

ENVOLVIMENTO MUSCULAR NA ESCLEROSE SISTÉMICA – AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Laura Pinto*, Walter Castelão*, Jaime Cunha Branco**

Resumo

Na Esclerose Sistémica pode ocorrer envolvimento do músculo estriado. Diversas séries publicadas na literatura descrevem diferentes percentagens de envolvimento muscular, de acordo com os critérios de diagnóstico utilizados. Actualmente, não existe uniformidade de critérios diagnósticos e é necessária a introdução de novos métodos, nomeadamente imuno-histoquímicos, que permitam elucidar os diferentes tipos de envolvimento muscular que ocorrem nesta doença.

O presente artigo pretende fazer uma revisão de conhecimentos sobre o diagnóstico de miopatia associada a Esclerose Sistémica.

Palavras-chave: Esclerose Sistémica; Miopatia; Critérios de Diagnóstico.

Abstract

In Systemic Sclerosis skeletal muscle may be involved. Several published series describe different involvement percentages, depending on the diagnostic criteria used. To date, there are no uniform criteria for the diagnosis of this entity and, the use of new methods, namely immunohistochemical techniques, will be necessary to highlight the different types of muscle involvement occurring in this disease.

The present article intends to make a review about the diagnosis of the myopathy occurring in Systemic Sclerosis.

Keywords: Systemic Sclerosis; Myopathy; Diagnostic Criteria.

*Serviço de Reumatologia do Centro Hospital de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa

**CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Introdução

A Esclerose Sistémica (SSc) é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada pela deposição excessiva de colagénio na pele e outros órgãos (coração, pulmão, rim, intestino), hiperreactividade vascular e fenómenos obliterativos microvasculares¹.

O envolvimento muscular foi descrito pela primeira vez em 1876 como um componente *minor* desta patologia. Em séries publicadas posteriormente, foi observada uma prevalência muito dispar, entre 16-81%, dependendo dos critérios utilizados para o diagnóstico: clínicos (incluindo fadiga, mialgias e/ou diminuição da força muscular); laboratoriais (elevação das enzimas musculares); electromiográficos (padrão miopático) e, ou 4) histológicos (infiltrados inflamatórios, fibrose, microangiopatia)².

Segundo alguns autores, parecem ocorrer 2 tipos principais de envolvimento muscular associados a esta patologia. No primeiro observa-se uma miopatia ligeira, devida a fibrose muscular e no segundo; a clínica, os achados laboratoriais e as alterações electromiográficas são semelhantes às encontradas na polimiosite (PM)/dermatomiosite (DM), tendo, na maioria dos casos, um envolvimento clínico moderado^{2,3,4}. Se a associação de miosite com SSc constitui um verdadeiro síndrome de sobreposição ou deveria ser considerada apenas como uma manifestação da doença, permanece controverso. O termo escleromiosite, tem sido proposto para caracterizar o síndrome de sobreposição DM-PM/SSc⁵.

Desta forma, é provável que a miopatia associada a esclerose sistémica, inclua entidades distintas com mecanismos patogénicos e prognósticos diferentes².

A síndrome de sobreposição SSc/DM-PM, foi a mais frequentemente encontrada, num estudo recente por Troyanov e colaboradores, em 100 doentes canadianos franceses com miopatia inflamatória idiopática⁶.

Neste trabalho pretendemos fazer uma revisão sobre o diagnóstico de envolvimento muscular nos doentes com esclerose sistémica.

Diagnóstico

Neste momento, como já foi referido, não existem critérios para o diagnóstico de miopatia associada a SSc, desta forma o diagnóstico é baseado: 1) na clínica; 2) exames laboratoriais (bioquímicos e imunológicos); 3) electromiograma (EMG) e 4) exame histopatológico do músculo e 5) RM (Ressonância Magnética).

Clínica

Os sintomas de envolvimento muscular são geralmente ligeiros a moderados e incluem fadiga, mialgia generalizada e fraqueza muscular geralmente simétrica e proximal⁷. O quadro clínico pode no entanto, em algumas casos, apresentar um curso grave⁸. A fraqueza muscular foi avaliada sistematicamente em doentes com SSc em 2 séries, constatando-se um défice motor grave numa grande proporção de doentes, sobretudo nos que apresentavam a forma difusa da doença. Na primeira série, observou-se uma incidência de 30% (quando o défice motor grave foi definido como uma força de grau 3 ou 4 numa escala de 4 graus), e na segunda série, uma incidência de 43% (quando a força muscular se encontrava 75% abaixo do normal)².

Foi ainda relatado na SSc, que o envolvimento muscular é mais frequentemente encontrado na doença difusa relativamente à forma limitada^{5,10} e que o envolvimento cardíaco (arritmias, bloqueios de condução e disfunção ventricular esquerda) é mais frequente em doentes com envolvimento muscular^{5,10,11}. Desta forma, o envolvimento do músculo estriado parece ser um indicador de aumento de risco cardiovascular, sendo preconizado o rastreio para doença cardíaca oculta nestes doentes⁵.

