

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES

THALLES MAGNO BRANDÃO CLEMENTE

## **DERMATOMIOSITE JUVENIL**

VITÓRIA

2017

THALLES MAGNO BRANDÃO CLEMENTE

## **DERMATOMIOSITE JUVENIL**

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientador: Ruben Horst Duque

VITÓRIA

2017

THALLES MAGNO BRANDÃO CLEMENTE

**DERMATOMIOSITE JUVENIL**

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Mestrando em Reumatologia, Prof. Dr. Ruben Horst Duque  
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES  
Orientador

---

Reumatologista, Prof.<sup>a</sup> Dra. Lidia Balarini  
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES  
Vitória

---

Clínica Médica, Dra. Fernanda Morello Nicole Batista  
Hospital Municipal Dr. Carmino Caricchio  
São Paulo

---

Clínica Médica, Dra. Enan Sales Magalhães  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória

## **AGRADECIMENTOS**

Senhor, obrigado pelo fim de mais uma etapa na minha vida. Agradeço à minha família, pelo apoio, amor e compreensão. Agradeço à minha namorada, por estar sempre ao meu lado. Obrigado aos colegas de trabalho, pela oportunidade e credibilidade depositada em mim. Ao meu orientador, Ruben Hosrt Duque, muito obrigado pelos ensinamentos e por dispensar seu tempo em prol da elaboração deste trabalho.

## RESUMO

A Dermatomiosite é uma doença crônica imune. Quando acomete indivíduos com menos de 18 anos é denominada Dermatomiosite Juvenil. Uma das suas principais manifestações clínicas são as alterações cutâneas, inflamação muscular, fraqueza muscular proximal e calcinose, mais frequente em crianças do que em adultos. Não se sabe qual a patogenia exata da doença, mas existem diversas hipóteses. O objetivo desse trabalho foi elucidar maiores informações acerca da Dermatomiosite Juvenil. Investigou-se desde de sua patogenia às formas de tratamento utilizadas. Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico com o uso dos descritores “Dermatomiosite Juvenil”, “Patogênese”, “Tratamento”, seus correspondentes em inglês e a combinação entre os termos. Após a análise da literatura, observou-se que a patogenia pode estar relacionada à fatores genéticos, infecciosos, ambientais e autoimunes. O diagnóstico da doença consiste em avaliação da função muscular, da pele, pulmonar, cardíaca, dos níveis de enzimas musculares, dos fatores preditores de calcinose, dentre outros. O tratamento é realizado a base de corticoides e, dependendo de cada caso, é associado à outras medicações. Mais estudos devem ser realizados para conseguir elucidar, ainda mais, sobre os aspectos relacionados à essa doença.

Palavras-chaves: Dermatomiosite Juvenil. Patogênese. Tratamento.

## ABSTRACT

Dermatomyositis is a chronic immune disease. When it affects less than 18 years it is denominated Juvenile Dermatomyositis. One of these major clinical manifestations are skin disgust, muscle inflammation, proximal and calcinosis muscle weakness, and more frequent children than in adults. It is not known what exact pathogenesis of the disease is, but there are different hypotheses. The aim of this work is more important on the Juvenile Dermatomyositis. Investigate your pathogenesis of the forms of treatment. A review of the literature was published in Pubmed, Scielo and Google Scholar databases using the articles "Juvenile Dermatomyositis," "Pathogenesis," "Treatment," their English correspondents, and a combination of terms. After a review of the literature, it should be noted that pathogenesis may be related to genetic, infectious, environmental and autoimmune factors. The diagnosis of the disease consists of evaluation of muscle, skin, lung, heart, muscle enzyme levels, predictors of calcinosis, among others. The treatment is performed based on corticosteroids and, depending on each case, is associated with other medications. More information should be sought to obtain further information on the aspects related to this disease.

Keywords: Juvenile Dermatomyositis. Pathogenesis. Treatment.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                |    |
|----------------|----|
| Figura 1 ..... | 16 |
| Figura 2 ..... | 17 |
| Figura 3 ..... | 18 |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....                                      | 9  |
| <b>2 DERMATOMIOSITE JUVENIL</b> .....                          | 10 |
| 2.1 METODOLOGIA .....  | 12 |
| 2.2 ETIOPATOGENESE .....                                       | 13 |
| <b>2.2.1 Etiologia</b> .....                                   | 13 |
| <b>2.2.2 Patogênese</b> .....                                  | 13 |
| 2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....                               | 15 |
| <b>2.3.1 Acompanhamento Clínico</b> .....                      | 19 |
| 2.4 DIAGNÓSTICO .....  | 21 |
| <b>2.4.1 Avaliação da função muscular</b> .....                | 21 |
| <b>2.4.2 Avaliação da pele</b> .....                           | 22 |
| <b>2.4.3 Avaliação da função pulmonar</b> .....                | 22 |
| <b>2.4.4 Avaliação da função cardíaca</b> .....                | 23 |
| <b>2.4.5 Avaliação da calcinose</b> .....                      | 23 |
| <b>2.4.6 Avaliação de biomarcadores e autoanticorpos</b> ..... | 24 |
| 2.5 TRATAMENTO.....  | 25 |
| <b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....                            | 30 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....                                       | 31 |



