



Dermatomiosite amiopática com pneumopatia associada ao anti-MDA 5: relato de caso

Amyopathic dermatomyositis with pneumopathy associated with anti-MDA 5: case report

Letícia Bernucci de Oliveira¹, Livia Maria Pereira¹, Milena Naomi Uehara¹,
Ricardo Alexandre Ciamariconi Junior¹, Henrique Pereira Sampaio²

RESUMO

A dermatomiosite amiopática (DMA) caracteriza-se por uma doença idiopática do tecido conjuntivo com lesões cutâneas típicas e com ausência de evidências clínicas e laboratoriais sugestivas de comprometimento muscular³. O autoanticorpo específico, gene MDA5, configura um subtipo de dermatomiosite (DM), a dermatomiosite clinicamente amiopática (DMCA), caracterizada pela presença de alterações cutâneas da DM, envolvimento muscular amiopático ou hipomiopático e risco aumentado de doença intersticial pulmonar rapidamente progressiva (DIPRP)^{2,4}, refratária a tratamentos convencionais^{4,5}. A patogênese da DMCA associada à DIP compreende causas multifatoriais². As opções terapêuticas são limitadas, mas englobam uma combinação intensiva de terapia imunossupressora^{5,9}. Este relato de caso visa explicitar características clínicas, tratamentos propostos e a evolução de um paciente com DMA associada ao anti-MDA 5 e DPI RP. Trata-se de uma paciente feminina, 45 anos, com lesões ulceradas e dolorosas, vasculites, sinal de Gottron, poliartrite, anti-MDA5 positivo e DIP, ou seja, DMCA em sua forma agressiva. O tratamento inicial aplicado foi pulsoterapia com metilprednisolona e tofacitinibe devido à DIP, com aparente melhora. Porém, após 3 meses de terapia, apresentou piora importante do quadro, sendo realizado novamente pulsoterapia com metilprednisolona, além de imunoglobulina intravenosa, sendo refratária ao tratamento e evoluindo para óbito. Concluímos tratar-se de um caso raro, progressivo e agressivo, com a necessidade de implementação de terapia de imunossupressão precoce e combinada para, assim, buscar minimizar os efeitos nocivos inerentes da DMCA associada ao gene anti-MDA5 com DPI RP. Apesar da terapia instituída, houve refratariedade e evolução para óbito.

Descritores: Dermatomiosite clinicamente amiopática; Doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva; Anticorpo anti-MDA5; Terapia imunossupressora; Tofacitinib.

ABSTRACT

Amyopathic dermatomyositis (ADM) is characterized as an idiopathic connective tissue disease with typical skin lesions and absence of clinical and laboratory evidence suggestive of muscle involvement. The specific autoantibody, anti-MDA5, defines a subtype of dermatomyositis (DM), clinically amyopathic dermatomyositis (CADM), marked by the presence of DM-related skin changes, amyopathic or hypomyopathic muscle involvement, and an increased risk of rapidly progressive interstitial lung disease (RP-ILD), which is often refractory to conventional treatments. The pathogenesis of CADM associated with RP-ILD is understood to be multifactorial. Current therapeutic options are limited but include an intensive combination of immunosuppressive therapies. This case report aims to highlight the clinical features, proposed treatments, and progression of a patient with ADM associated with anti-MDA5 and RP-ILD. The patient, a 45-year-old female, presented with painful ulcerated lesions, vasculitis, Gottron's sign, polyarthritides, positive anti-MDA5 antibody, and ILD, indicative of aggressive CADM. Initial treatment included methylprednisolone pulse therapy and tofacitinib due to the ILD, with apparent improvement. However, after three months of therapy, her condition significantly worsened, prompting a second round of methylprednisolone pulse therapy and the addition of intravenous immunoglobulin. Despite these interventions, the disease remained refractory, and the patient ultimately succumbed. In conclusion, this was a rare, progressive, and aggressive case, underscoring the need for early and combined immunosuppressive therapy to mitigate the detrimental effects of CADM associated with anti-MDA5 and RP-ILD. Despite intensive therapy, the patient's condition was refractory, leading to a fatal outcome.

Keywords: Clinically amyopathic dermatomyositis; Rapidly progressive interstitial lung disease; Anti-MDA5 antibody; Immunosuppressive therapy; Tofacitinib.

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino UNIFIPA/FAMECA, Catanduva (SP), Brasil.

