

Educação Médica Contínua

A Importância dos Novos Autoanticorpos Específicos da Dermatomiosite

Joana Calvão¹, Alexandre Rafael Isidoro Azeiteiro², Margarida Gonçalo³

¹Interna de Dermatologia nos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

²Aluno da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Assistente Hospitalar Sénior de Dermatologia nos Hospitais da Universidade de Coimbra, e Professora Auxiliar convidada de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – A dermatomiosite é uma miopatia inflamatória idiopática, rara, com manifestações cutâneas e sistémicas variadas. Mais de 70% dos doentes apresentam autoanticorpos específicos da doença, que se correlacionam com manifestações clínicas distintas. Além dos anticorpos anti-sintetase, nos últimos anos foram descobertos vários anticorpos associados à dermatomiosite e que parecem ter um papel importante na orientação diagnóstica e prognóstica da doença, incluindo os autoanticorpos contra melanoma differentiation antigen 5 (MDA5), transcriptional intermediary factor 1 (TIF1), nuclear matrix protein 2 (NXP2), small ubiquitin-like modifier activating enzyme (SAE) e os anti-Mi2. O autoanticorpo anti-MDA5 está associado a dermatomiosite amiopática e doença intersticial pulmonar rapidamente progressiva e potencialmente fatal, além de características mucocutâneas distintas, como ulceração cutânea. Há uma forte correlação entre a positividade para os autoanticorpos anti-TIF-1 γ e malignidade, pelo menos na dermatomiosite do adulto. Na dermatomiosite juvenil, estes autoanticorpos têm sido associados a doença cutânea mais extensa, mas não a malignidade. A positividade para anti-NXP2 está associada a calcinose cutânea e envolvimento muscular severos. Na dermatomiosite com autoanticorpos anti-SAE há frequentemente envolvimento cutâneo e disfagia severos, mas com boa resposta à terapêutica imunossupressora e bom prognóstico. Os anticorpos anti-Mi2 associam-se igualmente a um bom prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE – Autoanticorpos; Dermatomiosite.

The Importance of New Specific Autoantibodies in Dermatomyositis

ABSTRACT – Dermatomyositis is a rare idiopathic inflammatory myopathy with diverse cutaneous and systemic manifestations. Over 70% of patients have disease-specific autoantibodies that correlate with distinct clinical manifestations. In recent years, several antibodies have been discovered and appear to play an important role in the diagnostic and prognostic orientation of the disease, including autoantibodies against melanoma differentiation antigen 5 (MDA5), transcriptional intermediate factor 1 (TIF1), nuclear matrix protein 2 (NXP2), small ubiquitin-like modifier activating enzyme (SAE) and anti-Mi2. The anti-MDA5 autoantibody is associated with amyopathic dermatomyositis and rapidly progressive and fatal pulmonary interstitial disease, as well as distinct mucocutaneous features such as cutaneous ulceration. There is a strong correlation between positivity for anti-TIF-1 γ autoantibodies and malignancy, at least in adult dermatomyositis. In juvenile dermatomyositis, these autoantibodies have been associated with more extensive cutaneous disease, but not malignancy. Anti-NXP2 positivity is associated with severe cutaneous calcinosis and muscle involvement. In dermatomyositis with anti-SAE autoantibodies there is often severe cutaneous involvement and dysphagia, but with a good response to immunosuppressive therapy and good prognosis. Anti-Mi2 antibodies are also associated with a favourable prognosis.

KEY WORDS – Autoantibodies; Dermatomyositis.

Correspondência: Joana Cruz Matos Calvão da Silva
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
E-mail: joana.calvao.silva@gmail.com
DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.77.1.1021>

Recebido/Received
13 Dezembro/December 2018
Aceite/Accepted
20 Janeiro/January 2019

Educação Médica Contínua

INTRODUÇÃO

A dermatomiosite (DM) é uma miopatia inflamatória idiopática que afeta primariamente o músculo esquelético e a pele.¹ Enquadra-se no grupo das miosites inflamatórias, um grupo heterogéneo de doenças inflamatórias musculares associadas a autoanticorpos que, além do músculo estriado, podem afetar a pele, articulações ou órgãos como o pulmão (doença intersticial pulmonar), ou manifestar-se como síndromes de sobreposição com outras doenças do tecido conjuntivo. Além da DM, integram este grupo a polimiosite relacionada com a síndrome anti-sintetase, que pode ter aspetos clínicos sobreponíveis à DM, a miosite necrotizante e a miosite de corpos de inclusão.²

Estas doenças partilham autoanticorpos com outras doenças do tecido conjuntivo tais como anticorpos anti-dsDNA, anti-Ro52 e anti-Pm-Scl, considerados autoanticorpos associados às miosites (AAM) e sobretudo com autoanticorpos específicos de miosite (ASM).³ Estes incluem os anticorpos anti-sintetase (anti-Jo-1, anti-PL-7 e anti-PL-12), anti-Mi-2 (*anti-nuclear helicase protein Mi-2*), os primeiros descritos em associação com a DM3 e, mais recentemente, com os autoanticorpos dirigidos a *melanoma differentiation antigen 5* (anti-MDA5), *transcriptional intermediary factor 1* (anti-TIF1), *nuclear matrix protein 2* (anti-NXP2), *small ubiquitin-like modifier activating enzyme* (anti-SAE). Estes têm mostrado grande especificidade no diagnóstico da DM e dos seus vários fenótipos, assumindo um papel importante na orientação diagnóstica e prognóstica da doença.