## 1 INTRODUÇÃO

A Dermatomiosite (DM) foi definida em 1903 por Steiner:

“Doença crônica, subaguda ou aguda, de origem desconhecida, caracterizada por início gradual com vagos e indefinidos pródromos, seguido de edema dos membros superiores e inferiores, dermatite e inflamação muscular” (DUARTE, A.A., 2004).

Desde de sua definição até os dias de hoje pouco foi acrescentado nas informações acerca da doença (VAZ et al., 2010). É uma doença do tecido conjuntivo caracterizada clinicamente por miopatia, alterações cutâneas dentre outros achados. Trata-se de uma doença autoimune de etiologia desconhecida (KIMBALL, A.B. et al. 2000) e resulta, provavelmente, de interações entre fatores externos nos indivíduos geneticamente predispostos (SHAMIM, E.A.; RIDER, L.G.; MILLER, F.W., 2000).

A Dermatomiosite, foi classificada por Boham e Peter, de acordo com as manifestações e patogenia, em: primária idiopática, juvenil, associada a neoplasias e associada a outras doenças do tecido conjuntivo (BOHAM, A.; PETER, J.B., 1975). Por sua vez, Drake et al. (1996) acrescentou ainda a forma amiopática da doença.

Dermatomiosite Juvenil (DMJ) é uma doença vasculopática imune juvenil que tem como características a inflamação da musculatura estriada, pele e órgãos internos. A sintomatologia mais comum é a fraqueza muscular proximal, lesões cutâneas (precipitação heliotrópica, pápulas de Gottron) e calcinose. Além disso, ocorrem manifestações também em pulmões, coração, no trato gastrointestinal e em outros órgãos (WILMSHURST et al., 2016).

O diagnóstico geralmente é feito com os critérios de Bohan e Peter de 1975 através de anamnese, exame físico, biópsias, eletroneuromiografia, contagem de enzimas musculares, ressonância nuclear magnética, ultrassonografia e outros (CALLEN, J.P., 2002).

O objetivo desse trabalho é elucidar as informações acerca da Dermatomiosite Juvenil desde sua conceituação e caracterização até os tratamentos atualmente utilizados. Foi realizada uma revisão da literatura utilizando como descritores as palavras “Dermatomiosite Juvenil”, “Patogênese”, “Tratamento”, seus correspondentes em inglês e a combinação entre os termos.

## 2 DERMATOMIOSITE JUVENIL

Dermatomiosite juvenil é uma miopatia inflamatória, provavelmente um tipo de doença autoimune, que tem início antes dos 18 anos (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; ROSA NETO, N.S., 2010). É uma afecção muscular pouco comum e grave. Atinge a musculatura estriada, a pele e progride como uma doença autoimune marcada por fraqueza muscular e miopatia inflamatória (BROWN, V.E. et al., 2006). Apresenta maior incidência de vasculopatia, que afeta principalmente pele e músculos, do que no adulto e leva-se cerca de 12 meses para o diagnóstico (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; ROSA NETO, N.S., 2010).

A DMJ faz parte do grupo de miopatias inflamatórias idiopáticas caracterizadas por fraqueza e presença de infiltrado inflamatório no músculo. Apesar de ser uma doença rara é a quarta reumatológica pediátrica mais comum. Em seu início, a doença é caracterizada por vasculite e, posteriormente, pode haver calcinose ou calcificações distróficas (CASSIDY, J.T.; LINDSLEY, C.B. *apud* SALLUM et al., 2008).

Apresenta incidência de 2 a 3 casos em 1 milhão de crianças por ano. Estudos mostraram que a maior prevalência da doença ocorre em brancos não hispânicos (65,1%) e tem predomínio no sexo feminino. Ocorre principalmente entre os 2 e 3 anos de idade ou na adolescência entre 12 e 13 anos sendo seu acometimento do tipo bimodal (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007).

Sua etiologia, além do fator autoimune, está relacionada aos fatores genéticos, ambientais e paraneoplásicos. Dentre os sinais clínicos presentes na doença podemos citar: pápulas de Gottron, eritema e edema periorbital, também conhecido como heliotropo (BROWN, V.E. et al., 2006).