Em doentes com miopatia associada a SSc, foi observada por Ranque e colaboradores uma incidência elevada de doença pulmonar intersticial (66%) e de úlceras digitais (48%)¹².

Exames laboratoriais

A elevação das enzimas musculares (creatina quinase-CK, lactato desidrogenase-LDH, aldolase, aspartato aminotransferase-AST e alanino amino-

transferase-ALT) é inconstante e frequentemente ligeira (menor que 10 vezes o limite superior da normalidade). A CK em conjunto com a aldolase têm uma sensibilidade mais elevada de que a CK isolada².

Ranque et al. observaram uma elevação de CK e aldolase em 82% de pacientes com miopatia e SSc, num estudo publicado recentemente¹².

Quando ocorre envolvimento simultâneo do miocárdio, as enzimas musculares estão muito elevadas em 90-100% dos casos^{10,11}. Neste caso, a troponina I é uma enzima que pode ajudar no diagnóstico, dada a sua especificidade para lesão do miocárdio¹³.

O envolvimento muscular na SSc foi associado a três tipos diferentes de anticorpos: anti-PM/Scl, anti-Ku e anti-RNP.

Os anticorpos anti-PM/Scl estão presentes no soro dos doentes com PM, DM e SSc e foram associados com a presença de miosite, nestes últimos^{14,15}. Estes são dirigidos a um complexo nucleolar, cujas principais proteínas antigénicas são as proteínas PM/Scl 100 e a isoforma PM/Scl 75. Nos doentes com SSc e miosite está descrita uma frequência destes anticorpos que varia entre 10 e 83%², dependendo das séries, Hanke e colaboradores publicaram recentemente dados que apontam para uma prevalência de cerca de 18%¹⁶.

Cerca de 80-100% dos doentes com os anticorpos anti-PM/Scl apresentam a forma limitada cutânea com incidência elevada de: calcinose; fraqueza muscular; elevação da CPK e alterações inflamatórias na biópsia muscular².

Os anticorpos anti-PM/Scl têm sido ligados em diversos estudos ao antígeno HLA DR3^{17,18}. Numa população Japonesa estes anticorpos não se encontraram, provavelmente devido ao facto do antígeno HLA DR3 ser pouco frequente, estando a miosite nestes doentes associada ao anticorpo anti-Ku. Num estudo multicêntrico de 2008, Rozman e colaboradores¹⁹ descreveram a ausência de anticorpos anti-PM/Scl nos doentes positivos para anti-Ku e a associação destes últimos anticorpos a manifestações musculo-esqueléticas.

Nos doentes com SSc e anticorpos anti-RNP uma miopatia inflamatória ocorre mais frequentemente do que em doentes sem estes anticorpos, sendo a prevalência de miosite de 27%²⁰.

Electromiograma (EMG)

O EMG está alterado na maioria dos casos e as alterações são semelhantes às das miopatias infla-

matórias² com: diminuição do tamanho e duração dos potenciais de acção; potenciais polifásicos; fibrilhação e ondas positivas hiperagudas.

Histologia

Os achados histológicos das biópsias musculares destes doentes são heterogéneos incluindo alterações típicas de uma miopatia inflamatória e alterações específicas de SSc, que ocorrem em proporções variáveis, e sem associação entre si, incluindo: microangiopatia endomisial, fibrose intersticial e/ou inflamação¹².

Engel e Hohfeld² descreveram 2 padrões principais de envolvimento muscular:

- O primeiro padrão inclui: fibrose perimisial com ou sem inflamação, microangiopatia, atrofia das fibras musculares tipo 2 (sem destruição);
- O segundo padrão inclui: envolvimento muscular mais severo, lesão das fibras musculares com necrose e infiltrado perivascular e perimisial de células mononucleadas. Diversos estudos demonstraram um padrão semelhante ao da dermatomiosite com infiltrados de linfócitos TCD4⁺, células B e depósitos de complemento na parede vascular, reflectindo uma resposta humoral.

Ressonância Magnética Nuclear (RM)

A RM tem ganho crescente importância na avaliação do envolvimento muscular nestes doentes, por ser um exame não invasivo e porque por vezes, o espessamento cutâneo que os doentes apresentam, torna complicado realizar o EMG ou a biópsia muscular⁸. A RM é extremamente sensível a alterações no conteúdo de água dos tecidos, tendo, desta forma, um papel na avaliação da inflamação muscular, onde o edema é característico. O edema é observado com hiposinal nas sequências T1 e hi-

persinal nas sequências T2, T2 com supressão de gordura (FS-T2) e nas imagens de recuperação inversa (IR). A gordura é observada com hipersinal em T1 e T2 e hiposinal em IR e FS-T2. Desta forma, as sequências T2 não conseguem distinguir entre infiltração gorda e edema, uma vez que ambas aparecem com hipersinal. A comparação das imagens em T1 com as imagens em IR ou FS-T2, permite a distinção entre ambos, tornando-as sequências importantes na avaliação do músculo²¹.

