

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICORDIA
DE VITÓRIA - EMESCAM

ELLEN CASTELO BRANCO ECHANDI
JOÃO VÍTOR TEDESCO MOTTA
VITOR CRUZ EMMERICH

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA
EM PACIENTE PORTADOR DE DERMATOMIOSITE
REFRATÁRIA EM TRATAMENTO COM PITUXIMAB:
RELATO DE CASO

N. Cham.: MON 610 B18L 2016

Autor: Echandi, Ellen Castelo Branco
Título: Leucoencefalopatia multifocal
progressiva em paciente portador de



848637

Ac. 9893

Ex.1 EMESCAM BC

VITÓRIA

2016

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

ELLEN CASTELO BRANCO ECHANDI
JOÃO VÍTOR TEDESCO MOTTA
VITOR CRUZ EMMERICH

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA EM PACIENTE
PORTADOR DE DERMATOMIOSITE REFRACTÁRIA EM TRATAMENTO
COM RITUXIMAB: RELATO DE CASO

VITÓRIA
2016

ELLEN CASTELO BRANCO ECHANDI
JOÃO VÍTOR TEDESCO MOTTA
VITOR CRUZ EMMERICH

**LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA EM PACIENTE
PORTADOR DE DERMATOMIOSITE REFRATÁRIA EM TRATAMENTO
COM RITUXIMAB: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Dra. Raquel Altoé Giovelli

VITÓRIA
2016

BIBLIOTECA - EMESCAM

ELLEN CASTELO BRANCO ECHANDI
JOÃO VÍTOR TEDESCO MOTTA
VITOR CRUZ EMMERICH

**LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA EM PACIENTE
PORTADOR DE DERMATOMIOSE REFRATÁRIA EM TRATAMENTO
COM RITUXIMAB: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 28 de Abril de 2016.

COMISSÃO EXAMINADORA

Raquel Altoé Giovelli

Prof.^a Dra. Raquel Altoé Giovelli
Médica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV.
Orientador

Regina Célia Tonini

Prof.^a Dra. Regina Célia Tonini
Médica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV.

Érica Vieira Serrano

Dra. Érica Vieira Serrano
Médica do Hospital Universitário Cassiano de Antônio de Moraes – HUCAM.

RESUMO

A dermatomiosite é uma enfermidade compreendida no grupo das miopatias inflamatórias idiopáticas de caráter autoimune. Essa doença acomete diversos sistemas orgânicos, sendo os mais evidentes, o sistema muscular esquelético, sistema pulmonar e o tecido cutâneo. Clinicamente se caracteriza por fraqueza muscular proximal simétrica e progressiva, associada a lesões cutâneas características. O diagnóstico dessa moléstia se dá por sinais e sintomas característicos, biópsia muscular, eletroneuromiografia (ENMG) e dosagem sérica de enzimas musculares. O tratamento se baseia na imunossupressão do paciente, seja por medicamentos corticoesteroides, seja por imunossuppressores clássicos. O rituximab é um anticorpo quimérico monoclonal contra o CD20 de linfócitos B, usado em casos refratários a tratamentos com outros imunossuppressores e vem demonstrando boa resposta no controle da dermatomiosite. A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) é uma doença desmielinizante causada pela reativação do vírus John Cunningham (JCV) em indivíduos imunossuprimidos, como os que utilizam corticoide e rituximab. A desmielinização é caracteristicamente assimétrica e bilateral. Os sinais e sintomas variam de acordo com a topografia cerebral acometida. O diagnóstico é feito pela detecção do JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou tecido cerebral. Nesse trabalho é relatado um caso clínico de um paciente portador de dermatomiosite refratária aos tratamentos usuais, que desenvolveu LEMP em decorrência da imunossupressão durante o uso do rituximab.

Palavras-chave: Dermatomiosite. Miosite. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva. Rituximab.

ABSTRACT

Dermatomyositis is a disease comprised in the group of idiopathic inflammatory myopathies with autoimmune character. This disease affects many organic systems, the most observable being the skeletal muscle, lungs and dermatological system. It is clinically characterized by symmetrical and progressive proximal muscle weakness associated with characteristic skin lesions. The diagnosis of this disease is given by characteristic signs and symptoms, muscle biopsy, electroneuromyography and serum muscle enzymes. The treatment is based on the immunosuppression of the patient, either by corticosteroid drugs, or by classical immunosuppressants. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody against CD20 on B cells mainly used in cases refractory to other immunosuppressant and has demonstrated good response in controlling dermatomyositis. The progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating disease caused by reactivation of the John Cunningham virus (JCV) in immunosuppressed individuals, like those who use corticosteroid and rituximab. The demyelination is characteristically asymmetric and bilateral. The signs and symptoms may vary with the affected topography of the brain. Diagnosis is made by the detection of JCV in the cerebrospinal fluid (CSF) or brain tissue. In this paper we present a case of a patient with dermatomyositis refractory to the usual treatments, which developed PML as a result of immunosuppression during the use of rituximab.

Keywords: Dermatomyositis. Myositis. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Rituximab.

LISTA DE SIGLAS

| | |
|---------------|---|
| °C | Graus Celsius |
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| ALT | Alanina Transaminase |
| Anti-CD20 | Anticorpo contra o antígeno Cluster of Differentiation 20 de linfócitos B |
| Anti-EJ | Anticorpo anti-glicil-tRNA-sintetase |
| Anti-HBc | Anticorpo contra o antígeno CORE do vírus da Hepatite B |
| Anti-HBs | Anticorpo contra o antígeno Austrália da Hepatite B |
| Anti-HCV | Anticorpo contra o vírus da Hepatite C |
| Anti-Jo-1 | Anticorpo anti-histidil-tRNA-sintetase |
| Anti-KS | Anticorpo anti-asparaginil-tRNA-sintetase |
| Anti-MDA5 | Anticorpo anti-melanoma differentiation-associated protein 5 |
| Anti-Mi-2 | Anticorpo contra antígeno nuclear Mi-2 |
| Anti-Mj | Anticorpo contra proteínas nucleares NXP-2/MORC3 |
| Anti-OJ | Anticorpo anti-isoleucil-tRNA-sintetase |
| Anti-p155/140 | Anticorpo contra fator intermediário de transcrição 1 γ |
| Anti-PL-7 | Anticorpo anti-treonil-tRNA-sintetase |
| Anti-PL-12 | Anticorpo anti-alanil-tRNA-sintetase |
| Anti-SUMO-1 | Anticorpo anti-small ubiquitin-like modifier-1 |
| Anti-ZO | Anticorpo anti-fenilalanil-tRNA-sintetase |
| AST | Aspartato Transaminase |
| BAAR | Bacilo álcool-ácido resistente |
| BCG | Bacilo Calmette-Guérin |
| C3 | Fração 3 do complemento sérico |
| C4 | Fração 4 do complemento sérico |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |

| | |
|--------|--|
| CD20 | Antígeno Cluster of Differentiation 20 de linfócitos |
| cm | Centímetros |
| CVF | Capacidade Vital Funcional |
| CK | Creatinofosfoquinase |
| DPI | Doença Pulmonar Intersticial |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| dL | Decilitro |
| EAS | Elementos Anormais e Sedimentos |
| ENMG | Eletroneuromiografia |
| FAN | Fator Antinuclear |
| g | Gramas |
| GGT | Gamaglutamil Transferase |
| h | Hora |
| HBsAg | Antígeno Austrália do vírus da Hepatite B |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| HLA | Antígeno Leucocitário Humano |
| HTLV-1 | Vírus Linfotrófico da Célula T Humana |
| ICAM-1 | Molécula de adesão intracelular |
| JCV | Vírus John Cunningham |
| L2 | Segunda vértebra lombar |
| L4 | Quarta vértebra lombar |
| LEMP | Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva |
| LCR | Líquido Cefalorraquidiano |
| LDH | Desidrogenase Láctica |
| MAC | Complexo de Ataque à Membrana |
| mg | Miligramas |

| | |
|--------|-------------------------------------|
| mm | Milímetros |
| MSA | Anticorpo Específico de Miosite |
| PCR | Reação em Cadeia da Polimerase |
| PSA | Antígeno prostático específico |
| RNM | Ressonância Nuclear Magnética |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| T4 | Tiroxina |
| TARV | Terapia Antirretroviral |
| TC | Tomografia Computadorizada |
| TSH | Hormônio Tireo-estimulante |
| U | Unidades |
| UI | Unidades internacionais |
| VCAM-1 | Molécula de adesão celular vascular |
| VDRL | Veneral Disease Research Laboratory |
| VHS | Velocidade de Hemossedimentação |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 OBJETIVOS..... | 12 |
| 1.1.1 Objetivo geral..... | 12 |
| 1.1.2 Objetivos específicos..... | 12 |
| 1.2 JUSTIFICATIVA..... | 13 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 14 |
| 2.1 DERMATOMIOSITE..... | 14 |
| 2.1.1 Definição e Epidemiologia..... | 14 |
| 2.1.2 Fisiopatologia..... | 14 |
| 2.1.3 Manifestações Clínicas..... | 15 |
| 2.1.4 Diagnóstico..... | 17 |
| 2.1.4.1 Critérios Diagnósticos..... | 17 |
| 2.1.4.2 Eletroneuromiografia..... | 18 |
| 2.1.4.3 Biópsia Muscular..... | 18 |
| 2.1.4.4 Enzimas Musculares..... | 19 |
| 2.1.4.5 Autoanticorpos..... | 19 |
| 2.1.5 Tratamento..... | 20 |
| 2.2 LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA..... | 22 |
| 2.2.1 Conceito..... | 22 |
| 2.2.2 Manifestações clínicas..... | 23 |
| 2.2.3 Diagnóstico..... | 23 |
| 2.2.4 Tratamento..... | 25 |
| 2.2.5 Prognóstico..... | 25 |
| 3 METODOLOGIA | 27 |
| 3.1 LOCAL DE INVESTIGAÇÃO..... | 27 |
| 3.2 PERÍODO DE INVESTIGAÇÃO..... | 27 |
| 3.3 POPULAÇÃO ESTUDADA..... | 27 |
| 3.4 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS..... | 27 |
| 3.5 NORMAS DE BIOSSEGURANÇA..... | 28 |
| 4 RELATO DE CASO | 29 |
| 5 DISCUSSÃO | 37 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 41 |

| | |
|------------------|----|
| REFERÊNCIAS..... | 42 |
| ANEXOS..... | 47 |
| ANEXO A..... | 47 |
| ANEXO B..... | 50 |

1 INTRODUÇÃO

As Miopatias inflamatórias idiopáticas são desordens autoimunes que afetam predominantemente a musculatura estriada esquelética, resultando na inflamação desse tecido. Além do acometimento muscular outros órgãos e sistemas podem ser afetados, como por exemplo, pele, coração, pulmão e sistema gastrointestinal. As três miopatias inflamatórias mais comuns são a polimiosite, a dermatomiosite e a miosite por corpúsculos de inclusão [1,2,3].