2. Médico especialista e docente em Reumatologia, professor da UNIFIPA/FAMECA, Catanduva (SP), Brasil.

Data de submissão: 26 de agosto de 2024.

Conflito de interesse: não há.

Fontes de auxílio à pesquisa: Centro Universitário Padre Albino UNIFIPA/FAMECA (Faculdade de Medicina de Catanduva)

Endereço para correspondência: Letícia Bernucci de Oliveira. Rua Pará, 433, apto 23 - Telefone: (16) 99174-0999 - E-mail: bo.leticia@gmail.com

Número do projeto e nome da Instituição que forneceu o CEP: CAAE 80344924.5.0000.5430 - Fundação Padre Albino

INTRODUÇÃO

Miopatias inflamatórias imunomediadas (MII) são doenças inflamatórias complexas as quais englobam um grupo heterogêneo de patologias com amplo espectro de apresentações clínicas, mas conectadas por pela presença de miosite além de potenciais inflamações em órgãos e tecidos, autoimunidade e vasculopatias^{1,2}, sendo a dermatomiosite (DM) um de seus exemplos.

A dermatomiosite amiopática (DMA), um subtipo de DM, compreende uma doença idiopática do tecido conjuntivo com lesões cutâneas típicas da DM e com ausência de evidências clínicas e laboratoriais sugestivas de comprometimento muscular tais como: eletromiografia anormal, enzimas musculares elevadas, resultados de biópsia muscular inflamatória e fraqueza muscular proximal simétrica dos membros e cinturas. Quanto às lesões cutâneas associadas a DMA, há o sinal de Gottron, heliotropo, telangiectasias periungueais e erupções cutâneas poiquilodermatosas³.

O gene associado à diferenciação de melanoma 5 (MDA5) foi identificado em um subtipo de DM, a dermatomiosite clinicamente amiopática (DMCA), forma rara de MII, com características cutâneas da DM, envolvimento muscular amiopático ou hipomiopático e risco aumentado de doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva (DPIRP)^{2,4}, normalmente refratária a tratamentos convencionais da doença, o que acarreta em um aumento significativo de morbimortalidade comparado a outras miopatias inflamatórias^{4,5}. A DMCA associada ao anticorpo MDA5 está relacionada a características cutâneas únicas, incluindo ulceração mucocutânea, pápulas palmares, alopecia não cicatricial e paniculite⁴.

Essa doença possui predomínio geográfico com maior prevalência no leste asiático, onde 50% dos pacientes com DMA têm doença pulmonar intersticial (DPI)^{4,6}. Quanto à relação com DMCA, 60% a 80% das pessoas podem desenvolver DPI⁴, e essa complicação é frequentemente refratária a terapias imunossupressoras intensivas e progressiva quanto à agressividade, podendo ser fatal ao indivíduo^{4,6}. A DMCA associada ao gene MDA5 possui um curso ainda mais agressivo e confere pior prognóstico. A positividade do anticorpo MDA5 está associada a um aumento da mortalidade em 90 dias e é um preditor reconhecido de mau prognóstico em pacientes com DM/DMCA-DPI, especialmente em indivíduos asiáticos que podem desenvolver DIP RP⁴.

O gene MDA5 é um receptor que identifica ácidos ribonucleicos (RNA) virais e inicia a expressão do interferon tipo I (IFN) e de outras citocinas inflamatórias, levando à supressão da replicação viral, favorecendo a

hipótese do papel fundamental do MDA5 na detecção de infecções virais e apoiando a ideia de que a infecção viral pode ser um gatilho fundamental na patogênese da DM⁴.

Embora não completamente compreendida, a patogênese da DMCA associada à DIP compreende causas multifatoriais, envolvendo ambiente, genética e fatores imunológicos². A ativação sistêmica de macrófagos foi encontrada em muitos órgãos de pacientes com essa condição e, como a ferritina sérica é um marcador de ativação sistêmica de macrófagos, a hiperferritinemia, frequentemente observada na DPI associada ao anti-MDA5, é considerada marcador de mau prognóstico para DIP RP em pacientes com DM/DMCA e positividade para o anticorpo anti-MDA5^{4,7,8}. Ademais, tempestades de citocinas foram demonstradas em evoluções clínicas, sendo possíveis contribuintes da patogênese da DIP RP relacionado ao anti-MDA5^{7,8,9}.