Pretendemos assim, após rever as suas características clínicas, descrever os novos anticorpos específicos da DM, e avaliar a sua relação com as diferentes manifestações cutâneas e sistémicas da DM.

1. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DERMATOMIOSITE E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

A DM pode ocorrer em qualquer idade, tendo dois picos de incidência: na infância dos 5 aos 15 anos e nos adultos dos 40 aos 60 anos.² É mais frequente no sexo feminino, com um *ratio* sexo feminino/masculino de 2:1.¹ A frequência de DM parece associar-se negativamente com a latitude, aumentando com a aproximação ao equador. Além do aumento da exposição à radiação ultravioleta (UV), também diferentes características genéticas das populações parecem ter influência nesta associação.⁴

Pode ter um início agudo (dias) ou insidioso (vários meses). O sintoma muscular cardinal é a perda de força muscular proximal, que se manifesta por dificuldade em realizar tarefas como pentear o cabelo, chegar a objetos colocados em prateleiras altas, subir escadas ou levantar-se da cadeira. Em casos mais graves, pode envolver os músculos respiratórios e orofaríngeos, com disfagia, dificuldade respiratória e pneumonias de aspiração.¹ Em cerca de 21% dos casos pode ainda ser uma manifestação paraneoplásica de tumores.⁵

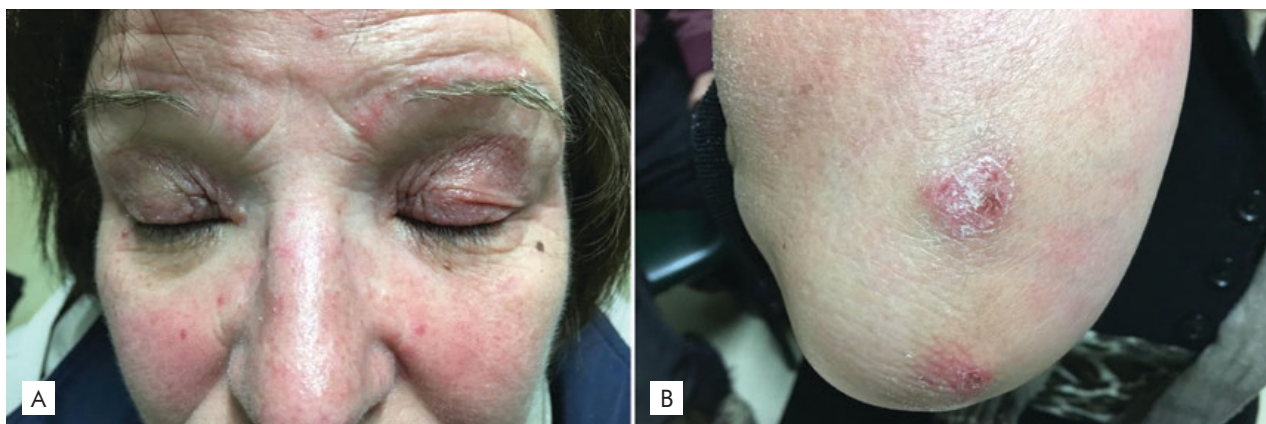
As manifestações cutâneas da DM podem aparecer concomitantemente, mas geralmente precedem o envolvimento muscular em meses ou mesmo anos.¹ Aproximadamente

20% dos pacientes com DM apresentam lesões cutâneas sem fraqueza muscular (DM amiopática) e, por outro lado, aproximadamente 6% dos pacientes com DM/polimiosite não apresentam envolvimento cutâneo.⁶ Foi sugerido que estas lesões possam ser classificadas em sete categorias: patognomónico, característico, compatível, pouco comum, raro, descrito recentemente e inespecífico (Tabela 1).²

Tabela 1 - Manifestações clínicas cutâneas da dermatomiosite.

PATOGNOMÓNICAS
<ul style="list-style-type: none"> Sinal de Gottron Pápulas de Gottron
CARATERÍSTICAS
<ul style="list-style-type: none"> Eritema heliotropo Eritema em V na zona do decote e pescoço Sinal do xaile Telangiectasias periungueais dolorosas Dermatite descamativa do couro cabeludo
COMPATÍVEIS
<ul style="list-style-type: none"> Poiquilodermia fotossensível Sinal do coldre Edema periorbital Eritema facial malar
MENOS COMUNS
<ul style="list-style-type: none"> Lesões vesiculo-bolhosas subepidérmicas Lesões necróticas Erosões superficiais Calcinose cutânea
RARAS
<ul style="list-style-type: none"> Mão de mecânico Hiperqueratose folicular Eritema flagelado Paniculite Mucinose Eritrodermia Lesões da mucosa oral
DESCRITAS RECENTEMENTE
<ul style="list-style-type: none"> Pápulas de Gottron inversas ou ulceradas Ulceração da polpa digital Pé de caminhante
INESPECÍFICAS
<ul style="list-style-type: none"> Fotossensibilidade Fenómeno de Raynaud Prurido

Tabela adaptada de Mainetti C *et al.* cutaneous manifestations of dermatomyositis: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;53:337-56.²



Figuras 1A e 1B

As lesões patognomónicas são o sinal e as pápulas de Gottron. O sinal de Gottron apresenta-se como lesões eritematosas com descamação sobre eminências ósseas e ao longo das bainhas dos extensores dos dedos das mãos, joelhos, cotovelos (Fig. 1B) e, menos comumente, no maléolo medial. A associação de eritema no dorso das mãos com lesões papulares, purpúricas e infiltrativas na superfície dorsal das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas foi descrita como pápulas de Gottron. Coexistem frequentemente com lesões purpúricas e hemorrágicas dolorosas periungueais, por vezes com pequenas pústulas ou lesões necróticas da prega ungueal proximal.^{2,7}