A dermatomiosite, objeto de estudo desse trabalho, é caracterizada por fraqueza muscular esquelética proximal, de caráter progressivo e simétrico, com evidências de inflamação muscular à biópsia, associado a achados cutâneos específicos. Alguns desses achados são: pápulas de Gottron, heliótopo, sinal do xale, mão de mecânico, entre outros [4,5].

O tratamento dessa enfermidade baseia-se no uso de corticosteroides, sendo a prednisona a droga de escolha. Alguns pacientes tornam-se corticodependentes, outros, no entanto, não respondem à corticoterapia. Nesses casos pode-se optar pela associação ou, até mesmo, a substituição dessa droga por imunossupressores. A azatioprina, o metotrexate e a ciclosporina são os imunossupressores que mais se mostraram efetivos na indução da remissão dessa doença. No entanto, não são todos os pacientes que se beneficiam dos esquemas terapêuticos propostos [6,7,8,9].

No caso da incapacidade de induzir a remissão da miosite com o uso de corticosteroides associados, ou não, à imunossupressores, outras drogas foram estudadas para o tratamento dos casos refratários. O rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, se mostrou promissor no tratamento dessa doença. O principal inconveniente do uso desses anticorpos monoclonais é a imunossupressão e o possível desenvolvimento de doenças oportunistas [9].

A LEMP é uma doença que acomete indivíduos com o sistema imunológico rebaixado, como em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), portadores de doenças hematológicas malignas, doenças reumatológicas autoimunes ou em pacientes submetidos a transplantes. Essa é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por lesões difusas

nessa topografia, que ocorrem pela reativação do JCV, um Polyomavírus do grupo Papovavírus humano. A LEMP tem sido, nos últimos anos, relatada em pacientes imunocompetentes que estejam recebendo terapia imunológica com anticorpos monoclonais (natalizumab, rituximab) e outros imunossupressores, incluindo prednisona, ciclofosfamida, metotrexate e ciclosporina [10].

A apresentação clínica dessa infecção acontece de forma insidiosa, com demência, perda visual, podendo gerar ataxia. A multiplicidade dos sintomas reflete a desmielinização disseminada e multifocal da substância branca do cérebro. O diagnóstico é feito por métodos de imagem (tomografia computadorizada – TC e ressonância nuclear magnética - RNM), pesquisa de anticorpos contra JCV no líquido ou do DNA do vírus no líquido ou tecido cerebral [11]. Essa é uma doença progressiva e que normalmente é fatal em cerca de três meses de evolução [27].

Atualmente não há nenhum agente específico contra o JCV, porém algumas medicações antivirais têm sido estudadas para o tratamento da LEMP, a maioria através de estudos retrospectivos de séries de casos. O cidofovir, a citarabina, a mirtazapina e a mefloquina são alguns dos exemplos de drogas estudadas, porém sem grande benefício no aumento da sobrevivência desses pacientes. Em pacientes HIV-negativos o objetivo é a redução, se possível, das medicações imunossupressoras, permitindo o sistema imune combater a infecção [12].

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Relatar um caso de infecção do sistema nervoso central provocado pelo JCV em decorrência da imunossupressão gerada pelo uso de anticorpo anti-CD20 no tratamento de dermatomiosite refratária.

1.1.2 Objetivos específicos

- Evidenciar o risco de desenvolvimento de LEMP em pacientes com dermatomiosite submetidos a tratamento com imunossupressor;
- Revisar conhecimentos referentes à Dermatomiosite;
- Revisar conhecimentos referentes à LEMP;

1.2 JUSTIFICATIVA

Os anticorpos monoclonais anti-CD20 são drogas utilizadas no tratamento de patologias autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e dermatomiosite, e têm como objetivo promover a imunossupressão em seus usuários, dessa forma controlando a atividade da doença. Em contrapartida, esses pacientes ficam mais propensos ao desenvolvimento ou reativação de infecções raras na população imunocompetente, como acontece com a LEMP, que é provocada pelo JCV, geralmente apresentando um mal prognóstico, com sobrevida média de 3 meses, sendo portanto imprescindível se pensar nessa patologia como um possível diagnóstico diferencial em casos com manifestações neurológicas em vigência de tratamento imunossupressor com biológicos, para se estabelecer o diagnóstico o quanto antes. Esse relato traz um caso de um paciente que desenvolveu LEMP após tratamento com rituximab, algo que é pouco descrito na literatura devido a sua raridade, principalmente levando-se em conta seu surgimento em pacientes portadores de dermatomiosite. Tais conhecimentos são importantes para estabelecer o diagnóstico dessa infecção mais precocemente, otimizando o tratamento e reduzindo as sequelas ou óbitos provocados pelo dano neurológico gerado pela LEMP.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DERMATOMIOSITE

2.1.1 Definição e Epidemiologia

A dermatomiosite é uma doença autoimune, que se encaixa no contexto das miosites inflamatórias, juntamente com a polimiosite e a miosite por corpúsculos de inclusão, e que têm em comum a presença de fraqueza muscular moderada a grave, além de inflamação muscular. Dentre as três doenças citadas, a dermatomiosite é a miopatia inflamatória mais comum e apresenta lesões cutâneas características, que precedem ou acompanham a fraqueza muscular, e que ajudam na sua diferenciação em relação às outras miopatias [1,13,15,42].

Existe uma variação na idade em que ocorrem a polimiosite e a dermatomiosite. Embora a dermatomiosite apresente um padrão bimodal de incidência, com picos durante a infância e entre 50 e 70 anos de idade, a polimiosite é rara na infância e ocorre normalmente após a segunda década de vida. Ambas as condições são mais comuns em mulheres na proporção de 2:1 em relação aos homens. A incidência tanto da polimiosite quanto da dermatomiosite é de 4 a 10 casos por milhão de habitantes por ano [1,15].

2.1.2 Fisiopatogenia

A dermatomiosite ocorre devido ao resultado de um ataque de anticorpos contra as células endoteliais dos capilares musculares, pequenas arteríolas e vasos endoteliais perimisiais. Esse processo ativa a via do complemento, inicialmente o C3, gerando um processo microangiopático. A ativação do C3 leva à formação de C3b, fragmentos de C4b e complexo de ataque à membrana (MAC) C5b-9, o componente lítico da via do complemento. Sequencialmente, os depósitos de complemento induzem edema de células endoteliais, vacuolização, necrose capilar, inflamação perivascular, isquemia, e destruição das fibras musculares. A atrofia perifascicular característica reflete um processo de hipoperfusão intrafascicular. Ocorre então uma redução notável do número de capilares por fibra muscular, com dilatação compensatória dos capilares remanescentes. Além disso são liberadas citocinas e quimiocinas relacionadas à ativação do complemento, que regulam positivamente as moléculas de adesão celular vascular (VCAM-1) e moléculas de

adesão intracelular (ICAM-1) nas células endoteliais, facilitando a saída de células T ativadas para os espaços perimisial e endomisial. As células T e macrófagos através de suas integrinas, ligam-se às moléculas de adesão e passam pelo músculo pela parede das células endoteliais. Os linfócitos B e os T CD4 positivos apresentam-se em grande quantidade na reação inflamatória associada com os vasos sanguíneos, o que corrobora esse processo humoral mediado [1,14,42].

Com a progressão da doença, os capilares são destruídos e os músculos sofrem um processo de microinfarto. No início pode ser vista atrofia perifascicular, no entanto, conforme a doença avança, fibras degeneradas e necrosadas se apresentam por todo o músculo [1,14,42].

Embora a causa da dermatomiosite ainda seja incerta, alguns fatores predisponentes têm sido considerados, como genéticos, imunológicos, infecciosos e ambientais. Dentre os fatores genéticos, destaca-se a associação com a presença de vários antígenos leucocitários humanos (HLA), como DR3, DR5, DR7. Além disso, alguns alelos específicos são conhecidos por conferirem risco de formação de autoanticorpos, tais como anti-Jo-1 e anti-Mi-2, por exemplo. Quanto aos fatores infecciosos, merecem destaque, por terem sido sugeridos como possíveis gatilhos, infecções virais (ex: coxsackie, parvovírus, echovírus, HTLV-1, HIV), por toxoplasma e Borrelia. Também foram relatadas algumas drogas como possíveis gatilhos, tais como estatinas, penicilamina, drogas anti-TNF, interferon, ciclofosfamida, vacina BCG, quinidina e fenilbutazona [1,13,14,42].

2.1.3 Manifestações Clínicas

A fraqueza muscular é o achado clínico mais comum e tem o acometimento proximal e simétrico como principais características, se desenvolvendo lentamente ao longo de semanas ou meses, podendo ocorrer de forma aguda raramente. A dificuldade nas realizações de tarefas diárias pelos pacientes, tais como levantar de uma cadeira, subir escadas, subir um meio-fio, pentear o cabelo ou levantar objetos, evidenciam a presença da fraqueza muscular proximal. Em contrapartida, os movimentos motores finos estão preservados no início do quadro [1,15,42].

O acometimento muscular varia de um quadro leve até manifestações mais graves, podendo até mesmo levar a quadriparesia. Algumas formas clínicas apresentadas

pela dermatomiosite devem ser levadas em conta devido a sua capacidade de confundir o diagnóstico, sendo elas a dermatomiosite sem miosite ou amiopática e a dermatomiosite sem dermatite. A primeira se dá quando o paciente apresenta força muscular preservada, porém, ao se realizar a biópsia muscular, fica evidenciado um envolvimento muscular subclínico com inflamação perivascular e perimisial. Já a segunda, ocorre quando o rash é transitório ou mal reconhecido, como por exemplo em pessoas de pele escura. Em tais casos, um diagnóstico incorreto de polimiosite é considerado até que a biópsia muscular confirme os achados compatíveis com a doença [1,15,42].

Dentre as manifestações cutâneas encontradas na dermatomiosite, algumas merecem maior destaque, dentre elas o heliótropo, que se apresenta como uma lesão nas pálpebras superiores, de coloração azul-violeta, comumente associado a edema, e um rash eritematoso na face, pescoço e tórax anterior (em muitos pacientes em um "sinal em V"), joelhos, cotovelos e maléolos. Esse rash às vezes pode se apresentar de forma pruriginosa e tem piora após exposição solar. Outra lesão característica é o sinal de Gottron, que se apresenta como um rash violáceo abaulado ou pápulas, proeminentes nas articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas, poupando as falanges. Quando esse processo se torna crônico, o rash adquire característica escamosa, com uma aparência brilhante. Além disso, a dilatação de capilares ungueais, com espessamento irregular e distorcido das cutículas também são característicos. Outra manifestação característica é a presença da "mão de mecânico", que ocorre quando as áreas laterais e palmares dos dedos se tornam ásperas e espessadas, apresentando fissuras, com linhas horizontais "sujas" [1,13,15,42].