A RM é um utensílio importante, quer no diagnóstico inicial, quer no seguimento a longo prazo desta patologia⁸. As imagens são úteis do ponto de vista diagnóstico ao demonstrarem a presença de inflamação, permitindo localizar zonas apropriadas à realização da biópsia muscular e, por outro lado, avaliar a resposta à terapêutica, que em caso de ineficácia se pode traduzir em actividade inflamatória continua, atrofia muscular ou infiltração gorda. A inflamação crónica pode resultar apenas numa elevação ligeira de CK devido à perda de massa muscular, nestes casos, a RM permite detectar a inflamação. De outra forma, a RM pode demonstrar que a diminuição persistente da força e da massa muscular, são devidas a atrofia e infiltração gorda. As imagens, podem, deste modo, ser importantes na tomada de decisões terapêuticas²¹.

Novas técnicas podem trazer informações adicionais sobre a função muscular (recrutamento muscular, estrutura miofibrilar e suprimento sanguíneo) e têm um elevado potencial para a detecção e monitorização de alterações inflamatórias. Desta técnicas destacam-se: a RM tensor de difusão, a RM espectroscópica e a RM funcional (*BOLD- Blood Oxygen Level-Dependent*)^{22,23}.

Na Tabela I podemos observar um resumo das características que podem ser encontradas na miopatia associada a SSc.

Tabela I.

Clínica	Fadiga, mialgia e fraqueza muscular
Ex. Bioquímicos	↓ de enzimas musculares (CPK, AST, ALT e aldolase)
Ex. Imunológicos	Anti-Pm/Scl, anti-RNP, anti-Ku
EMG	Diminuição do tamanho e duração dos potenciais de acção, potenciais polifásicos, fibrilhação e ondas positivas hiperagudas
Alterações histológicas musculares	Microangiopatia endomisial, fibrose intersticial e/ou inflamação
RM	Edema-Hiposinal em T1 e Hipersinal em T2, FS-T2 e IR Gordura-Hiposinal em FS-T2 e IR e Hipersinal em T1 e T2

Conclusão

Actualmente, não existem critérios estabelecidos para o diagnóstico de miopatia associada a SSc, sendo utilizados dados clínicos, laboratoriais, eletromiográficos, histológicos e imagiológicos para o estabelecer. A heterogeneidade de padrões de envolvimento muscular, observada nos doentes com SSc, faz-nos pensar que poderemos estar perante entidades clínico-patológicas diferentes, com terapêuticas e prognósticos distintos.

No futuro, o uso de técnicas imuno-histoquímicas e a descoberta de novos anticorpos associados e esta entidade, poderão conduzir à descoberta de diferentes mecanismos patogénicos e ajudar a identificar diferentes subgrupos clínicos. A utilização de novas técnicas associadas à RM, poderá representar uma mais valia na avaliação diagnóstica e terapêutica desta patologia.

Correspondência para

Serviço de Reumatologia
Centro Hospital de Lisboa Ocidental, EPE
Hospital Egas Moniz
Rua da Junqueira nº 126, 1300 Lisboa
E-mail: azeret@hotmail.com

Referências

1. Miller ML (2008). Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis. Uptodate. www.uptodateonline.com.
2. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillen L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1108:268-282.
3. Medsger TA, Rodnan GP, Moossy J, Vester JW. Skeletal involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 2005; 11: 554-568.
4. MacNeil M. Clinical features of systemic sclerosis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. *Rheumatology*. Amsterdam: Mosby Elsevier: 2008.
5. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. *Clin Rheumatol* 2005 24: 99-102.
6. Troyanov Y, Targoff I, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénechal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine* 2005; 84: 231-249.
8. Olsen NJ, King LE, Park JH. Muscle abnormalities in scleroderma. *Rheum. Dis. North Am* 1996; 22:783-796.
9. Tuffanelli L, Winkelmann RK. Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84: 359-371.
10. West SG, Killian PJ, Lawless OJ. Association of myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 24: 662-667.
11. Follansbee W, Zerbe T, Medsger T. Cardiac and skeletal muscle disease in Systemic Sclerosis: a high risk association. *Am Heart J* 1996; 125: 194-203.
12. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V et al. A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1474-1477.
13. Lundberg I. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2006; 45: 18-21.
14. Raijmakers R, Renz M, Wiemann C et al. PM-Scl75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis /Scleroderma overlap. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 565-569.
15. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1211-1217.
16. Hanke K, Dahnrich C, Bruckner C et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 :R22.
17. Jablonska S, Blaszczyk M. Scleromyositis: a scleroderma/polymyositis overlap syndrome. *Clin Rheumatol* 1998;17: 465-467.
18. Marguerie C, Bunn CC, Copier J et al. The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. *Medicine Baltimore* 1992; 71: 327-336.
19. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semri S et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic sclerosis: a European Eustar-initiated multicenter case control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1282-1286.
20. Steen V. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005; 35: 35-42.
21. Kiely P, Heron CW, Bruckner FE. Presentation and management of idiopathic inflammatory muscle disease: four case reports and commentary from a series of 78 patients. *Rheumatology* 2003; 42: 575-582.
22. Walker, UA. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 656-61.
23. Kuo, GP, Carrino JA. Skeletal muscle imaging and inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 530-535.