As lesões características são o eritema heliotropo (edema e eritema violáceo mais comum nas pálpebras superiores – Fig. 1A), eritema em V na zona do decote e pescoço e área em V no dorso e ombros/face externa dos braços (sinal do xaile), telangiectasias periungueais dolorosas e dermatite descamativa do couro cabeludo. Pontualmente formam-se placas atróficas eritematosas que conduzem a alopecia cicatricial.^{2,7}

Lesões compatíveis com DM são a poiquilodermia fotossensível (Fig. 2), o sinal de “holster” (sinal do coldre), o edema periorbital e o eritema facial malar que afeta os sulcos nasogenianos e que pode simular dermatite seborreica.⁷ A poiquilodermia localiza-se tipicamente na zona superior do tórax ou, com menos frequência, na região nadegueira, ancas e coxas. A sua localização nas ancas e face lateral da coxa é conhecida como sinal de “holster” ou do coldre.²

São alterações menos comuns as lesões vesiculo-bolhosas subepidérmicas, lesões necróticas e erosões superficiais, manifestações cutâneas secundárias a vasculite de pequenos vasos, e a calcinose cutânea, que ocorrem principalmente na DM juvenil. A calcinose, uma das principais causas de morbidade presente em cerca de 30% dos casos de DM juvenil, localiza-se comumente em locais de microtrauma frequente (joelhos, cotovelos, nádegas), provocando dor quando localizada profundamente.^{2,6-8}

As lesões raras incluem a “mão de mecânico”,

hiperqueratose folicular, eritema flagelado, paniculite, mucinose, eritrodermia e lesões da mucosa oral. As “mãos de mecânico” são caracterizadas por uma hiperqueratose bilateral nos dedos e palmas com fissuras dolorosas e podem fazer parte de uma síndrome anti-sintetase ou, na ausência de outras lesões cutâneas ou musculares, ser confundidas com uma dermatite de contacto irritativa.²

Algumas lesões foram descritas recentemente e incluem as pápulas de Gottron inversas ou ulceradas, ulceração da polpa digital e o “pé de caminhante”, padrão simulando calosidades plantares.^{2,9}

A fotossensibilidade, o fenómeno de Raynaud e o prurido observados em alguns casos de DM são manifestações inespecíficas.²

Bohan e Peter propuseram o primeiro modelo diagnóstico para a DM em 1975 e, até aos dias de hoje continua a ser utilizado pela sua simplicidade, elevada sensibilidade (74% a 100%) e especificidade (cerca de 90%).^{2,10}

Este modelo apresenta cinco critérios: fraqueza proximal simétrica e progressiva, elevação das enzimas musculares (creatinina fosfoquinase (CK) e aldolase, entre outros), anormalidades na eletromiografia (EMG), alterações na biópsia muscular e lesões cutâneas típicas, estas últimas obrigatórias para estabelecer o diagnóstico. Estes critérios não permitem, no entanto, diagnosticar a DM amiopática nem têm em consideração os achados da ressonância magnética, exame não invasivo que possui elevada sensibilidade na identificação de inflamação muscular.^{11,12}

Nem os autoanticorpos específicos de DM/PM nem os não específicos mas detetados na maioria dos doentes com DM fazem parte dos critérios de diagnóstico. Contudo, nos últimos anos, os estudos têm mostrado que estes autoanticorpos podem ter um papel importante para a orientação diagnóstica e prognóstica da doença. Entre eles destacamos os anticorpos contra o *melanoma differentiation antigen 5* (anti-MDA5), *transcriptional intermediary factor 1* (anti-TIF1), *nuclear matrix protein 2* (anti-NXP2), *small ubiquitin-like modifier activating enzyme* (anti-SAE) e os anticorpos anti-Mi-2 (Tabela 2).

Educação Médica Contínua

Tabela 2 - Novos autoanticorpos específicos da dermatomiosite e as suas particularidades.

AUTO-ANTICORPO	PARTICULARIDADES
Anti-MDA5	<p>Ulceração cutânea dolorosa Pápulas ou máculas palmares Alopecia não cicatricial difusa Ulceração oral recorrente Paniculite “Mãos de mecânico”</p> <p>Doença intersticial pulmonar rapidamente progressiva Menor associação com neoplasias</p>
Anti-TIF1	<p>Lesões psoríase-“like” Pequenas pápulas hiperqueratósicas palmares “Red on white lesions” Menor risco de calcinose cutânea Menor risco de sintomas sistémicos, excepto disfagia</p> <p>Forte associação com neoplasias</p>
Anti-NXP2	<p>Calcinose cutânea severa Fraqueza muscular Risco de associação com neoplasias?</p>
Anti-SAE	<p>Manifestações cutâneas e sistémicas severas (incluindo disfagia) Boa resposta à terapêutica Bom prognóstico</p>
Anti-Mi2	<p>Forte correlação com fatores ambientais (+ radiação UV) Menor risco de doença intersticial pulmonar Menor risco de associação a neoplasias Boa resposta à terapêutica Bom prognóstico</p>