Existem muitas manifestações extramusculares da dermatomiosite, como contraturas articulares, disfagia ou disfonia devido ao envolvimento da musculatura estriada da orofaringe e esôfago superior. Nesses casos também pode haver acometimento diafragmático, o que pode levar à necessidade de ventilação mecânica. Alguns distúrbios cardíacos também podem ocorrer, como defeitos de condução atrioventricular, taquiarritmias, miocardite em pacientes com doença aguda e insuficiência cardíaca, comumente relacionada a hipertensão pelo uso crônico de corticoesteroides. Sintomas pulmonares também podem ocorrer devido à fraqueza de musculatura torácica ou doença pulmonar intersticial (DPI).

Calcificações cutâneas também podem ocorrer, em alguns casos extruindo pela pele e causando ulcerações, infecções e dor, especialmente em locais de compressão como nos cotovelos, nádegas e costas. Além disso, alguns sintomas gerais podem estar presentes quando há associação com outras doenças do tecido conectivo, como febre, artralguas, mal-estar, perda ponderal e fenômeno de Raynaud [1,13,15,42].

Além desses achados clínicos extramusculares, a dermatomiosite apresenta uma incidência aumentada de câncer em relação à população em geral. Esse risco tem sido descrito como maior em indivíduos com idade acima de 50 anos, sem diferenças entre os sexos. Os principais sítios de acometimento são pulmões, colo do útero e ovários, porém, podem ocorrer em diversos outros locais [1,13,42,43].

2.1.4 Diagnóstico

2.1.4.1 Critérios Diagnósticos

Os critérios diagnóstico da dermatomiosite foram definidos, juntamente com os de polimiosite, por uma série de estudos realizados por Bohan e Peter em 1975 e 1977 (Tabela 1). Embora esses critérios sejam imperfeitos, ainda são amplamente utilizados tanto para estudos quanto na prática clínica, e fornecem uma boa base para discussão dos achados clínicos típicos associado à miopatia autoimune [1,13,15].

Tabela 1 – Critérios Diagnósticos de Bohan e Peter

| | |
|---|--|
| 1 | Fraqueza muscular proximal simétrica |
| 2 | Elevação de enzimas musculares |
| 3 | Achados de ENMG ¹ |
| 4 | Achados de biópsia muscular característicos ² |
| 5 | Lesões cutâneas típicas de Dermatomiosite ³ |

¹Potenciais de unidades motoras pequenos, curtos e polifásicos; fibrilação; ondas positivas pontiagudas; descargas aberrantes repetitivas de alta frequência; e irritabilidade de inserção.

²Degeneração/regeneração, atrofia perifascicular, necrose, fagocitose, variação do tamanho da fibra, e infiltrado inflamatório mononuclear.

³Sinal de Gottron e Heliótopo.

Fonte: Rheumatic Disease Clinics Of North America (2011, p.143-158)

Dentre os pontos incluídos por Bohan e Peter nos critérios diagnósticos, encontram-se fraqueza muscular proximal, biópsia muscular, elevação de enzimas musculares séricas e ENMG, características. São necessárias alterações dos quatro critérios para o diagnóstico de polimiosite, enquanto a presença de três ou dois critérios é

necessária para o diagnóstico de polimiosite provável e possível, respectivamente. Enquanto isso, para definição diagnóstica de dermatomiosite são necessários a presença do rash característico da dermatomiosite, incluindo-se heliótopo, sinal de Gottron e "sinal em V", bem como de três ou quatro dos critérios acima. Quando o paciente apresentar o rash e mais dois critérios, define-se como provável dermatomiosite e, quando houver o rash e mais um critério, possível dermatomiosite [1,13,15].

2.1.4.2 Eletroneuromiografia

Nos pacientes tanto com polimiosite quanto com dermatomiosite, a ENMG dos músculos afetados evidencia tipicamente unidades motoras de curta duração, pequena amplitude e polifásicas. Esses achados podem ser encontrados também em outros processos miopáticos, incluindo no desuso muscular. Além disso, pacientes com miopatias autoimunes em atividade podem apresentar achados associados com miopatia irritável, como atividade espontânea (potenciais de fibrilação e ondas pontiagudas positivas), e/ou complexos de descargas repetitivas [1,13,15].

2.1.4.3 Biópsia Muscular

Em pacientes com suspeita de doença muscular autoimune, a biópsia muscular pode ser de grande auxílio tanto para determinar o diagnóstico, quanto para afastar outras condições que levem a miosite. É recomendada a realização da biópsia em um músculo que apresente fraqueza moderada, o que aumentaria as chances de encontrar informações. Devido à característica de acometimento simétrico, a localização do músculo pode ser melhor determinada pela realização de ENMG no lado contralateral, evitando assim a contaminação do sítio da biópsia pela agulha da ENMG. A biópsia aberta é preferível em comparação com a por agulha por fornecer uma amostra maior de material. Dentre os achados compatíveis com dermatomiosite descritos por Bohan e Peter incluem-se a presença de atrofia perifascicular, infartos musculares, e necrose capilar com deposição de complexos de ataque à membrana nas paredes dos vasos, sendo que a atrofia perifascicular eventualmente envolve fibras agrupadas ou dispersas dentro dos fascículos. Não é incomum encontrar áreas de perda miofibrilar que se apresentem como vacúolos na borda do fascículo. Também pode ser encontrada ao redor da periferia dos fascículos a presença de

fibras musculares necrosadas, ou numa distribuição em cunha, sugestiva de microinfartos. Fibras musculares em regeneração também são encontradas. O resultado da biópsia pode revelar infiltrados inflamatórios nos septos, ao redor dos vasos ou dentro dos fascículos, embora em algumas situações a inflamação possa não ser significativa. Quando a inflamação não é significativa, o diagnóstico depende da presença de atrofia perifascicular e da redução da densidade capilar [1,13,15].

2.1.4.4 Enzimas Musculares

Testes laboratoriais revelam uma elevação das enzimas musculares, tais como creatinaquinase (CK), aldolase, desidrogenase láctica (LDH), aspartato transaminase (AST) e/ou alanina transaminase (ALT), estão presentes em pelo menos 90% dos pacientes com miopatias autoimunes. Embora a elevação da CK seja considerada o marcador mais sensível e específico de dano muscular, pacientes com miopatias autoimunes podem se apresentar com elevação da aldolase sem aumento da CK associado, por isso a dosagem sérica dessa enzima também é de grande importância. Uma elevação da CK acima de 100 vezes o limite superior da referência é raro em miosites e requer a avaliação de possíveis diagnósticos alternativos. Nos pacientes com miopatias autoimunes, identificar se a causa das elevações das transaminases é resultado de doenças musculares ou do fígado pode ser desafiador, especialmente naqueles pacientes em terapia com medicações potencialmente hepatotóxicas, tais como metotrexate ou azatioprina. Por isso, a dosagem de gamaglutamil transferase (GGT) é de grande utilidade, já que esta trata-se de uma enzima hepática que não é liberada por agressão muscular e, quando elevada, pode sugerir a possibilidade de alguma doença hepática concomitante [1,13,15].

2.1.4.5 Autoanticorpos

Desde os critérios diagnósticos desenvolvidos por Bohan e Peter, ficou evidente a presença de autoanticorpos nas miopatias autoimunes. Alguns dos anticorpos presentes nessas miopatias não são necessariamente exclusivos, como por exemplo anti-Ro e anti-La, podendo ser encontrados também em outras doenças do tecido conjuntivo. Em contraste, cada anticorpo específico de miosite (MSA), se associa a um único fenótipo clínico. Novos autoanticorpos são identificados continuamente e em torno de 60-80% dos portadores de miopatias autoimunes

aparentemente apresenta pelo menos um MSA. Alguns autoanticorpos anti-sintetase, como o anti-Jo-1, foram os primeiros descritos nessas doenças e são os tipos mais comuns de MSA, podendo ser encontrados em torno de 25-30% dos pacientes com dermatomiosite ou polimiosite. Esse autoanticorpo também é importante por ser o marcador preditivo mais forte de DPI, sendo a prevalência dessa doença nos pacientes com anti-Jo-1 positivo maior do que 70%. Outros autoanticorpos incluídos na categoria dos anti-sintetase, podem se apresentar em menor frequência, como o anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Zo, com prevalência entre 1-5% na dermatomiosite e na polimiosite [1,13,14,15,42].

Dentre os autoanticorpos específicos da dermatomiosite, merece destaque o anti-Mi-2, que é quase exclusivo desta doença e pode estar presente em aproximadamente 20% dos pacientes. Quando positivo, esse autoanticorpo gera um fenótipo específico de acometimento, apresentando lesões de pele moderadas a severas, porém que apresentam melhor resposta a corticoterapia e menor risco de malignização em comparação aos pacientes anti-Mi-2 negativos. Outro autoanticorpo específico, o anti-p155/140, estão associados a um maior risco de desenvolvimento de câncer, em comparação com os pacientes que não o apresentam, podendo atingir um percentual de 71% de prevalência de malignidades quando positivo, contra 11% quando negativo. O anti-Mj é mais um autoanticorpo específico, porém sendo positivo apenas em pacientes jovens, ou seja, que apresentavam dermatomiosite juvenil. Além desses, o anti-MDA5, associado a DPI rapidamente progressiva e em pacientes com dermatomiosite amiopática, e o anti-SUMO-1, relacionado ao desenvolvimento de lesões cutâneas que precedem o envolvimento muscular e também associado a DPI, são outros exemplos de autoanticorpos específicos da dermatomiosite [1,13,14,15,42].

2.1.5 Tratamento

O tratamento da dermatomiosite envolve medidas gerais e específicas para controlar tanto as manifestações musculares quanto as dermatológicas. Além disso, alguns pacientes necessitam de tratamento para outras manifestações sistêmicas ou complicações [1,19].

Dentro das medidas gerais os exercícios de reabilitação são de grande importância para os pacientes, sejam eles adultos ou crianças, com o propósito de manter a

força muscular mesmo em períodos de atividade da doença, bem como o uso de protetores solares. Nos casos de paciente que apresentam disfagia e/ou refluxo gastroesofágico, elevação da cabeceira da cama e evitar alimentar-se pouco antes de dormir são benéficos. Essas manobras simples são capazes de prevenir ocorrência de pneumonia broncoaspirativa [1,19].

Os corticosteroides são o tratamento padrão para miosites inflamatórias idiopáticas, e há um consenso entre os médicos de que eles melhoram consideravelmente o quadro clínico na grande maioria dos pacientes. Alguns esquemas foram propostos, porém o mais indicado seria a terapia oral com altas doses de prednisolona (60 mg/dia) inicialmente, com redução progressiva da dose diária ou tomada em dias alternados. Porém, essa terapia prolongada já mostrou algumas desvantagens, como os efeitos colaterais e, em alguns casos, ineficácia terapêutica. Além disso, a pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa tem sido preconizada para o tratamento em casos refratários [1,19].

Devido aos efeitos adversos da corticoterapia prolongada, o objetivo do tratamento, que é manter a doença sem atividade, deve ser a utilização de imunossupressores, que são drogas poupadoras de corticoide, sendo considerados de primeira linha no envolvimento muscular o metotrexato, a azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e micofenolato mofetil [1,19].