As opções terapêuticas são limitadas, mas englobam uma combinação intensiva de terapia imunossupressora^{5,9}. Embora tratamentos convencionais agressivos com altas doses de glicocorticoides em combinação com ciclosporina, tacrolimus ou ciclofosfamida sejam realizados, a taxa de mortalidade em seis meses chega a 50%¹⁰. Foi relatado por investigadores japoneses a possível eficácia do tofacitinibe - um inibidor da Janus quinase (i-JAK) que bloqueia algumas citocinas, como Interferon tipo 1 e tipo 2 e interleucina 6 [IL-6]^{8,10} - sendo uma opção de resgate para pacientes com DMA com DPI de alto risco, após falha do tratamento convencional. Sugere-se também que o tofacitinibe possa reduzir os efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos derivados das células T in vitro da DMA com DPI¹⁰.

Nesse íterim, o artigo em questão apresenta um relato de caso sobre um paciente portador de DMA associada ao anticorpo anti-MDA5 e evolução para DPI com o objetivo de expor o curso evolutivo da patologia, sua progressão agressiva, as terapias instituídas e as dificuldades no manejo, a fim de contribuir com a sintetização de evidências sobre eficácia, resultados e danos e proporcionar uma melhor qualidade de vida a indivíduos portadores dessa doença.

MÉTODOS

O trabalho consiste em estudo observacional descritivo, relato de caso, baseado na análise de prontuário de um paciente proveniente de um consultório particular e na revisão de literatura de 10 artigos científicos publicados nas bases científicas Pub Med e Up to Date. A base de dados ocorreu sob avaliação

de 27 artigos do Pub Med e 10 artigos do Up to date, sendo as palavras-chave usadas para busca dos artigos: "Dermatomiosite amiopática associada ao anti-MDA 5". Os fatores de inclusão foram artigos publicados entre os anos de 2016 e 2023 e artigos disponíveis na íntegra para serem acessados livremente.

O acesso ao prontuário ocorreu mediante liberação dos responsáveis pelo paciente, sendo assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para formalização. Foi analisada a evolução médica de todas as consultas, incluindo anamnese, exame físico, exames complementares e condutas prescritas. O acompanhamento médico, as proposições terapêuticas e a proposta de elaboração do relato de caso ocorreram por meio do orientador da pesquisa, o médico reumatologista Henrique Pereira Sampaio.

O trabalho conta com a submissão no Comitê de Ética do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), tendo respaldo ético legal para o uso de informações humanas e para o andamento do projeto.

RELATO DE CASO

MCPA, feminino, 45 anos, procurou atendimento médico em novembro de 2022 queixando-se de fraqueza generalizada com predomínio em cinturas escapular e pélvica, associado a poliartrite de interfalangeanas proximais (IFPs), punhos, cotovelos, joelhos e tornozelos de forma simétrica, com rigidez matinal >1 hora, com início há 60 dias. Referia, também, início de lesões hiperemiadas e descamativas em pavilhão auricular, bordas nasais, áreas extensoras de cotovelos, metacarpofalangeanas, IFPs e em pálpebras superiores, lesões hiperemiadas e dolorosas em palmas de mãos (Figura 1) e lesões ulceradas/crostosas e dolorosas em nádegas (Figura 2). Na ocasião, negava disfagia, dispneia, tosse, emagrecimento, febre, fenômeno de Raynaud. Fazia uso apenas de escitalopram por transtorno ansioso. Havia passado em outro colega reumatologista e já trazia os seguintes exames abaixo:

Exames iniciais (Novembro de 2022): creatinofosfoquinase (CPK) 96; aldolase 8,3 [valor de referência:



Figura 1. A) Heliotropo; B) Sinovite em IFPs e pápulas de Gottron; C) Lesões vasculíticas.