2. AUTOANTICORPOS NA DERMATOMIOSITE

2.1. ANTI MELANOMA DIFFERENTIATION ANTIGEN 5 (anti-MDA5)

O autoanticorpo *anti-melanoma differentiation antigen 5* (MDA5) foi descrito pela primeira vez na DM em 2005 por Sato *et al*, e designado anti-CADM140 (*cutaneous amyopathic dermatomyositis*), pois foi desde logo associado a DM amiopática e doença intersticial pulmonar rapidamente progressiva (DIP-RP).^{3,13} Estudos subsequentes demonstraram que o autoantígeno alvo era o MDA5 (também conhecido como *interferon induced with helicase C domain 1 - IFIH1*), um recetor citoplasmático tipo RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1-like receptor*), envolvido na imunidade inata.¹⁴⁻¹⁶ Especificamente, o MDA5 reconhece ácidos nucleicos intracelulares virais, levando a um aumento de interferão I (INF1) que suprime a replicação viral. A função antiviral do MDA5 suporta a hipótese que uma infeção viral possa ser um evento crítico para o desenvolvimento da DM.¹⁶

Os anticorpos anti-MDA5 são específicos da DM, não são encontrados noutras doenças do tecido conjuntivo ou miopatias inflamatórias, incluindo a PM, e estão associados a um pior prognóstico.¹⁷ Um nível elevado de ferritina (>1500 ng/mL) parece ser um preditor de mortalidade nestes doentes.³

A DM associada a anti-MDA5 tem características mucocutâneas distintas, algumas resultado de uma vasculopatia oclusiva. Um dos sinais mais característicos é a ulceração cutânea dolorosa, sobretudo localizada nas polpas digitais

ou periungueal (prega ungueal proximal), que ocorre em 82% destes casos.¹⁸ As úlceras são geralmente profundas ou têm crostas espessas hiperqueratósicas (Fig. 1C), e localizam-se ainda frequentemente sobre as pápulas de Gottron (dorso dos dedos) e sinal de Gottron (cotovelos e/ou joelhos), e, mais raramente, em locais fotoexpostos. As úlceras cutâneas podem ser extremamente dolorosas, gerando elevada morbidade, levar a gangrena e osteomielite com necessidade de amputação digital, e estão associadas a uma fraca resposta ao tratamento.¹⁹ Nestes doentes com anticorpos anti-MDA5, a presença de úlceras é o maior preditor de desenvolvimento de doença intersticial pulmonar.¹⁶

As pápulas ou máculas palmares representam outra característica única da DM anti-MDA5. Localizam-se nas palmas e face palmar dos dedos das mãos, particularmente sobre as articulações metacarpofalângicas ou interfalângicas e são também dolorosas, conduzindo a elevada morbidade. Tipicamente inflamatórias, também podem parecer pálidas ou atróficas, desenvolver-se sob uma superfície violácea ou livedóide, ou ulcerar.¹⁶ Correspondem a lesões de vasculopatia oclusiva de pequenos e médios vasos da derme com deposição de fibrina pauci-inflamatória ou associada a infiltrado inflamatório mononuclear, possíveis mecanismos patogénicos envolvidos noutras lesões destes pacientes com este subtipo de DM.²⁰ Outras características associadas a DM com anticorpos anti-MDA5 são a alopecia não cicatricial difusa, úlceras orais recorrentes, paniculite²¹ e as “mãos de mecânico”, que embora previamente consideradas patognomónicas



Figura 1C

da síndrome anti-sintetase, podem ser também vistas noutros subtipos de DM, incluindo a forma clássica e a anti-MDA5.¹⁶

A manifestação sistémica mais frequentemente associada à presença de anticorpos anti-MDA-5 e a principal causa de morte nestes doentes é a doença intersticial pulmonar rapidamente progressiva (DIP-RP - Fig. 1D).¹⁶ Vários estudos demonstraram que os anticorpos anti-MDA5 estão associados a DIP-RP. Chen *et al*, numa meta-análise baseada em 16

estudos, estimaram que a sensibilidade e a especificidade destes anticorpos para DIP-RP é de 77% e 86%, respetivamente. Além disso, concluíram que o *odds ratio* de desenvolver uma DIP-RP foi mais de 20 vezes maior para doentes com positividade para anti-MDA5 em comparação com doentes sem este anticorpo.²²

Outras manifestações sistémicas frequentes neste subgrupo de doentes são edema das mãos, artralguas ou artrite e

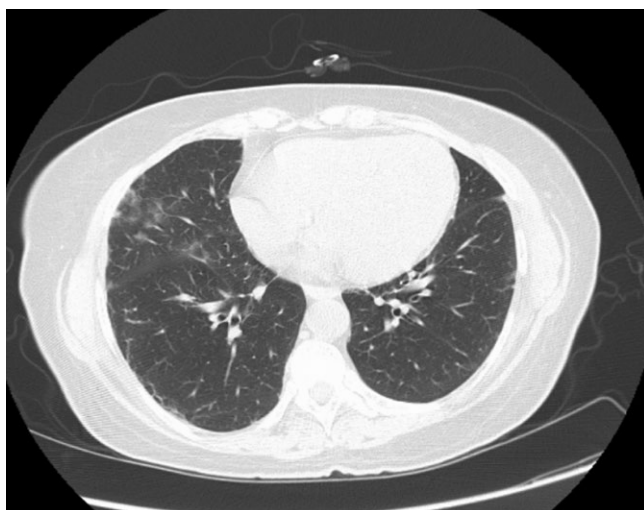


Figura 1D



Figura 2

Educação Médica Contínua

sintomas constitucionais inespecíficos como febre e fadiga, que podem ser os primeiros sintomas da doença. Outra complicação possível é o pneumomediastino, associado às úlceras cutâneas, à DIP-RP e a mau prognóstico.¹⁶

