, Parks CG *et al.* Cytokine Gene Polymorphisms as Risk and Severity Factors for Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(12):3941-50.

9. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Mendez EP, Kinder JM *et al.* TNF- α 308A Allele in Juvenile Dermatomyositis: Association with Increased Production of Tumor Necrosis Factor α , Disease Duration and Pathologic Calcifications. *Arthritis Rheum* 2000; 43(10):2368-77.
10. Manlhiot C, Liang L, Tran D, Bitnun A, Tyrrell PN, Feldman BM. Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(4):526-9.
11. Chen YW, Shi R, Geraci N, Shrestha S, Gordish-Dressman H, Pachman LM. Duration of chronic inflammation alters gene expression in muscle from untreated girls with juvenile dermatomyositis. *BMC Immunol* 2008; 9:43.
12. Elst EF, Klein M, de Jager W, Kamphuis S, Wedderburn LR, van der Zee R *et al.* Hsp60 in inflamed muscle tissue is the target of regulatory autoreactive T cells in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2):547-55.
13. Li CK, Varsani H, Holton JL, Gao B, Woo P, Wedderburn LR and Juvenile Dermatomyositis Research Group (UK and Ireland). MHC Class I overexpression on muscles in early juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2004; 31(3):605-9.
14. Gonçalves FG, Chimelli L, Sallum AM, Marie SK, Kiss MH, Ferriani VP. Immunohistological analysis of CD59 and membrane attack complex of complement in muscle in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2002; 29(6):1301-7.
15. Zhao Y, Fedczyna TO, McVicker V, Caliendo J, Li H, Pachman LM. Apoptosis in the skeletal muscle of untreated children with juvenile dermatomyositis: impact of duration of untreated disease. *Clin Immunol* 2007; 125(2):165-72.
16. 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.
17. Jain A, Shama MC, Sarkar C, Bhatia R, Singh S, Handa R. Major Histocompatibility Complex Class I and II Detection as a Diagnostic Tool in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:1070-6.
18. Niewold TB, Kariuki SN, Morgan GA, Shrestha S, Pachman LM. Elevated serum interferon-alpha activity in juvenile dermatomyositis: associations with disease activity at diagnosis and after thirty-six months of therapy. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6):1815-24.
19. Uzel G, Pachman LM. Cytokines in juvenile dermatomyositis pathophysiology: potential and challenge. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:691-97.
20. de Padilla CML, Reed AM. Dendritic cells and the immunopathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:669-74.
21. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(7):344-7.
22. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(8):403-7.
23. 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.
24. Pilkington C. Clinical assessment in juvenile idiopathic inflammatory myopathies and the development of disease activity and damage tools. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:673-7.
25. Scott DL, Kingsley GH. Use of imaging to assess patients with muscle disease. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:678-83.
26. Rouster-Stevens KA, Langman CB, Price HE, Seshadri R, Shore RM, Abbott K *et al.* RANKL: osteoprotegerin ratio and bone mineral density in children with untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(3):977-83.
27. Santmyire-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:714-22.
28. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(3):579-602,vii.
29. Bingham A, Mamyrova G, Rother KI, Oral E, Cochran E, Premkumar A *et al.* Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(2):70-86.
30. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WE *et al.* Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6):1807-14.
31. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H *et al.* Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(3):324-8.
32. Pereira RM, Lerner S, Maeda WT, Goldenstein-Schainberg C, Cossermelli W. Pericardial tamponade in juvenile dermatomyositis. *Clin Cardiol* 1992; 15(4):301-03.
33. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology* 1932; 22(140):1-55.
34. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH *et al.* 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.
35. Rennebohm RM, Jones K, Huber AM, Ballinger SH, Bowyer SL, Feldman BM *et al.* Normal Scores for Nine Maneuvers of the Childhood Myositis Assessment Scale. *Arthritis Rheum* 2004; 51(3):365-70.
36. Huber AM, Feldman BM, Rennebohm RM, Hicks JE, Lindsley CB, Perez MD *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* 2004; 50(5):1595-603.
37. Moorthy LN, Peterson MG, Harrison MJ, Onel KB, Lehman TJ. Physical function assessment tools in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008; 6:9.
38. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM *et al.* The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(4 Suppl 23):S25-29.
39. Bode RK, Klein-Gitelman MS, Lechman TS, Pachman LM. Disease Activity Score for Children with Juvenile Dermatomyositis: Reliability and Validity Evidence. *Arthritis Rheum* 2003; 49(1):7-15.

40. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovell DJ, Andersson-Gare B, Feldman BM *et al.* Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2003; 42:1452-9.
41. Apaz MT, Saad-Magalhães C, Pistorio A, Ravelli A, de Oliveira Sato J, Marcantoni MB *et al.* Health-related quality of life of patients with juvenile dermatomyositis: results from the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum* 2009; 61(4):509-17.
42. Huber AM, Dugan EM, Lachenbruch PA, Feldman BM, Perez MD, Zemel LS *et al.* The Cutaneous Assessment Tool (CAT): Development and Reliability in Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(10):1606-11.
43. Huber AM, Lachenbruch PA, Dugan EM, Miller FW, Rider LG and Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Alternative Scoring of the Cutaneous Assessment Tool (CAT) in Juvenile Dermatomyositis: Results Using an Abbreviated Format. *Arthritis Rheum* 2008; 59(3):352-6.
44. Klein RQ, Bangsart CA, Costner M, Connolly MK, Tanikawa A, Okawa J *et al.* Comparison of the reliability and validity of outcome instruments for cutaneous dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2008; 159:887-94.
45. Huber AM, Dugan EM, Lachenbruch PA, Feldman BM, Perez MD, Zemel LS *et al.* Preliminary Validation and Clinical Meaning of the Cutaneous Assessment Tool in Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(2):214-21.
46. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Ferriani V, Calvo I, Ganser G *et al.* The Provisional Paediatric Rheumatology International Trials Organization / American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Disease Activity Core Set for the Evaluation of Response to Therapy in Juvenile Dermatomyositis: A Prospective Validation Study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(1):4-13.
47. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, Amoroso L, Dyer A, Lipton R *et al.* Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2006; 148:247-53.
48. Rouster-Stevens KA, Gursahaney A, Ngai KL, Daru JA, Pachman LM. Pharmacokinetic Study of Oral Prednisolone Compared with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(2):222-6.
49. 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.
50. Stringer E, Feldman BM. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:503-6.
51. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology* 2004; 43:491-6.
52. Hassan J, van der Net JJ, van Royen-Kerkhof A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin Rheumatol* 2008; 27(11):1469-71.
53. Amano H, Nagai Y, Katada K, Hashimoto C, Ishikawa O. Successful treatment of cutaneous lesions in juvenile dermatomyositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2007; 156(6):1390-2.
54. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6):877-80.
55. de Oliveira SK, de Almeida RG, Fonseca AR, Rodrigues MC, Sztajnbock F, Diniz C. Indications and adverse events with the use of anti-TNFalpha agents in pediatric rheumatology: experience of a single center. *Acta Reumatol Port* 2007; 32(2):139-50.
56. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56(9):3107-11.
57. Takken T, van der Net J, Engelbert RH, Pater S, Helders PJ. Responsiveness of exercise parameters in children with inflammatory myositis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(1):59-64.
58. Harris-Love MO. Physical activity and disablement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:679-90.
59. 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.
60. Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2008; 58(11):3585-92. Erratum in: *Arthritis Rheum* 2008; 58(12):3950.
61. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(6):675-80.