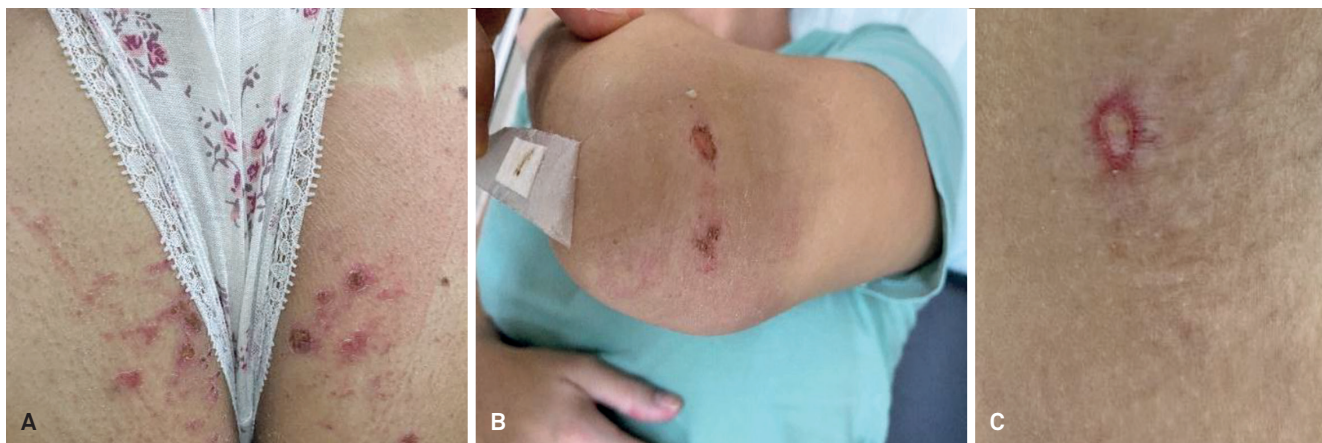


Figura 2. Lesões crostosas e ulceradas em nádega (a), cotovelo (b) e região axilar (c).

até 7,6]; fosfatase alcalina (FA) 203 [valor de referência: até 100]; transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) 136; gama glutamyl transferase (GGT) 731; transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) 101; bilirrubinas normais; anti-Ro 14 [valor de referência: até 10]; anti-músculo liso 1/80; FAN (fator anti-nuclear), anti-DNA, anti-SM, anti-RNP, anti-Jo1, anti-Scl 70, anti-centrômero, anti-mitocôndriale anti-CCP, FR (fator reumatoide) negativos; C3 e C4 normais; coombs direto negativo; sorologias hepatites B, C, HIV e sífilis negativas; Hemograma, ureia e creatinina sem alterações. Eletro-neuromiografia (ENMG) 4 membros sem alterações.

Diante do quadro clínico e laboratorial, foi levantada a hipótese de dermatomiosite clinicamente amiópática (DMCA) devido aos seguintes achados: lesões cutâneas típicas, CPK normal, ENMG normal e aldolase muito pouco alterada. Aventado possível associação com o fenótipo associado ao anticorpo anti-MDA 5 pela combinação dos seguintes achados: dermatite; vasculite; artrite; 30% dos casos são anti-Ro-52 positivo; com ou sem miosite; acometimento pulmonar com tendência a gravidade).

Realizada tomografia computadorizada (TC) de tórax com cortes finos demonstrando acometimento intersticial discreto subpleural bilateral (Figura 3).

Iniciado prontamente o tratamento com pulsoterapia de metilprednisolona com posologia de 1000mg 1x/dia por 5 dias consecutivos com posterior manutenção de prednisona 1mg/kg/dia e desmame progressivo da dose.

Pela alteração hepática de possível colestase, foi solicitado avaliação do hepatologista, sendo realizado colangiorressonância sem fatores obstrutivos e afastado hepatite autoimune, sendo sugerido alterações secundárias à própria DMCA. As biópsias das lesões cutâneas também foram sugestivas de dermatomiosite.

Espirometria: Distúrbio restritivo leve sem resposta aos broncodilatadores. Não houve realização de difusão de CO e pletismografia por questões de falta destas ferramentas no serviço no local.

Após pulsoterapia evoluiu com grande melhora do quadro de fadiga e fraqueza, apresentando queda das enzimas hepáticas. Em janeiro de 2023, associado hidroxiquina 400mg/dia e tofacitinibe 5mg 12/12h para controle cutâneo-articular, visto quadro pulmonar estável e inicial.

Após 3 meses de terapia instituída, em vigência de prednisona 50mg/dia, tofacitinibe e hidroxiquina, evoluiu com piora da fadiga e dispneias aos pequenos esforços, sendo internada em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com necessidade de intubação orotraqueal. Realizada TC de Tórax com acometimento pulmonar difuso (Figura 4). Iniciada nova pulsoterapia com metilprednisolona e tratamento para possíveis infecções oportunistas associadas, apesar de broncoscopia negativa para infecção fúngica ou tuberculose e sorologias para citomegalovirose negativa. Pela refratariedade e possível infecção associada, optou-se pela realização de Imunoglobulina intravenosa além do glicocorticoide.