Embora a maioria das mortes seja atribuída a DIP-RP, alguns estudos descrevem que a positividade para o anticorpo anti-MDA5 é um preditor independente de pior prognóstico.²³ O título do anticorpo anti-MDA5 parece correlacionar-se com a severidade da doença, podendo ser usado para monitorização da resposta terapêutica e para detetar precocemente recidivas.^{23,24} Apesar disso, um estudo recente mostrou que a redução inicial do título após início do tratamento nem sempre se associa a melhor sobrevida do doente.²⁵ A maioria dos estudos indica um risco reduzido de associação entre DM e malignidade na DM com anticorpos anti-MDA5.¹⁶ Um estudo de caso-controlo de Chen *et al* mostrou inclusive uma correlação inversa entre a presença de doença intersticial pulmonar e o risco de neoplasia em todas as formas de DM.²⁶

Outra associação sugerida por um estudo de Pelle *et al* foi a maior frequência de reações cutâneas adversas à hidroxicloroquina nos doentes com DM, quando comparados aos doentes com lupus eritematoso sistémico.²⁷ Um estudo recente procurou analisar se os diferentes anticorpos relacionados com a DM tinham uma frequência diferente de reações adversas à hidroxicloroquina, concluindo que a presença de anticorpos anti-MDA5 parece estar associada a uma menor frequência desta toxidermia.²⁸

2.2. ANTI-TRANSCRIPTIONAL INTERMEDIARY FACTOR 1 ANTIBODIES (Anti-TIF-1)

Em 2006, Targoff *et al* descobriram um novo anticorpo, originalmente chamado de anti-155/140 e anti-p155, que tem como alvo um grupo de proteínas de 140 e 155 kD. Este autoanticorpo foi mais tarde chamado anti-TIF1, pois era dirigido ao *transcriptional intermediary factor 1*, sobretudo γ/α (anti-TIF-1 γ/α), embora nalguns pacientes existissem também anticorpos anti-TIF-1 β . Os anticorpos anti-TIF-1 γ (também conhecidos como anti-TRIM-33 *tripartite motif-containing 33*) estão envolvidos na proliferação celular, apoptose, imunidade e carcinogénese.²⁹ Há uma forte correlação entre a positividade para os autoanticorpos anti-TIF-1 γ e malignidade, detetada em 42 a 100% destes doentes,²⁹ sendo os tumores sólidos os mais frequentemente associados, como o do ovário, mama e pulmão.³ Desconhece-se a explicação para a elevada correlação entre malignidade e estes autoanticorpos, mas tem sido reconhecido que as proteínas TIF-1 interagem com o gene de supressão tumoral p53.²⁹

Os anticorpos anti-TIF-1 γ estão associados tanto à DM do adulto como à DM juvenil, mas na forma juvenil não parece haver associação com malignidade, mas sim com ulceração cutânea e doença cutânea mais extensa.²⁹⁻³²

A positividade para anti-TIF1 tem estado ainda associada a manifestações cutâneas clássicas comuns, mas mais extensas, e ainda a lesões psoríase-like, pequenas pápulas

hiperqueratósicas palmares e um novo achado de manchas hipopigmentadas com telangiectasias ou máculas eritematosas (*red on white lesions*). Em 50% dos adultos pode ainda associar-se a uma mancha ovoide no palato, que corresponde a uma dermatite de interface e parece indicar um aumento do risco de malignidade.^{3,33}

Apesar da severidade da doença cutânea nestes doentes com anticorpos anti-TIF-1 γ , há um risco diminuído de calcinose cutânea e de sintomas sistémicos como o fenómeno de Raynaud, artralgias e doença intersticial pulmonar.^{33,34} Embora a maioria destes doentes tenham envolvimento muscular, os níveis séricos de aldolase e CK são inferiores quando comparados com doentes sem estes autoanticorpos.³³

Estes doentes também apresentam mais frequentemente disfagia³⁵ e a existência de esófago "em saca-rolhas" é três vezes mais frequente do que noutras miopatias inflamatórias idiopáticas.³

2.3. ANTI-NUCLEAR MATRIX PROTEIN 2 ANTIBODIES (Anti-NXP-2)

Os anticorpos *anti-nuclear matrix protein-2* (NXP-2), originalmente chamados de anticorpos anti-MJ, foram descritos pela primeira vez na DM juvenil, tendo sido posteriormente descritos também na DM no adulto e denominados anti-NXP-2 (também conhecido como MORC3).²⁰

A prevalência deste anticorpo varia entre 23% e 25% na DM juvenil, mas no adulto é mais baixa (1,6% - 17%³).²⁰

A presença de anti-NXP-2 foi associada a calcinose cutânea severa, tanto no adulto como na forma juvenil, e a maior fraqueza muscular, contraturas musculares, atrofia muscular e compromisso funcional significativo²⁰ e, num estudo recente, também a maior prevalência de edema subcutâneo e disfagia.³⁶

No geral, este grupo de doentes parece ter manifestações cutâneas menos severas, à exceção da calcinose, e sintomas musculares mais proeminentes do que os anti-TIF1 γ positivos.²⁰

A associação entre a positividade para o anticorpo anti-NXP-2 e o risco de malignidade permanece controversa.^{30,33} Num estudo recente de Albayada *et al*,³⁶ cinco pacientes (9%) tinham neoplasia associada, o que representa um risco 3,68 vezes maior nestes doentes, sugerindo necessidade de uma investigação mais aprofundada neste subgrupo de doentes.