O metotrexato foi usado na dermatomiosite refratária pela primeira vez em 1968, sendo constatada sua eficácia posteriormente por alguns relatos de caso. Apesar de estar associado a efeitos colaterais, o que faz necessário acompanhamento com exames laboratoriais, se mostrou eficaz na supressão de inflamação e melhora da função, com uma boa taxa de risco benefício, apresentando melhora clínica significativa da doença, bem como a redução da dose de corticoesteroides. Essa droga mostrou boa resposta no controle das manifestações dermatológicas da doença, além de redução dos níveis de CK [1,19].

A azatioprina é utilizado comumente como agente poupador de corticosteroides em doenças inflamatórias crônicas, tendo sido recomendada por alguns como imunossupressor de preferência na polimiosite e na dermatomiosite. Alguns estudos mostraram que sua associação com o metotrexato pode ser mais eficaz, porém o tratamento com metotrexato intravenoso isolado aparenta ser superior ao com

azatioprina associada à corticoterapia em alguns casos de pacientes que não obtiveram boa resposta a um curso adequado inicial de prednisolona [1,19].

A ciclosporina é um imunossupressor de células T que tem sido usado extensivamente na prevenção e tratamento de rejeição de transplantes, mostrou, assim como o metotrexato, ser eficaz na dermatomiosite e na polimiosite. Essa eficácia foi maior principalmente em casos de pacientes com falha na terapia combinada com corticosteroides e outros imunossupressores [1,19].

O papel da ciclofosfamida nas miosites inflamatórias é controverso, existindo relatos de sucesso no tratamento e de fracasso em estudos abertos. Por se tratar de uma droga tóxica e predispor os pacientes a malignidades após tratamento a longo prazo, seu uso deve ser restrito a pacientes que são refratários aos corticosteroides e outros imunossupressores [1,19].

Além da utilização dos imunossupressores, alguns estudos mostraram bons resultados com terapia com imunoglobulinas e também com plasmaferese, utilizada para remover autoanticorpos circulantes e complexos autoimunes. Essas terapias se mostraram promissoras, porém são necessários maiores estudos para sua comprovar sua eficácia [1,19].

Outra droga que vem sendo amplamente utilizada no tratamento das miosites inflamatórias é o rituximab, um anticorpo quimérico monoclonal contra o CD20 em linfócitos B. Ele pode agir suprimindo a apresentação antigênica ou a função coestimuladora dos linfócitos B com um efeito inibitório nas células T, porém o papel exato das células CD20 positivas na patogênese ainda permanece incerto. Um estudo recente [17] mostrou que a terapia com o rituximab normalizou a atividade da doença, evidenciado pelos níveis de CK e LDH, além de melhorar a força muscular em mais de 20% nos pacientes tratados a longo prazo. Outro benefício mostrado pelo seu uso foi a redução na dose de corticosteroides [16,17,18].

2.2 LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA

2.2.1 Conceito

A LEMP é uma doença oportunista que acomete indivíduos com o sistema imunológico comprometido, como em pacientes com AIDS, portadores de doenças

hematológicas malignas, doenças reumatológicas autoimunes ou em pacientes submetidos a transplantes. Essa é uma doença desmielinizante do SNC, caracterizada por lesões difusas nessa topografia, que ocorrem pela reativação do JCV, um Polyomavírus do grupo Papovavírus humano. A LEMP tem sido, nos últimos anos, relatada em pacientes imunocompetentes que estejam recebendo terapia imunológica com anticorpos monoclonais (natalizumab, rituximab) e outros imunossupressores, incluindo prednisona, ciclofosfamida, metotrexate e ciclosporina [10,20].

2.2.2 Manifestações Clínicas

A apresentação clássica desta infecção tem início normalmente insidioso com multiplicidade de sintomas que incluem déficits motores, alterações da consciência, ataxia de marcha e sintomas visuais. As apresentações atípicas, geralmente relatadas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) após a introdução da terapia antirretroviral (TARV) combinada, incluem síndrome cerebelar pura, o que reflete uma infecção produtiva de neurônios de células granulares, meningite, meningoencefalite, ataxia progressiva mioclônica e perda de massa muscular associada a sinais extrapiramidais [10,20,23].

2.2.3 Diagnóstico

A tríade histopatológica clássica é composta por: desmielinização, oligodendrócitos de núcleos alargados, e astrócitos bizarros. Macrófagos espumosos podem ser encontrados avançando as bordas das lesões, ativamente envolvidos na remoção dos produtos de degradação da mielina. A inflamação é normalmente mínima ou ausente, porém, observada particularmente em indivíduos com LEMP associada ao uso de imunossupressor e vem aumentando em HIV positivos [25]. A ressonância magnética convencional é o exame mais sensível, evidenciando um extenso envolvimento da substância branca, com lesões simétricas ou assimétricas multifocais bilaterais que aparecem hiperintensas em sequências T2 e FLAIR e hipointensas em sequência T1. O processo patogênico começa a partir da substância branca subcortical e evolui para a região periventricular profunda, envolvendo também tálamo e gânglios basais, com coalescência de lesões na fase de meio-final. Lobos parieto-occipitais são preferencialmente envolvidos. A substância branca infratentorial é frequentemente afetada, com lesões localizadas

em pedúnculos cerebelares médios e regiões adjacentes, por exemplo, ponte e meados de cerebelo. Como a inflamação é incomum, edema e realce de contraste são achados atípicos [22,25].

Os critérios diagnósticos recentemente propostos requerem a detecção do vírus no LCR por reação em cadeia da polimerase (PCR). A sensibilidade desta técnica de laboratório era 72-92% na era antes da terapia antirretroviral combinada, com uma especificidade de 92-100%, mas esta caiu acentuadamente após a introdução de drogas antirretrovirais. É importante, por conseguinte, destacar que, mesmo quando o JCV é indetectável no LCR, o diagnóstico da LEMP não deve ser excluído em casos com clínica e achados de imagem fortemente compatíveis com a doença, e a punção lombar deve ser repetida ao longo do tempo e biópsia cerebral deve ser levada em consideração (Tabela 2) [22,25].

Tabela 2 - Estabelecendo diagnóstico de LEMP com dados clínicos, radiológicos e laboratoriais

| Diagnóstico de LEMP | Manifestações clínicas | Achados de imagem | JCV no LCR* |
|---------------------|------------------------|-------------------|-------------|
| Definitivo | + | + | + |
| Provável | + | - | + |
| | - | + | + |
| Possível | + | + | -/NR |
| | - | - | + |
| Descartado | - | - | - |
| | + | - | - |
| | - | + | - |

*Técnica de PCR; NR= não realizado ou resultado inconclusivo; + = positivo; - = negativo.

Fonte: American Academy Of Neurology (2013, p. 1430-1438)

A realização de PCR do tecido cerebral tem sido empregada para estabelecer o diagnóstico (Tabela 3). Entretanto, a utilização desta técnica para demonstrar isoladamente o vírus nos tecidos permanece com caráter de investigação e deve ser visto cautelosamente.

Técnicas de microscopia óptica e imunohistoquímica isoladamente podem ser insuficientes para estabelecer a etiologia, por isso, o PCR da amostra aumenta a chance de diagnóstico quando os tecidos obtidos por biópsia esterotáxica não são viáveis. O diagnóstico histológico requer uma biópsia cerebral, o que não pode ser feito sem potenciais erros de amostra ou complicações [25].

Tabela 3 - Estabelecendo diagnóstico de LEMP com achados histopatológicos

| Diagnóstico de LEMP | Tríade Histopatológica Clássica ¹ | Imunohistoquímica ou microscopia eletrônica | PCR para JCV em tecido cerebral |
|-----------------------|--|---|---------------------------------|
| Definitivo | + | + | + |
| | + | -/NR | + |
| | + | + | -/NR |
| Provável ² | + | - | -/NR |
| Possível | - | + | -/NR |
| Descartado | - | - | -/NR |

NR = não realizado; + = positivo; - = negativo. ¹Tríade histopatológica clássica: desmielinização, oligodendrócitos de núcleos alargados, e astrócitos bizarros.

²A presença de achados clínicos e radiológicos que dão suporte ao diagnóstico, não resultante da possível presença de outra doença, aumenta a chance de definição de LEMP.

Fonte: American Academy Of Neurology (2013, p. 1430-1438)

Contudo, há duas formas de se estabelecer o diagnóstico de LEMP: nominalmente, estabelecendo o diagnóstico através da biópsia, ou, mais comumente, através dos critérios clínicos e radiológicos, associado ao achado do JCV no LCR [25].

2.2.4 Tratamento

Atualmente não há nenhum agente específico contra o JCV, porém, algumas medicações antivirais têm sido estudadas para o tratamento da LEMP, a maioria através de estudos retrospectivos de séries de casos. O cidofovir, a citarabina, a mirtazapina e a mefloquina são alguns dos exemplos de drogas estudadas, porém sem grande benefício no aumento da sobrevida desses pacientes. Em pacientes HIV negativos o objetivo é a redução, se possível, das medicações imunossupressoras, permitindo que o sistema imune combata a infecção [12].

2.2.5 Prognóstico

O curso da doença é geralmente progressivo e muitas vezes fatal. A sobrevida média dos pacientes sem infecção pelo HIV é de apenas três meses [27]. Antes da terapia antirretroviral eficaz, apenas 10% dos pacientes com infecção pelo HIV e LEMP sobreviveu mais de um ano [28]. Com TARV, a taxa de sobrevida de um ano aumentou para $\geq 50\%$ [29,40,41]. Apesar da sobrevida mais longa na era TARV, a remielinização não ocorre em áreas afetadas do cérebro, e 55 a 80% dos sobreviventes de LEMP ficam com sequelas neurológicas graves [29]. Em pacientes com esclerose múltipla que desenvolvem LEMP associados a imunomodulador, a evidência disponível sugere que a sobrevida é $\geq 80\%$ em um ano após o diagnóstico

LEMP, mas a maioria dos sobreviventes têm incapacidade moderada a grave [26, 39].

Em um relato de caso, homem de 50 anos, portador de leucemia linfocítica crônica, foi tratado com fludarabina, ciclofosfamida e rituximab. Após 8 meses da última dose de rituximab, apresentou quadro clínico, achados de imagem e biopsia cerebral compatíveis com o diagnóstico de LEMP. A terapêutica foi realizada com mefloquina e dexametasona por 6 meses, e após um ano ocorreu resolução quase completa das lesões na RNM, o paciente continua vivo, atingiu um quadro clínico estável, porém, com sequelas neurológicas. Até o relato, foram 38 meses de sobrevida após o diagnóstico de LEMP, a maior publicada até então [38].

Os avanços no conhecimento da resposta imune contra o JCV, técnicas de amplificação de ácidos nucleicos e de neuroimagem compõem ferramentas importantes que podem prever a evolução da doença. Níveis de JCV no LCR podem ser marcadores prognósticos, quanto maior a carga viral, menor será o tempo de sobrevida. Também é descrito que a detecção de uma resposta imune específica para o JCV no sangue e LCR está associada a um resultado favorável [30-36].