Apesar da terapia instituída, paciente evoluiu para óbito após cerca de 40 dias de internação. Durante a internação, realizado coleta do anticorpo anti-MDA5, com envio da amostra para o exterior (visto tal exame não ser feito no Brasil até a data da coleta) o qual foi positivo, confirmado a hipótese inicial do quadro de DMCA associado ao anticorpo anti-MDA5.

DISCUSSÃO

A dermatomiosite clinicamente amiópática (DMCA) é uma variação rara e potencialmente grave das



Figura 3. Discreto infiltrado em vidro fosco predomínio subpleural posterior bilateral.

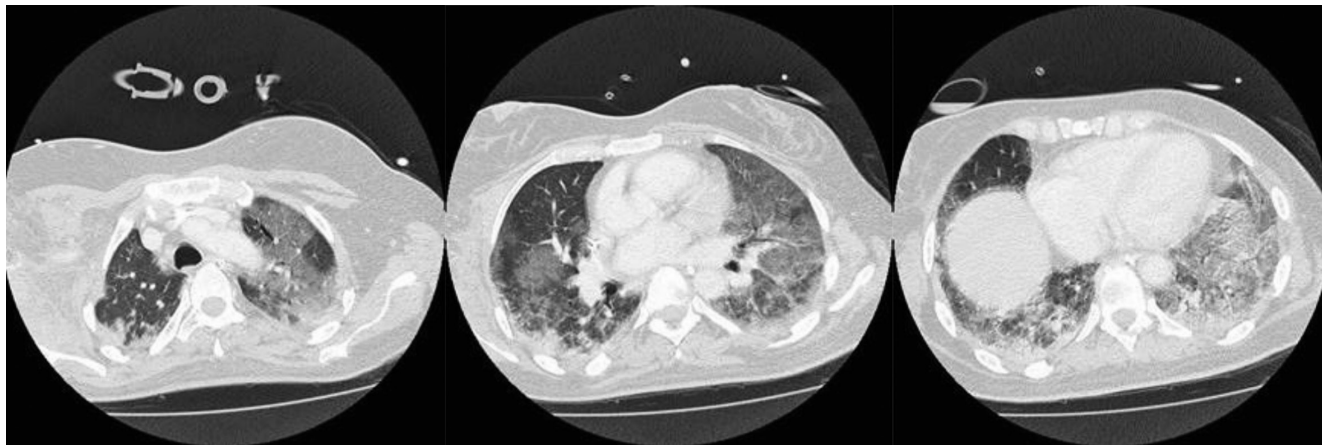


Figura 4. TC (mai/23): Extensas áreas de opacidades em vidro fosco e consolidações pulmonares/ atelectasias associadas nas regiões posteriores e basais dos lobos inferiores - tais alterações podem representar “dano alveolar difuso” e focos de “pneumonia em organização / COP” (relacionadas à doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva da dermatomiosite amiópática?).

miopatias inflamatórias imunomediadas (MII), caracterizada por lesões cutâneas típicas, como o sinal de Gottron, heliotropismo periorbital e telangiectasias periungueais, sem evidências clínicas e laboratoriais de comprometimento muscular³. Contudo, o que a torna particularmente desafiadora é a sua associação ao gene MDA5 e, conseqüentemente, o aumento do risco de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva (DPIRP), como acontece em 50-80% dos casos⁴.

A DMCA muitas vezes apresenta uma combinação de dermatite, vasculite e artrite, com manifestações cutâneas que podem incluir ulceração mucocutânea, pápulas palmares, alopecia não cicatricial e paniculite. A presença do anticorpo anti-MDA5 é, frequentemente, associada a um curso mais agressivo da doença, com uma alta incidência de DPI progressiva, resistente ao tratamento convencional e elevada taxa de mortalidade em curto prazo⁴.

No caso relatado, houve extrema semelhança com a literatura, uma vez que a paciente apresentou: lesões ulceradas e dolorosas, vasculites, sinal de Gottron, pápulas de Gottron, poliartrite, positividade do anti-MDA5 e desenvolvimento de DPIRP.