2.4. ANTI-SMALL UBIQUITIN-LIKE MODIFIER ACTIVATING ENZYME ANTIBODIES (Anti-SAE)

Os autoanticorpos anti-SAE são os autoanticorpos específicos para DM mais recentemente identificados por Betteridge *et al* em 2007. Têm como alvo o heterodímero ativador da enzima *small ubiquitin-like modifier 1* (SUMO-1), SAE1 (SUMO-1 *activating enzyme A subunit*) e SAE2 (SUMO-1 *activating enzyme B subunit*), com 40 kDa e 90 kDa, respetivamente.^{3,20,32}

Os estudos estimam uma prevalência dos anticorpos anti-SAE 1/2 de <2% na população asiática e de 5% a 8%

na população Europeia com DM.³³ Esta diferença parece relacionar-se com a estreita relação com HLADRB1*04-DQA1*03-DQB1*03.³

Clinicamente, a presença destes autoanticorpos está associada a doença cutânea e disfagia severas, bem como a sintomas sistémicos,^{3,35,37} mas com boa resposta à terapêutica imunossupressora e, conseqüentemente, um bom prognóstico.³⁸ A doença intersticial pulmonar é geralmente ligeira, com poucos doentes manifestando sintomas respiratórios apesar das alterações imagiológicas.³³

Num estudo recente com 570 pacientes chineses com DM/PM, Yongpeng GE *et al*³⁸ mostraram que 3% dos pacientes com DM eram portadores de anti-SAE, 75% dos quais apresentavam tipicamente um exantema difuso vermelho escuro. Seis pacientes, numa fase inicial, apenas exibiam sinais cutâneos e a miosite surgiu gradualmente em média ao fim de 3,5 meses, sugerindo a associação deste autoanticorpo a uma forma de DM em que as manifestações cutâneas aparecerem isoladamente no início da doença. Os doentes com positividade para anti-SAE tendem a desenvolver DM mais tardiamente e têm uma incidência elevada de disfagia.³⁸ Embora alguns estudos pequenos em populações japonesas tenham mostrado uma maior incidência de neoplasias nestes doentes, estes dados não podem ser extrapolados para outras populações.³³

A positividade para os anticorpos anti-SAE parece estar associada a uma maior frequência de reações adversas à hidroxiquina.²⁸

2.5. ANTICORPOS anti-Mi2

Estes anticorpos, reportados pela primeira vez por Targoff *et al* em 1985, foram os primeiros autoanticorpos descobertos com especificidade para a DM,³ e têm como alvo um complexo nuclear proteico implicado na regulação da transcrição e mobilização dos nucleosomas.³³

Os anticorpos anti-Mi2 são altamente específicos para DM mas têm baixa sensibilidade, sendo positivos em 18% - 35% dos doentes com DM.³⁵

Foi sugerida uma correlação de fatores ambientais, nomeadamente da radiação UV, com o desenvolvimento de DM e a produção de anticorpos anti-Mi2. De facto, os países com mais elevada prevalência destes anticorpos são da América Central e do Sul.³² Um estudo brasileiro que envolveu 127 doentes com DM mostrou que os doentes com positividade para os anticorpos anti-Mi2 tinham maior fotossensibilidade.³⁹ No entanto, são necessários mais estudos sobre qual o papel de fatores genéticos e ambientais na produção destes anticorpos.³²

Clinicamente não parecem estar associados a nenhum fenótipo particular de DM.³⁵ Os doentes apresentam geralmente características clássicas de DM, como as pápulas e sinal de Gottron, eritema heliotropo e o "sinal do xaile".⁴⁰ A positividade para anti-Mi2 associa-se a um menor risco de doença intersticial pulmonar e de neoplasia associada.^{32,33,37}

Apesar dos níveis mais elevados de CK,^{3,41} estes doentes têm apenas uma miopatia ligeira³ e parecem ter bom

prognóstico com melhor resposta aos corticosteroides e outros tratamentos imunossupressores, embora as recidivas sejam frequentes.³³

CONCLUSÃO

Os anticorpos específicos de miosite, e particularmente de DM (anti-MDA5, anti-TIF1, anti-NPX-2, anti-SAE e anti-Mi2), que têm vindo a ser descritos e estudados nos últimos anos parecem demonstrar grande utilidade no diagnóstico, prognóstico e, sobretudo, na orientação do doente com DM. Graças à sua elevada especificidade para a DM, poderão ser um importante elemento para reforçar os atuais critérios de diagnóstico de Bohan e Peter. Pelo facto de se associarem a características clínicas particulares, tanto no que diz respeito às manifestações cutâneas como sistémicas, e que parecem definir distintos fenótipos da DM, estes autoanticorpos podem orientar uma abordagem mais direcionada da doença, nomeadamente na procura de envolvimento sistémico que necessite de tratamento mais precoce ou agressivo ou de patologia neoplásica associada. Ainda poderão ser úteis para indicar diferentes respostas à terapêutica imunossupressora e distintos prognósticos.