A presença de realce de contraste na RNM em lesões LEMP, embora atípico, é sugestivo de desenvolvimento de uma resposta inflamatória contra o JCV com ruptura da barreira hematoencefálica, sustentando a hipótese de um melhor prognóstico [37].

3 METODOLOGIA

3.1 LOCAL DE INVESTIGAÇÃO

Este estudo foi elaborado com participação do seguinte hospital: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, localizado na Rua Dr. João dos Santos Neves, 143, Vila Rubim, Vitória, ES.

3.2 PERÍODO DE INVESTIGAÇÃO

Foi realizado no período do mês de abril de 2016. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) no dia 31 de março de 2016, tendo sido aprovado em 12 de abril de 2016, recebendo parecer consubstanciado de número: 1.489.669 (ANEXO A).

3.3 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foi avaliado neste estudo um único paciente portador de Dermatomiosite atendido no ambulatório de Reumatologia e na Enfermaria São José do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória para tratamento da doença e suas complicações. Por se tratar de um relato de caso, não há critérios de inclusão ou exclusão.

3.4 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS

Para revisão bibliográfica foi realizada busca de artigos de revisão, artigos originais, metanálises e outros relatos de caso entre os anos de 1977 e 2015, escritos na língua inglesa. A pesquisa foi realizada entre os meses de janeiro e abril de 2016, nos sítios do PUBMED e PORTAL CAPES. Os artigos foram obtidos nas bases de dados: LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, MEDLINE - Literatura Internacional em Ciências da Saúde e SciELO - Scientific Electronic Library Online. Os descritores utilizados foram: "Dermatomyositis", "Myositis", "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy", "Rituximab". Foram descartados, após a leitura, os artigos que não abordavam a área de interesse desse relato. Foram, ainda, incluídos artigos mais antigos referenciados nos artigos selecionados inicialmente.

A pesquisa documental foi realizada para coletar dados sobre as comorbidades, sua apresentação clínica, esquema de tratamento utilizado e intercorrências. No

presente estudo, esta análise documental foi realizada por meio de consulta ao prontuário do paciente.

3.5 NORMAS DE BIOSSEGURANÇA

Foram obedecidas as normas de biossegurança preconizadas pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, tais como o uso de jalecos, luvas, e demais equipamentos de proteção individuais quando necessários para procedimentos nos setores intra-hospitalares.

4 RELATO DE CASO

Paciente sexo masculino, 52 anos, maçariqueiro, casado, pardo, natural e residente da zona rural de Barra de São Francisco, sem comorbidades prévias, foi admitido em setembro de 2008 na Enfermaria São José do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória com queixa de febre não aferida, artralgia, perda de peso não quantificada, mialgia, fraqueza muscular proximal em membros inferiores bilateralmente, disfagia alta e cervicalgia iniciada dois meses antes da internação. Negava medicações de uso domiciliar. Apresentava, ainda, CK elevada, de 6.746 U/L, dosada no dia 07/09/2008. Recebeu, portanto, diagnóstico de Polimiosite, foi então iniciada terapia com prednisona 50 mg/dia. Após a introdução do medicamento, paciente evoluiu com melhora do quadro algico e da fraqueza muscular. Ainda nessa internação, foram realizadas biópsias muscular e pulmonar. O histopatológico de tecido muscular esquelético mostrou infiltrado linfomononuclear e edema permeando as fibras, sugerindo inflamação crônica inespecífica do tecido muscular. Recebeu alta após 45 dias de internação com encaminhamento para o ambulatório de Clínica Médica do mesmo hospital, a fim de fazer o acompanhamento da doença, com a orientação de reduzir lentamente a dose da prednisona para 40 mg/dia até a consulta médica.

Foi ao ambulatório, no dia 23/10/2008 fazendo uso de prednisona 40 mg/dia, como orientado na alta, e com relato de melhora da fraqueza muscular e da artralgia em mãos, bem como ausência de episódios febris desde a alta. Relatou, ainda, uso de aciclovir tópico por sete dias para tratamento de herpes labial. Não apresentou alterações ao exame físico. Aos exames laboratoriais trazidos, encontravam-se os seguintes achados: CK 857 U/L; FAN negativo; VDRL não reagente; HBsAg não reagente; anti-HBc reagente; anti-HBs reagente; anti-HCV não reagente; C3 e C4 em níveis abaixo da normalidade; Ferritina com valores acima do limite superior da normalidade; TSH 0,97 mUI/L; T4 Livre: 4,55 ng/dL; PSA 0,07 ng/mL; BAAR negativo; EAS e Líquor sem alterações dignas de nota; Urocultura negativa. Os exames de imagem apresentavam: Ecocardiograma evidenciando prolapso mitral grau leve; TC de abdome total sem alterações; TC de tórax mostrando pequeno nódulo pulmonar calcificado de aspecto residual no lobo superior do pulmão direito, pequenos nódulos de baixa densidade e de situação centro-lobular, comprometendo metade superior de ambos os pulmões, discretas opacidade em vidro fosco

localizadas na periferia dos terços médio e inferior de ambos os pulmões, espessamento parietal de brônquios e septos interlobares na periferia dos terços médio e inferior de ambos os pulmões e linfonomegalia mediastinal. Foi proposta no laudo tomográfico a investigação de DPI. Também foram realizadas: Broncoscopia, que se mostrou negativa para células neoplásicas; e Biópsia Pulmonar por via endoscópica, que apresentou: espessamentos de septos bronco-alveolares com áreas focais de processo inflamatório crônico inespecífico. Os achados da biópsia sugeriam pneumonia intersticial com sinais de fibrose, sem elementos suficientes para confirmar alguma doença inflamatória específica. Foi proposta uma redução da prednisona para 30 mg/dia devido à melhora clínica e laboratorial da miopatia inflamatória.

O paciente retornou ao ambulatório no dia 21/01/2009, em uso de 20 mg/dia de prednisona e queixando-se de retorno da fraqueza muscular e da artralgia em mãos, agora associada a derrame articular. Além da queixa, o paciente apresentava, aos exames de controle da miosite inflamatória: CK 1.440 U/L, Proteína C Reativa 12 mg/dL e VHS 64 mm/h, sugerindo doença em atividade. Foi adotado, como conduta, aumento das doses de corticosteroides.

Paciente retornou quatro vezes ao ambulatório para ajuste da dosagem da prednisona com o intuito de manter a doença em remissão. Foi averiguado clínica e laboratorialmente que isso não ocorria quando a dose de prednisona era menor que 60 mg/dia, pois as queixas de fraqueza e artralgia retornavam e os marcadores das miopatias aumentavam. Durante esse período, os maiores valores dos exames de controle da miosite foram: CK 2.172 U/L (19/02/2008), Proteína C Reativa 30 mg/dL (10/06/2008), VHS 14 mm/h (10/06/2009). Diante desse impasse e da falta de perspectiva de diminuição da dosagem do corticoide, foi introduzido carbonato de cálcio 500 mg e vitamina D 400 UI como profilaxia para osteopenia. Além disso, foi encaminhado ao ambulatório de Reumatologia para que fosse introduzido um imunossupressor poupador de corticóide.

Em sua primeira consulta no serviço de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, no dia 04/08/2009, paciente fazia uso de prednisona 40 mg/dia, carbonato de cálcio 500 mg, vitamina D 400 UI e omeprazol 20 mg. Mantinha queixa de fraqueza muscular proximal com dificuldade de pentear o cabelo

e se levantar sem o apoio das mãos, disfagia alta e dor em membros superiores e inferiores. Ao exame físico, apresentava força muscular 3+/5 (três cruces em cinco cruces), proximal, com predominância em membros inferiores bilateralmente e com demais sistemas sem alterações. Foi introduzido metotrexate 20 mg/semana, inicialmente proposto devido a artrite prévia. Além desse medicamento, foi iniciado ácido fólico 5 mg uma vez por semana e mantido prednisona 40 mg/dia. Além disso, foi encaminhado ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, onde foi feita a dosagem do anticorpo anti-Jo1 que se mostrou positivo.

Após introdução do metotrexate no tratamento, o paciente começou a apresentar melhora nos marcadores de atividade da doença. Os exames coletados antes da segunda consulta com a reumatologia, no dia 13/08/2009, apresentaram os seguintes resultados: CK 125U/L; Proteína C Reativa 20 mg/dL; VHS 30 mm/h. Apesar da importante melhora dos marcadores laboratoriais, o paciente mantinha queixa de fraqueza muscular proximal leve em ambos os membros inferiores. Esse quadro apenas entrava em completa remissão com doses mais elevadas de corticoides. Devido a corticodependência mesmo com uso de metotrexate, foi solicitada a associação da azatioprina ao esquema já em vigor, no intuito de reduzir a dose de prednisona usada pelo paciente. Por dificuldade de liberação do medicamento pelo Governo do Estado do Espírito Santo, o paciente manteve o tratamento apenas com o metotrexate e prednisona.

Em setembro de 2009, o paciente iniciou quadro de queda do estado geral e dispneia em repouso. Ao exame físico, apresentava murmúrio vesicular reduzido em bases pulmonares bilateralmente. A radiografia de tórax demonstrava condensações e derrame pleural. Paciente foi, então, internado para tratamento de pneumonia complicada com derrame pleural. O tratamento foi realizado com piperacilina 12 mg/dia em associação com tazobactam 1,5 mg/dia por 14 dias, evoluindo com melhora clínica.

Em outubro de 2009, paciente mantinha dispneia aos esforços e crepitações pulmonares em bases bilateralmente e radiografia de tórax que evidenciava infiltrado intersticial em bases de ambos os pulmões associado à condensação em melhora à direita. Diante desses achados, foi questionado um quadro de pneumonia em fase de convalescência e DPI, uma vez que era sabido que o paciente apresentava anti-

Jo 1 positivo. Para fazer a diferenciação dos dois quadros, foi solicitado nova TC de tórax e espirometria. A TC apresentou: pulmões pouco expandidos, opacidades mal definidas em campos pulmonares inferiores à direita, do tipo vidro fosco. Esse padrão tomográfico sugeria DPI e corroborava a suspeita aventada pela TC de tórax realizada no ano anterior. Além disso, a espirometria apresentou um distúrbio ventilatório restritivo leve. Concluiu-se, portanto, que provavelmente se tratava de um quadro de DPI e condensação por sequela de pneumonia prévia. Foi proposto iniciar pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por três dias mensalmente, e reavaliar a condensação com TC de tórax em 3 meses.

Em janeiro de 2010, paciente repetiu a TC de tórax que evidenciou novo nódulo pulmonar solitário de 2,9 cm de diâmetro em base direita. Esse achado levou a suspeita de tuberculose pulmonar ou carcinoma broncogênico, uma vez que as miosites inflamatórias apresentam correlação importante com doenças neoplásicas. Paciente foi, novamente, encaminhado ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes para fazer investigação dessas hipóteses e realizar biópsia do nódulo. Nessa internação, foi realizado, teste de escarro com pesquisa de BAAR em amostras, havendo positividade em dois desses testes; e broncoscopia que se mostrou negativa para malignidade, porém com lavado broncoalveolar positivo para bacilos de Koch. Diante desses achados, foi iniciada a terapia tuberculostática, com esquema clássico (rifampicina, isoniasida, pirazinamida e etambutol). Frente à impossibilidade de se fazer a biópsia do nódulo pulmonar por broncoscopia, foi proposto a realização de biópsia através de cirurgia aberta.