Apesar dos avanços na compreensão da patogênese da DMCA, as opções terapêuticas continuam limitadas. Enquanto a abordagem inicial envolve o uso de glicocorticoides e imunossuppressores convencionais como ciclofosfamida e ciclosporina, pacientes refratários muitas vezes demandam estratégias terapêuticas mais agressivas. Recentemente, o tofacitinibe, um inibidor da Janus quinase (i-JAK), tem sido investigado como uma possível alternativa promissora para pacientes com

DMCA. O tratamento com tofacitinibe em pacientes com DPI em estágio inicial demonstrou uma redução dos níveis de ferritina, aumento da capacidade vital forçada prevista e da capacidade de difusão, além de uma maior taxa de sobrevivência em comparação com o regime terapêutico convencional⁶.

Todavia, a ausência de ensaios clínicos randomizados e a heterogeneidade na resposta ao tratamento evidenciam a necessidade de uma abordagem individualizada e adaptável ao manejo da DMCA. Além disso, a identificação de biomarcadores prognósticos como a hiperferritinemia, é crucial para equacionar o risco de eventos adversos desfavoráveis e orientar a intensidade do tratamento e a monitorização clínica⁷.

O prognóstico da DMCA permanece incerto, especialmente em pacientes com DPI progressiva resistente ao tratamento. A rápida progressão da doença, muitas vezes ligada à falha terapêutica e à dificuldade em controlar a inflamação pulmonar, contribui para uma alta taxa de morbimortalidade. A implementação de protocolos para monitorar regularmente a função pulmonar e intervir precocemente é crucial para melhorar os resultados clínicos e reduzir a morbimortalidade associada à DMCA.

O tratamento inicial aplicado ao caso foi com pulsoterapia com metilprednisolona e tofacitinibe devido ao quadro cutâneo-articular e à DPI, aparentemente estável no início, assim como é descrito na literatura. Porém, após 3 meses de terapia, apresentou piora importante do quadro, sendo realizado novamente pulsoterapia com metilprednisolona, além de imunoglobulina intravenosa, sendo novamente refratária ao tratamento e evoluindo para óbito

Desse modo, fica evidenciado o desafio clínico no manejo de casos de DMCA associado ao anti-MDA5 com DPIRP, além da necessidade de abordagem multidisciplinar e terapêutica instituída de modo precoce e intenso. Não obstante, ainda nos deparamos com alta morbimortalidade neste cenário.

REFERÊNCIAS

1. Fuzzi E, Gatto M, Zen M, Franco C, Zanatta E, Ghirardello A, Doria A. Anti-MDA5 dermatomyositis: an update from bench to bedside. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34:365-73. DOI:10.1097/BOR.0000000000000908.
2. Nombel A, Fabien N, Coutant F. Dermatomyositis with Anti-MDA5 Antibodies: Bioclinical Features, Pathogenesis and Emerging Therapies. *Front Immunol*. 2021;12:773352. DOI: 10.3389/fimmu.2021.773352.
3. Udkoff J, Cohen PR. Amyopathic Dermatomyositis: A Concise Review of Clinical Manifestations and Associated Malignancies. *Am J Clin Dermatol*. 2016. DOI: 10.1007/s40257-016-0199-z.
4. McPherson M, Economidou S, Liampas A, Zis P, Parperis K. Management of interstitial lung disease associated with MDA-5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151959. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.151959.
5. Tavakolian K, Odak M, Mararenko A, Ilagan J, Douedi S, Khan T, Saoudi GA. Anti-MDA5 Associated Clinically Amyopathic Dermatomyositis With Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *J Med Cases*. 2022;13(8):374-79. DOI: <https://doi.org/10.14740/jmc3965>.
6. Wang CR, Lin WC, Wong TW. Extended-Release Tofacitinib Therapy for a MDA5 Antibody-Positive Amyopathic Dermatomyositis Patient with Early-Stage Interstitial Lung Disease. *Immunotargets Ther*. 2023;12:187-92.
7. Li X, Liu Y, Cheng L, Huang Y, Yan S, Li H, Zhan H, Li Y. Roles of biomarkers in anti-MDA5-positive dermatomyositis, associated interstitial lung disease, and rapidly progressive interstitial lung disease. *J Clin Lab Anal*. 2022;36:e24726. DOI: 10.1002/jcla.24726.
8. Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, Tanaka A, Takamura Y, Owada T, Arima M, Maezawa R. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018. DOI: 10.1093/rheumatology/key188.
9. Yashiro M, Asano T, Sato S, Kobayashi H, Watanabe H, Miyata M, Migita K. Anti-MDA5 antibody-positive hypomyopathic dermatomyositis complicated with pneumomediastinum. *Fukushima J Med Sci*. 2018;64(2).
10. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(3). DOI: 10.1056/NEJMc1900045.