Em resumo, dos principais autoanticorpos específicos da DM, o anticorpo anti-MDA5 é o melhor estudado e associa-se de forma significativa a DM amiopática, com lesões cutâneas frequentemente ulceradas, doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva e geralmente mau prognóstico. O anticorpo anti-TIF1 está altamente associado a neoplasias no adulto, a manifestações cutâneas extensas mas clássicas da DM e outras lesões como pápulas hiperqueratósicas palmares, lesões psoríase-like, manchas *red on white*. O anticorpo anti-NPX-2, apesar de também ocorrer no adulto, é bastante mais frequente na DM juvenil, estando associado a sintomas musculares mais pronunciados e a calcinose cutânea. O anticorpo anti-SAE parece associar-se a uma DM do adulto que, na sua fase inicial, tem apenas manifestações cutâneas e, apesar da exuberância clínicamente, responde bem à terapêutica e tem um prognóstico favorável. O anticorpo anti-Mi2 é altamente específico da DM e está também associado a boa resposta terapêutica e bom prognóstico.

Contudo, os dados disponíveis neste momento são ainda escassos e por vezes pouco consistentes, particularmente para os anticorpos descritos mais recentemente (anti-TIF1 e anti-SAE). O facto de a DM ser uma doença relativamente rara dificulta a realização de estudos de grande dimensão, mas estes dados são convidativos a estudos multicêntricos que permitam fortalecer as conclusões já apresentadas.

Entretanto, a pesquisa regular destes anticorpos na prática clínica poderá dar, desde já, um contributo importante para a realização de diagnósticos mais precoces e para uma melhor caracterização do fenótipo da DM e do seu prognóstico, bem como para orientar melhor o estudo e a abordagem terapêutica no doente com DM.

Educação Médica Contínua

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Consentimento do Doente: Obtido.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Patient consent: Obtained.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed

REFERÊNCIAS

1. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:122-7. doi:10.1016/j.jaut.2013.11.005.
2. Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Selmi C. Cutaneous manifestations of dermatomyositis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53:337-56. doi:10.1007/s12016-017-8652-1.
3. Palterer B, Vitiello G, Carraresi A, Giudizi MG, Cammelli D, Parronchi P. Bench to bedside review of myositis autoantibodies. *Clin Mol Allergy.* 2018;16:1-17. doi:10.1186/s12948-018-0084-9.
4. Parkes JE, Rothwell S, Oldroyd A, Chinoy H, Lamb JA. Genetic background may contribute to the latitude-dependent prevalence of dermatomyositis and anti-TIF1- γ autoantibodies in adult patients with myositis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:1-5. doi:10.1186/s13075-018-1617-9.
5. Troyanov Y, Targoff IN, Payette MP, Raynauld JP, Chartier S, Goulet JR, et al. Redefining dermatomyositis: A description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features. *Medicine.* 2014;93:318-32. doi:10.1097/MD.0000000000000222.
6. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 2015;51:638-56. doi:10.1002/mus.24566.
7. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous manifestations in dermatomyositis: key clinical and serological features - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51:293-302. doi:10.1007/s12016-015-8496-5.
8. Cavazzana I, Fredi M, Selmi C, Tincani A, Franceschini F. The clinical and histological spectrum of idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 52:88-98. doi: 10.1007/s12016-015-8517-4.
9. Cox JT, Gullotti DM, Mecoli CA, Lahouti AH, Albayda J, Paik J, et al. "Hiker's feet": a novel cutaneous finding in the inflammatory myopathies. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1683-6. doi: 10.1007/s10067-017-3598-5.
10. Strowd LC, Jorizzo JL. Review of dermatomyositis: establishing the diagnosis and treatment algorithm. *J Dermatol Treat.* 2013;24:418-21. doi: 10.3109/09546634.2012.697540.
11. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-7. doi:10.1056/NEJM197502132920706.
12. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:403-7. doi:10.1056/NEJM197502202920807.
13. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1571-6. doi:10.1002/art.21023.
14. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2193-200. doi:10.1002/art.24621.
15. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology.* 2009;49:433-40. doi:10.1093/rheumatology/kep375.
16. Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:776-85. doi:10.1016/j.jaad.2017.12.010.
17. González-Moreno J, Raya-Cruz M, Losada-Lopez I, Cacheda AP, Oliver C, Colom B. Rapidly progressive interstitial lung disease due to anti-MDA5 antibodies without skin involvement: a case report and literature review. *Rheumatol Int.* 2018;38:1293-6. doi:10.1007/s00296-018-3991-7.
18. Alqatari S, Riddell P, Harney S, Henry M, Murphy G. MDA-5 associated rapidly progressive interstitial lung disease with recurrent pneumothoraces: A case report. *BMC Pulm Med.* 2018;18:1-5. doi:10.1186/s12890-018-0622-8.
19. Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, Chung L, Fiorentino DF. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease. *Arthritis Care Res.* 2015;67:667-72. doi: 10.1002/acr.22498.
20. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:636-44. doi:10.1097/BOR.0000000000000329.
21. Hattori Y, Matsuyama K, Takahashi T, Shu E, Kanoh H, Seishima M. Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis presenting with cellulitis-like erythema on the mandible as an initial symptom. *Case Rep Dermatol.* 2018;10:110-4. doi:10.1159/000488077.

22. Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, et al. Utility of anti-MDA5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1316-24. doi: 10.1002/acr.21985.
23. Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, Kuwana M, Hanaoka M, Katsumata Y, et al. Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology.* 2012;51:1563-70. doi:10.1093/rheumatology/kes102.
24. Jordan M, Ghoreschi K. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5 autoantibodies as a marker for dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Br J Dermatol.* 2017;176:294-5. doi:10.1111/bjd.15257.
25. Abe Y, Matsushita M, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y, Tamura N. Clinical characteristics and change in the antibody titres of patients with anti-MDA5 antibody-positive inflammatory myositis. *Rheumatology.* 2017;56:1492-7. doi:10.1093/rheumatology/kex188.
26. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2001; 144:825-31.
27. Pelle MT, Callen JP, Bigby M. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2002;138:1231-3. doi:10.1001/archderm.138.9.1231.
28. Wolstencroft PW, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. Association between autoantibody phenotype and cutaneous adverse reactions to hydroxychloroquine in dermatomyositis. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1199-203. doi:10.1001/jamadermatol.2018.2549.
29. Schiffmann ML, Warneke VS, Ehrchen J. Amyopathic dermatomyositis with anti-TIF1 gamma antibodies. *J Ger Soc Dermatol.* 2018;16:76-8. doi:10.1111/ddg.13394.
30. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, Zaba L, Li S, Mammen AL, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1γ. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2954-62. doi:10.1002/art.38093.
31. Merlo G, Clapasson A, Cozzani E, Sanna L, Pesce G, Bagnasco M, et al. Specific autoantibodies in dermatomyositis: a helpful tool to classify different clinical subsets. *Arch Dermatol Res.* 2017;309:87-95. doi:10.1007/s00403-016-1704-1
32. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 52:1-19. doi: 10.1007/s12016-015-8510-y.
33. Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis clinical and pathological phenotypes associated with myositis-specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:28. doi:10.1007/s11926-018-0733-5.
34. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, Zaba L, Li S, Casciola-Rosen L. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1γ antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72:449-55. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.009.
35. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, et al. Autoantibodies associated with connective tissue diseases: What meaning for clinicians? *Front Immunol.* 2018;9:541. doi:10.3389/fimmu.2018.00541.
36. Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, Parks C, Paik J, Casciola-Rosen L, et al. Antinuclear matrix protein 2 autoantibodies and edema, muscle disease, and malignancy risk in dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1771-6. doi: 10.1002/acr.23188.
37. Ghirardello A, Borella E, Beggio M, Franceschini F, Fredi M, Doria A. Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. *Auto Immun Highlights.* 2014;5:69-75. doi:10.1007/s13317-014-0060-4.
38. Ge Y, Lu X, Shu X, Peng Q, Wang G. Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts. *Sci Rep.* 2017;7:1-8. doi:10.1038/s41598-017-00240-6.
39. Cruellas M, Viana V, Levy-Neto M, Souza F, Shinjo S. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics.* 2013;68:909-14. doi:10.6061/clinics/2013(07)04.
40. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tarricone E, Bendo R, Gambari PF, et al. Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity.* 2005;38:79-83. doi:10.1080/08916930400022681.
41. Petri MH, Satoh M, Martin-Marquez BT, Vargas-Ramírez R, Jara LJ, Saavedra MA, et al. Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R48. doi:10.1186/ar4207.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. Em relação à dermatomiosite (DM), assinale a afirmação correta:

- a) É mais frequente no sexo masculino
- b) Pode ocorrer em qualquer idade, tendo dois picos de incidência: na infância dos 5 aos 15 anos e na idade adulta dos 40 aos 60 anos
- c) O principal sintoma muscular é a perda de força muscular distal
- d) Em cerca de metade dos casos é uma manifestação paraneoplásica
- e) Aproximadamente metade dos doentes apresentam DM amiopática

2. Quanto ao anticorpo anti-MDA5 (anti-melanoma differentiation antigen 5), qual das afirmações é falsa?

- a) O MDA5 parece ter uma função antiviral
- b) Embora frequente, não é específico da DM
- c) A DM associada a anti-MDA5 tem características muco-cutâneas distintas, como ulceração cutânea
- d) Está associado a um pior prognóstico
- e) Um elevado nível de ferritina parece ser um preditor de mortalidade nos doentes com DM com positividade para este anticorpo

3. Qual é a manifestação sistémica mais frequentemente associada à presença de anticorpos anti-MDA-5?

- a) Maior risco de neoplasias
- b) Pneumomediastino
- c) Doença intersticial pulmonar rapidamente progressiva
- d) Artrite
- e) Disfagia

4. No que diz respeito à DM com positividade para o anticorpo anti-TIF1 (anti-transcriptional intermediary factor 1), assinale a afirmação verdadeira:

- a) Tem uma forte correlação com neoplasias, tanto na DM do adulto como na juvenil
- b) Está associada a um maior risco de calcinose cutânea
- c) Está associada a maior incidência de sintomas sistémicos
- d) Associa-se a maior frequência de disfagia
- e) Em cerca de 10% dos adultos observa-se uma mancha ovoide no palato

5. A DM com positividade para os anticorpos anti-NXP2 (anti-nuclear matrix protein-2) associa-se a:

- a) Calcinose cutânea severa
- b) Maior fraqueza muscular
- c) Maior prevalência de disfagia
- d) Todas são verdadeiras
- e) Todas são falsas

6. Qual das seguintes afirmações é falsa?

- a) A presença dos anticorpos anti-SAE está associada a doença cutânea e disfagia severas
- b) A positividade para os anticorpos anti-SAE associa-se geralmente a doença intersticial pulmonar ligeira
- c) Os anticorpos anti-Mi2 são altamente específicos e sensíveis para DM
- d) A positividade para anti-Mi2 associa-se a um menor risco de doença intersticial pulmonar e de neoplasia associada
- e) Tanto os Acs anti-SAE como anti-Mi2 estão associadas a uma boa resposta à terapêutica e prognóstico favorável

Chave: 1.b); 2.b); 3.c); 4.d); 5.d); 6.c)