No dia 13/08/2010, após término do tratamento da tuberculose, foi realizada a biópsia do nódulo pulmonar via toracotomia, o histopatológico do tecido, no entanto, mostrou-se negativo para malignidade. Devido à manutenção de crepitação em base pulmonar direita e de quadro febril, sem evidências, de infecção, foi proposto pulsoterapia mensal com ciclofosfamida na dosagem de 1 g. Essa medida foi tomada pois esses sintomas denotavam atividade inflamatória, tanto da DPI, quanto da própria miosite. Foram realizados dois pulsos de ciclofosfamida, sendo o primeiro no dia 26/08/2010 e o segundo um mês depois. Depois da introdução dessa medicação, o paciente manteve-se afebril, sem alteração no exame físico do aparelho respiratório, com melhora dos marcadores laboratoriais e dos sintomas musculares. Aos exames do dia 30/11/2010 encontravam-se: CK 69 U/L, Proteína C

Reativa 24 mg/dL, VHS 35 mm/h. Devido a melhor resposta da miosite e da DPI ao tratamento imunossupressor vigente, foi trocado a ciclofosfamida pela azatioprina, que foi disponibilizada pelo Governo do Estado do Espírito Santo em janeiro de 2011, na dose de 150 mg/dia divididos em três tomadas diárias.

Mesmo com essa melhora inicial após os pulsos de ciclofosfamida e uso de azatioprina, nos meses seguintes o paciente voltou a apresentar a fraqueza muscular proximal e piora dos exames laboratoriais de controle da miosite inflamatória. Perante a dificuldade de manter o paciente em remissão com prednisona 40 mg/dia, metotrexate 25 mg/semana, azatioprina 150 mg/dia, pulsos mensais de metilprednisolona 1g e de dois pulsos de ciclofosfamida 1g, foi considerado como doença refratária e proposto associar pulsoterapia semestral com anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) e manter a imunossupressão entre infusões de rituximab apenas com prednisona 40 mg/dia e azatioprina 150 mg/dia.

A primeira dose do rituximab foi realizada somente em julho de 2011, na dose de 2 g endovenoso fracionados em duas infusões com intervalo de 15 dias entre elas. Logo após estas doses, o paciente apresentou melhora importante das queixas prévias e dos marcadores laboratoriais de atividade de doença. O exame realizado no dia 14/10/2011, apresentou: CK 140 U/L, Proteína C Reativa 4 mg/dL, VHS 10 mm/h.

Em agosto de 2011, paciente inicia quadro de rash cutâneo papular em face, colo, abdome, membros superiores e dorso. Esse exantema era caracteristicamente pruriginoso e sem relação com o uso de medicações. Paciente foi, então, encaminhado ao Dermatologista para definição do diagnóstico como dermatomiosite, e não mais apenas polimiosite.

Paciente apresentou dois quadros de pneumonia comunitária no ano de 2012, diagnosticada por febre, dispneia, tosse produtiva e radiografia de tórax evidenciando consolidações pulmonares. O primeiro episódio foi em fevereiro, sendo necessário terapia com antibióticos e broncodilatadores. Essa infecção atrasou a realização da segunda dose de rituximab que só pode ser administrada um ano e dois meses após a primeira, em setembro de 2012. Porém, dois meses após a realização desse medicamento, em novembro, o paciente apresentou novo quadro de pneumonia. Dessa vez, a doença foi refratária ao tratamento ambulatorial

e o paciente foi novamente internado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, na enfermaria São José para tratamento com azitromicina e cefepime. Após melhora do quadro infeccioso, um novo ciclo de rituximab foi programado, a ser administrado em seis meses, a ser realizada em março de 2013.

Em dezembro de 2012, paciente relatou turvação visual à direita. Estava em acompanhamento com oftalmologista, que o diagnosticou como portador de toxoplasmose ocular em olho direito. Paciente evoluiu com amaurose unilateral à direita devido a essa enfermidade.

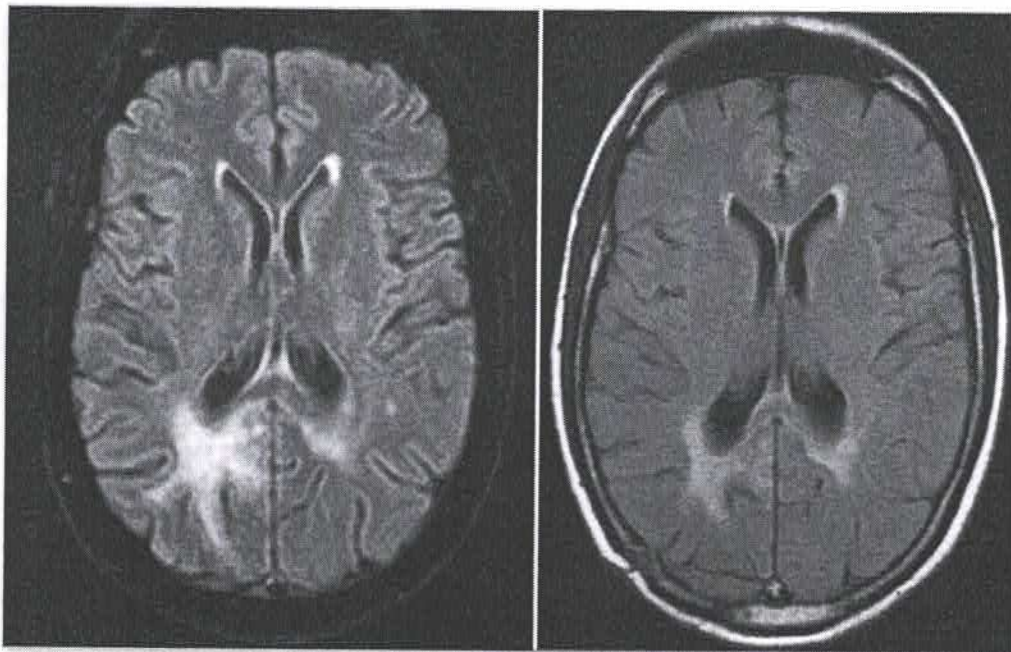
A terceira dose do rituximab foi aplicada, apenas, em maio de 2013, devido a atraso na entrega do medicamento. Após essa dose, os marcadores de atividade da miosite novamente mostram queda: CK 47 U/L, Proteína C Reativa 40,6 mg/dL, VHS 62 mm/h. Apesar da melhora laboratorial rápida, paciente manteve fraqueza muscular proximal com melhora lenta, porém progressiva, não necessitando do ajuste das doses de azatioprina e do corticoide. A próxima dose de rituximab foi programada para ser administrada em novembro de 2013.

Em março de 2014, paciente procurou o ambulatório de reumatologia com queixas neurológicas caracterizadas por cefaleia holocraniana de moderada intensidade, latejante, associado à turvação visual bilateral, esquecimento e dificuldade de realizar atividades básicas de vida diária de forma independente. Paciente foi encaminhado ao oftalmologista e solicitado TC de crânio de urgência. O oftalmologista diagnosticou lesão compatível com toxoplasmose ocular em olho esquerdo e herpes zooster evoluindo com necrose retiniana à esquerda, causando, como sequela, amaurose à esquerda. A TC de crânio demonstrou: hipodensidades mal delimitadas, subcorticais parieto-occipitais à direita com duvidosas áreas de realce giriforme em associação, inespecífico, podendo representar processo inflamatório/infeccioso. Foram interrogadas doenças desmielinizante, ou outras doenças neurológicas como herpes de SNC, glioma, linfoma de SNC, neurotoxoplasmose.

Como continuação da investigação, foi solicitado RNM de crânio (Figura 1) e biópsia da lesão cerebral vista à TC. O laudo da RNM apresentava: lesões multifocais de aspecto infiltrativo com quebra de barreira hematoencefalica que acometem

predominantemente o esplênio do corpo caloso e o lobo parietal direito, apresentam acentuada redução da impregnação pelo contraste endovenoso, das duas dimensões e do seu novo número (em relação aos focos esparsos na corticalidade dos hemisférios cerebrais), possivelmente por resposta ao tratamento instituído. Enquanto o histopatológico do tecido cerebral mostrou: estereotaxica com glicose reativa e alguns corpos psamomatosos. O resultado imunohistoquímico do material apresentou-se positivo para mutação R123H, o que favoreceria o diagnóstico de glioma. O serviço de oncologia foi acionado devido ao sabido riscos de cânceres em pacientes com dermatomiosite, e descartaram a possibilidade de neoplasia de SNC segundo os achados tomográficos e de RNM.

Figura 1 – RNM de Crânio em FLAIR



RNM de Crânio em FLAIR do paciente nos períodos de Março/2014 (à esquerda) e Agosto/2014 (à direita), demonstrando regressão parcial da área de desmielinização.

Após a realização da biópsia cerebral, paciente apresentou episódio de convulsão tônico-clônica. Iniciou tratamento com fenitoína de maio/2015 a dezembro/2015. Tentado a interrupção dessa medicação, sem sucesso, pois o paciente tornou a apresentar novos episódios convulsivos, necessitando da reintrodução dessa medicação.

Novas RNM de crânio foram realizadas com intervalos de um e cinco meses, ambos apresentando os mesmos achados, porém com melhora progressiva e lenta das lesões pré-existentes. Associado a melhora na RNM, houve melhora progressiva,

porém parcial, no quadro clínico de esquecimento e da dependência na realização das atividades básicas de vida diária. Não foi realizada nova biópsia cerebral para obtenção de melhor amostra tecidual e confirmação da hipótese de LEMP devido ao quadro epilético desenvolvido após última abordagem cirúrgica do encéfalo. Como havia a necessidade da realização da pesquisa do DNA do JCV por meio da PCR para a confirmação do diagnóstico de certeza de LEMP, foi tentado, sem sucesso, contato com o Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, referência nacional na realização desse exame, uma vez que este não é realizado no estado do Espírito Santo.

O paciente recebeu o diagnóstico de LEMP possível. Esse diagnóstico foi dado por uma somatória de dados: ausência de lesões e agentes específicos na biópsia cerebral bem como na análise do LCR, sendo afastado tuberculose de SNC, neurotoxoplasmose, infecções fúngicas do sistema nervoso, linfoma e outras neoplasias do SNC como causa da sintomatologia neurológica; lesões na RNM de crânio muito sugestivas de LEMP, segundo o serviço de radiologia e neurologia do hospital; melhora clínica e radiológica do paciente sem tratamento específico, apenas com redução das doses de corticoide e suspensão do anticorpo monoclonal; relatos prévios na literatura da associação de LEMP com o uso de rituximab.

5 DISCUSSÃO

O paciente do estudo relatado apresentava desde a primeira internação no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória uma história de fraqueza muscular proximal, caracteristicamente bilateral e de evolução insidiosa em um período de dois meses. Esse quadro muscular é muito sugestivo de doença inflamatória idiopática desse tecido. Esse diagnóstico foi considerado pela presença de CK elevada e sinais de miosite à biópsia muscular. Embora o exame histopatológico não tenha mostrado os achados típicos da doença, demonstrou um quadro inflamatório não especificado. Foi, portanto, dado o diagnóstico de polimiosite. Em 2011, no entanto, o paciente evoluiu com o surgimento de lesões cutâneas típicas, e o diagnóstico passou a ser de dermatomiosite.

Dado o diagnóstico, foi iniciada a terapia inicial mais adequada para o tratamento da doença vigente: medicamentos corticosteroides em doses elevadas [1,19]. Por necessitar de altas doses desse medicamento para manter o paciente em remissão da doença, foi iniciada terapia poupadora de corticoide, com imunomoduladores.[1,9,19]. Sabe-se que todos os casos que não controlam a doença com essas drogas ou que após um período de controle com essa medicação, voltam a apresentar reativação da doença, são classificados como casos refratários. O tratamento de casos refratários ainda não é muito bem estabelecido pela literatura médica, ficando restrito aos poucos estudos que demonstraram boa resposta clínica e laboratorial ao uso de drogas como micofenolato mometil e aos anticorpos monoclonais, em especial ao rituximab [16,17,18,46,47,48]. No entanto, não existem estudos suficientes para definir qual dessas terapias tem maior eficácia, ficando, portanto, a escolha e experiência do médico que irá manejar o caso.

É de extrema importância lembrar que a prevalência de DPI em portadores de miopatias inflamatórias é de aproximadamente 10%, tornando essa, uma doença muito associada às miopatias. Vale lembrar que, estudos prévios acharam uma prevalência de até 98% de DPI em pacientes que apresentam o anticorpo anti-Jo 1 positivo. Cabe, ainda, ressaltar que o paciente estudado apresentou, após investigação inicial, esse anticorpo positivo. Não devemos esquecer, que ao diagnóstico, em 2008, o paciente apresentava uma TC de tórax que visualizou

lesões em vidro fosco, sinalizando uma possível DPI, e que com a evolução da doença após aproximadamente 1 ano, essas mesmas lesões se mantinham, fortalecendo esse diagnóstico. Deve-se, ainda, levar em consideração que a musculatura torácica respiratória também está comprometida nesses pacientes, facilitando a agudização da inflamação pulmonar pela instalação de doenças infecciosas nesse sítio. Dentre as infecções pulmonares existentes em nosso meio, as mais prevalentes são a pneumonia comunitária e a tuberculose. Durante o acompanhamento o paciente apresentou alguns quadros de pneumonia, bem como um episódio de tuberculose.

Após o início do tratamento com Rituximab, o paciente começou a apresentar melhora clínica e laboratorial da dermatomiosite. No entanto, aproximadamente dez meses após a terceira dose do Rituximab, o paciente começou a apresentar queixas neurológicas diversas. Segundo a Academia Americana de Neurologia é necessária a realização da PCR do JCV para que seja dado o diagnóstico de certeza de LEMP. No entanto, frente a um paciente que apresente manifestações clínicas compatíveis com LEMP, associado a exames de imagem com achados típicos, desde que tenham sido descartadas outras doenças que possam justificar o quadro, pode-se dar um diagnóstico possível de LEMP [22,25]. Depois de afastados quadros infecciosos por biópsia cerebral e análise de LCR; realização de RNM que identificou aspecto característico de LEMP; e melhora clínica sem tratamento específico, foi dado diagnóstico possível de LEMP.

A LEMP é uma doença causada pela reativação do JCV e subsequente infecção do SNC levando a um quadro de desmielinização irreversível. A reativação desse vírus, no entanto, ainda não tem um mecanismo fisiopatológico preciso. Acredita-se que a transmissão do JCV ocorra por via respiratória, levando a uma infestação dos linfócitos B circulantes. Essas células, agora infectadas, disseminam a doença aos linfonodos, órgãos do sistema retículo endotelial e rins. Especula-se que a infecção do SNC seja limitada, inicialmente, pelos próprios linfócitos B por meio do bloqueio da transcrição do material genético do vírus. Estudos prévios mostraram que pacientes colonizados pelo JCV, porém não portadores de LEMP, não apresentam o vírus em biópsias cerebrais obtidas no post-mortem. A infecção do SNC ocorre por via hematogênica, após imunossupressão, em especial, pela diminuição da atividade

dos linfócitos B. Uma vez no SNC, o vírus infecta astrócitos e oligodendrócitos, que levam ao quadro de desmielinização. [44]

É importante salientar que o diagnóstico de LEMP é praticamente exclusivo de pacientes que apresentem algum grau de imunodepressão. É sabido que até 5% dos pacientes portadores da AIDS desenvolvem LEMP. Um ensaio clínico publicado em 2004 avaliou, no Hospital Central de Massachusetts, a prevalência das comorbidades que levaram ao desenvolvimento de LEMP e encontraram que: 79% dos casos de LEMP foram causados por AIDS; 13% por doenças hematológicas malignas; 5% por transplantes de órgãos; e apenas 1% por outras causas que levam a imunossupressão [45].

É importante lembrar que, cada vez mais casos de LEMP em pacientes não portadores de AIDS tem sido relatados na literatura médica nos últimos anos. Um dos motivos para isso acontecer é o desenvolvimento e maior disponibilidade de agentes imunossupressores ao tratamento de diversas condições de saúde.

O paciente relatado ficou seis anos recebendo terapia imunossupressora com a associação de corticosteroides a metotrexate, azatioprina e ciclofosfamida. Esse controle da imunidade do paciente por um longo período pode ter aumentado o risco desse paciente em reativar o JCV. Tal controle imunológico pode ter atingido seu pico máximo após o uso do anticorpo monoclonal, rituximab, tendo sido este, provavelmente, o gatilho para o desenvolvimento da LEMP.

Outro ponto a ser avaliado é a sobrevida dos indivíduos portadores de LEMP, que é em geral de três meses [27]. Esse dado se confunde com o estudo apresentado, uma vez que essa taxa de mortalidade é calculada no grupo portadores de LEMP mais prevalentes, ou seja, nos imunodebilitados pelo vírus HIV ou neoplasias malignas. No entanto, o caso relatado apresenta um paciente que foi imunossuprimido, justificando a ativação do JCV. Após a suspensão do Rituximab, possivelmente a imunidade voltou a ser eficaz o suficiente para manter o JCV em remissão. Por isso, a sobrevida do paciente em estudo não condiz com a sobrevida média de estudos anteriores.

Um fato que corrobora esse diagnóstico é um relato de caso prévio que demonstrou similaridades com o caso aqui apresentado: LEMP desenvolvida aproximadamente

oito meses após a última dose de Rituximab; e sobrevida longa com sequelas neurológicas presentes. [38].

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dermatomiosite, mesmo sendo a miopatia autoimune mais comum, apresenta baixa taxa de incidência na população e, como doença autoimune, tem como base do tratamento a utilização de drogas imunossupressoras. Nesse contexto, algumas doenças que não acometem a população imunocompetente passam a figurar dentre as complicações desse tratamento, sendo uma delas a LEMP, causada pela infecção pelo JCV.

Embora a terapia com o Rituximab tenha mostrado em alguns artigos o benefício nos casos de pacientes refratários a tratamentos com outros imunomoduladores, como o metotrexato e a azatioprina, e corticoterapia, como ocorreu com esse paciente, outros estudos mostraram a relação entre esse tratamento e o desenvolvimento de LEMP.

Além disso, analisando esse caso podemos perceber que ainda convivemos com muitas dificuldades técnicas para elucidação diagnóstica desses casos em nosso meio, uma vez que a biópsia cerebral do paciente não forneceu um bom material para análise histológica, além de não dispormos dos subsídios necessários para a realização da PCR do LCR, que seria o exame de maior sensibilidade nesse caso.

Portanto, mesmo com poucos casos descritos na literatura e sem as melhores condições para fazer o diagnóstico da infecção pelo JCV, é possível relacionar a imunossupressão causada pelo uso do rituximab ao desenvolvimento de LEMP nesse paciente, uma vez que ele apresentou características clínicas e achados de imagem compatíveis com a doença.

Apesar de apresentar um prognóstico favorável, o que, em tese, falaria contra esse diagnóstico, são descritos na literatura alguns casos com prognósticos semelhantes.

REFERÊNCIAS

1. DALAKAS, M. C.; HOHLFELD, R. Polymyositis and dermatomyositis. **Lancet** 2003; 362(9388):971.
2. PLOTZ, P. H. et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. **Ann Intern Med.** 1989; 111(2):143.
3. AMATO, A. A.; BAROHN, R. J. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. **Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2009; 80(10):1060.
4. BOHAN, A. et al. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis, *Medicine (Baltimore)*. 1977; 56(4):255.
5. CALLEN, J. P.; WORTMANN, R. L. Dermatomyositis. **Clin Dermatol.** 2006; 24(5):363.
6. DRAKE, L. A.; DINEHART, S. M.; FARMER, E. R.; GOLTZ, R. W.; GRAHAM, G. F. et al. Guidelines of care for dermatomyositis. **American Academy of Dermatology, J Am Acad Dermatol.** 1996; 34(5 Pt 1):824.
7. BUNCH, T. W.; WORTHINGTON, J. W.; COMBS, J. J.; ILSTRUP, D. M. et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. **Ann Intern Med** 1980; 92(3):365.
8. GIANNINI, M.; CALLEN, J. P. Treatment of dermatomyositis with methotrexate and prednisone. **Arch Dermatol.** 1979; 115(10):1251.
9. ODDIS, C. V.; REED, A. M.; AGGARWAL, R.; RIDER, L. G.; ASCHERMAN D. P. et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. **Arthritis Rheum.** 2013; 65(2):314.
10. BARTT, R. E. Multiple sclerosis, natalizumab therapy, and progressive multifocal leukoencephalopathy. **Curr Opin Neurol.** 2006 Aug. 19(4):341-9.
11. ESIRI, M. M.; KENNEDY, P. G. E. Viral diseases. **Greenfield's Neuropathology**, 6th Ed. Graham DI, Lantos PL (Eds.). Arnold, London, 1997. pp. 42-46.
12. TAN, Chen S.; KORALNIK, Igor J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.425-437, abr. 2010.

13. MAMMEN, Andrew L. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. **Nature Reviews Neurology**, [s.l.], v. 7, n. 6, p.343-354, jun. 2011.
14. VENALIS, P.; LUNDBERG, I. E. Immune mechanisms in polymyositis and dermatomyositis and potential targets for therapy. **Rheumatology**, [s.l.], v. 53, n. 3, p.397-405, 22 ago. 2013.
15. KHAN, Sabiha; CHRISTOPHER-STINE, Lisa. Polymyositis, Dermatomyositis, and Autoimmune Necrotizing Myopathy: Clinical Features. **Rheumatic Disease Clinics Of North America**, [s.l.], v. 37, n. 2, p.143-158, maio 2011.
16. UNGER, L. et al. Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population. **Rheumatology**, [s.l.], v. 53, n. 9, p.1630-1638, 4 abr. 2014.
17. MAHLER, E. A. M. et al. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. **Rheumatology**, [s.l.], v. 50, n. 12, p.2206-2213, 13 maio 2011.
18. MAJMUDAR, Shefali; HALL, Harald A.; ZIMMERMANN, Bernard. Treatment of Adult Inflammatory Myositis With Rituximab. **Jcr: Journal of Clinical Rheumatology**, [s.l.], v. 15, n. 7, p.338-340, out. 2009.
19. CHOY, E. H. S.; ISENBERG, D. A. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. **British Society For Rheumatology**. London, p. 7-13. Jul. 2002.
20. WEISSERT, Robert. Progressive multifocal leukoencephalopathy. **Journal Of Neuroimmunology**. p. 73-77. 2011.
21. WHITE, A. C. Jr. New developments in the management of neurocysticercosis. **J Infect Dis**; 199:1261-2. 2009.
22. TAVAZZI, E.; FERRANTE, P.; KHALILI, K. Progressive multifocal leukoencephalopathy: an unexpected complication of modern therapeutic monoclonal antibody therapies. **Clinical Microbiology And Infection**, [s.l.], v. 17, n. 12, p.1776-1780, dez. 2011.
23. MARIE, I. Progressive multifocal leukoencephalopathy in refractory polymyositis treated with rituximab. **European Journal Of Internal Medicine**. p. 13-14, dez. 2010.
24. MOLLOY, E. S. PML and rheumatology: The contribution of disease and drugs. **Cleveland Clinic Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 78, n. 2, p.28-32, 1 nov. 2011.

25. BERGER, Joseph R. et al. PML diagnostic criteria. **American Academy Of Neurology**. p. 1430-1438. 2013.
26. DAHLHAUS, S.; HOEPNER, R.; CHAN, A. et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2013; 84:1068.
27. KORALNIK, I. J. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? **Ann Neurol** 2006; 60:162.
28. BERGER, J. R.; PALL, L.; LANSKA, D.; WHITEMAN, M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. **J Neurovirol** 1998; 4:59.
29. ENGSIG, F. N.; HANSEN, A. B.; OMLAND, L. H. et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. **J Infect Dis** 2009; 199:77.
30. YIANNOUTSOS, C. T.; MAJOR, E. O.; CURFMAN, B. et al. Relation of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid to survival in acquired immunodeficiency syndrome patients with biopsy-proven progressive multifocal leukoencephalopathy. **Ann Neurol** 1999; 45:816.
31. BOSSOLASCO, S.; CALORI, G.; MORETTI, F. et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. **Clin Infect Dis** 2005; 40:738.
32. KORALNIK, I. J. Overview of the cellular immunity against JC virus in progressive multifocal leukoencephalopathy. **J Neurovirol** 2002; 8 Suppl 2:59.
33. DU PASQUIER, R. A.; KURODA, M. J.; SCHMITZ, J. E. et al. Low frequency of cytotoxic T lymphocytes against the novel HLA-A*0201-restricted JC virus epitope VP1(p36) in patients with proven or possible progressive multifocal leukoencephalopathy. **J Virol** 2003; 77:11918.
34. DU PASQUIER, R. A.; KURODA, M. J.; ZHENG Y. et al. A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. **Brain** 2004; 127:1970.

35. DU PASQUIER, R. A.; AUTISSIER, P.; ZHENG, Y. et al. Presence of JC virus-specific CTL in the cerebrospinal fluid of PML patients: rationale for immune-based therapeutic strategies. **AIDS** 2005; 19:2069.
36. LIMA, M. A.; MARZOCCHETTI, A.; AUTISSIER, P. et al. Frequency and phenotype of JC virus-specific CD8+ T lymphocytes in the peripheral blood of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. **J Virol** 2007; 81:3361.
37. BERGER, J. R.; LEVY, R. M.; FLOMENHOFT, D.; DOBBS, M. Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. **Ann Neurol** 1998; 44:341.
38. GARROTE, Heidys. et al. Long-term survival in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy after therapy with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide for chronic lymphocytic leukemia. **Exp Hematol Oncol**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.1-4, 1 mar. 2015.
39. VULLIEMOZ, S. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s.l.], v. 77, n. 9, p.1079-1082, 18 maio 2006.
40. ANTINORI, A.; CINGOLANI, A.; LORENZINI, P. et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). **J Neurovirol** 2003; 9 Suppl 1:47.
41. MARZOCCHETTI, A.; TOMPKINS, T.; CLIFFORD, D. B. et al. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. **Neurology** 2009; 73: 1551.
42. KRATHEN, M. S.; FIORENTINO, D.; WERTH, V. P. Dermatomyositis. **Current Directions In Autoimmunity**, [s.l.], p.313-332, 2008.
43. STOCKTON, D.; DOHERTY, V. R.; BREWSTER, D. H. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. **British Journal Of Cancer**. p. 41-45. abr. 2001.
44. SETH P, DIAZ F, MAJOR EO. Advances in the biology of JC virus and induction of progressive multifocal leukoencephalopathy. **J Neurovirol** 2003;9:236-246.
45. KORALNIK IJ, SCHELLINGERHOUT D, FROSCH MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 14-

2004. A 66-year-old man with progressive neurologic deficits. **N Engl J Med** 2004; 350:1882.

46. MAJITHIA V, HARISDANGKUL V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. **Rheumatology (Oxford)** 2005; 44:386.

47. SUZUKI Y, HAYAKAWA H, MIWA S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. **Lung** 2009; 187:201.

48. NOSS EH, HAUSNER-SYPEK DL, WEINBLATT ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. **J Rheumatol** 2006; 33:1021.

ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA EM PACIENTE PORTADOR DE DERMATOMIOSITE EM TRATAMENTO COM RITUXIMAB: RELATO DE CASO

Pesquisador: Raquel Altoé Giovelli

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54330616.9.0000.5065

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.489.669

Apresentação do Projeto:

Pesquisa em forma de relato e caso de paciente com apresentação incomum de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP), evidenciados por manifestações neurológicas e achados de imagens em RNM compatíveis com o quadro, em paciente portador da patologia autoimune dermatomiosite, após tratamento com anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab). Será apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de medicina na EMESCAM.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Relatar um caso de infecção do sistema nervoso central provocado pelo vírus John Cunningham (vírus JC) em decorrência da imunossupressão gerada pelo uso de anticorpo anti-CD20 no tratamento de dermatomiosite.

Objetivos secundários: Evidenciar o risco de desenvolvimento de LEMP em pacientes com dermatomiosite submetidos a tratamento com imunossupressor; ampliar conhecimentos referentes à Dermatomiosite; ampliar conhecimentos referentes à LEMP; avaliar a taxa de sobre vida em pacientes com LEMP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Existe o risco de quebra de sigilo da identidade e informações do paciente, porém serão

Endereço: EMESCAM, Av. N. S. da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
Bairro: Bairro Santa Luzia **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Continuação do Parecer: 1.489.669

tomadas todas as medidas necessárias para preservação de sua identidade e de sua privacidade de forma integral, não havendo exposição do mesmo, tornando o risco mínimo.

Benefícios: Espera-se que este estudo possa contribuir para a literatura médica, além de fornecer dados que auxiliem, juntamente com os já existem sobre o desenvolvimento de LEMP em pacientes submetidos a imunossupressão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de relato de caso de evolução incomum em doença, que tem sua relevância relacionada à contribuição para a produção de conhecimentos sobre casos raros na medicina.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os Termos de apresentação obrigatória encontram-se adequados. O TCLE foi adequado respondendo à pendência apontada anteriormente.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências relacionadas à adequação do TCLE e do Cronograma apontadas anteriormente foram devidamente resolvidas pela pesquisadora. Não restam pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|--|------------------------|---------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_659826.pdf | 31/03/2016 23:41:33 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura | Detalhado.pdf | 31/03/2016 23:38:41 | Vitor Cruz Emmerich | Aceito |

Endereço: EMESCAM, Av. N. S. da Penha 2190 - Centro de Pesquisa

Bairro: Bairro Santa Luzia

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITÓRIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Continuação do Parecer: 1.488.669

| | | | | |
|---|-----------------------|------------------------|---------------------|--------|
| Investigador | Detalhado.pdf | 31/03/2016 23:38:41 | Vitor Cruz Emmerich | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.pdf | 31/03/2016 22:53:08 | Vitor Cruz Emmerich | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Carta_de_Anuencia.pdf | 04/03/2016 16:29:00 | Vitor Cruz Emmerich | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_Rosto.pdf | 04/03/2016 16:28:14 | Vitor Cruz Emmerich | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 12 de Abril de 2016

Assinado por:

PATRICIA CASAGRANDE DIAS DE ALMEIDA
(Coordenador)

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa
Bairro: Bairro Santa Luzia CEP: 29.045-402
UF: ES Município: VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa como voluntário. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir e no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será prejudicado(a) de forma alguma. Se tiver alguma dúvida você poderá procurar pedir esclarecimento aos pesquisadores a qualquer momento. Você poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM, que avaliou este trabalho no telefone (27)33343586 ou no email comite.etica@emescam.br ou no endereço Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título do projeto de pesquisa: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva em paciente portador de dermatopolimiosite em tratamento com Rituximab: Relato de caso.

Instituição: EMESCAM

Telefone: (27) 3334-3586

Pesquisador responsável:

Nome: Raquel Altoé Giovelli

Endereço: Rua Professora Zilda Andrade de Lourdes, número 285, apartamento 202, Vitória-ES.

Telefone: (27) 3376-0083

Objetivos da pesquisa: Relatar um caso de LEMP causado pela imunossupressão gerada pelo uso de rituximab no tratamento de dermatomiosite.

Procedimentos da pesquisa: Coleta de dados de anamnese, exame físico e exames complementares.

Riscos e desconfortos: Quebra do sigilo da identidade do paciente.

Benefícios: Ampliação dos conhecimentos sobre essa forma rara de desenvolvimento de LEMP.

Custo / Reembolso para o paciente: Sem materiais e recursos específicos, sob inteira responsabilidade dos realizadores do projeto.

Confidencialidade da pesquisa: Serão tomadas todas as medidas necessárias para preservar a identidade do paciente, evitando sua identificação, bem como será mantido sigilo relacionado à confidencialidade dos dados que constam no prontuário.

Observação: O termo de consentimento livre e esclarecido será lido para o paciente na presença de seu acompanhante, devido a sua deficiência visual.

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu, Lairton Antonio Soares e Barbosa, RG 7557884 195
CPF 080907737-52, abaixo assinado, autorizo a participação no estudo referido. Fui devidamente informado e esclarecido pelos pesquisadores sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo.

Vitória, 26 de Abril de 2016

Assinatura do participante: _____

Assinatura do acompanhante: _____

Assinatura do pesquisador: _____