Quando o paciente fica por mais de 6 meses sem manifestações musculares da doença ela passa a ser denominada de dermatomiosite amiopática (KARABIBER, H. et al., 2004). A doença dessa forma na criança é menos frequente do que no adulto (MEHNDIRATTA, S.; BANERJEE, P., 2004).

Os prognósticos em relação à doença são bons em relação à capacidade para o trabalho e as atividades de vida diária, porém o tratamento é longo e pode

retardar o desenvolvimento das crianças e adolescentes acometidos (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007).

O diagnóstico de DMJ é dado caso apresente 3 dos seguintes sintomas, além das alterações cutâneas: níveis elevados de enzimas musculares, fraqueza muscular proximal bilateral, alterações eletromiográficas e na biópsia (BOHAN, A.; PETER, J.B. apud VIEIRA et al., 2009). O fenótipo da doença pode variar entre os pacientes (KARABIBER et al., 2004).

A RM tem se mostrado útil como um método sensível e específico no diagnóstico de miosite, embora com custo mais elevado (VIEIRA et al., 2009).

A DMJ ainda é muito associada à morbidade apesar da evolução, nos últimos anos, nos estudos acerca de seu surgimento, evolução e tratamento. É grande o número de pacientes que desenvolvem a doença de maneira crônica (VIEIRA et al., 2009).

Infecções virais, bacterianas e por fungos, em indivíduos com predisposição genética, podem exacerbar a doença pois acarretam desequilíbrio no sistema imune (ZAMPIERI et al., 2006).

## 2.1 METODOLOGIA

O objetivo desse trabalho é elucidar as informações acerca da Dermatomiosite Juvenil desde sua conceituação e caracterização até os tratamentos atualmente utilizados.

Foram realizadas buscas nas principais bases de dados (Pubmed, Scielo e Google Acadêmico) sendo utilizados os termos: Dermatomiosite Juvenil, Patogênese, Tratamento, seus correspondentes em inglês e a combinação entre os mesmos.

A busca levou a 2 revisões sistemáticas, 22 relatos de casos (dentre casos clínicos e estudos de caso) e 13 revisões de literatura sendo selecionados 20 artigos no total e excluídos relatos de casos ou artigos cujo conteúdo não estivesse disponível.

Foram incluídos os artigos (revisões sistemáticas, revisões clínicas, estudos controlados) com conteúdo disponível.

## 2.2 ETIOPATOGENESE

### 2.2.1 Etiologia

Existem diversas hipóteses acerca da etiologia da DMJ apesar de ainda não se saber a exata. Uma das hipóteses é a relação com o complexo de histocompatibilidade (MHC) de classe II (HLA-DQA1\*0501, DMA\*0103, DMB\*0102, DQA1\*0301) (FELDMAN et al., 2008).

Alguns casos, por sua vez, relacionam-se a genes produtores de fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$  308A) e a doença pode ter uma progressão longa e grave. Nesses casos, os níveis de trombospondina-1 são elevados. A trombospondina-1 é um fator responsável por proliferação de musculatura lisa vascular (MEHNDIRATTA, S.; BANERJEE, P., 2004).

A doença pode ocorrer, também, devido a fatores infecciosos. Algumas vacinas foram citadas como deflagradoras da doença tais como: hepatite B, tríplice viral, febre tifoide e cólera (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007). Manlhiot et al (2008), em seu estudo, mostraram existência de 71% de sintomas relacionados aos fatores infecciosos. Tais sintomas apareciam cerca de 3 meses antes da manifestação da doença.

Outro fator que pode estar relacionado ao surgimento da DMJ são os ambientais. Medicamentos e a luz ultravioleta podem ser agentes estimuladores do desencadeamento da doença (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007).

### 2.2.2 Patogênese

Na DMJ é difícil distinguir qual fator iniciou a doença e qual a fez progredir. A característica mais frequente é a vasculopatia que afeta órgãos e tecidos (FELDMAN et al., 2008) e, seu mecanismo de lesão, pode ser através da vasculite verdadeira com necrose ou da vasculopatia progredindo para isquemia e infarto tecidual (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007). O tempo da

inflamação tem relação com os fatores antiangiogênicos, o que leva à remodelação tecidual (CHEN et al., 2008).

O sistema imune alterado atua ativamente na patogênese. Pacientes com Dermatomiosite apresentam distribuição de linfócitos T CD4+ e linfócitos B no músculo afetado de maneira diferente da distribuição em músculos saudáveis. A cascata do complemento estimula a liberação de citocinas que levam à lesão vascular (GONÇALVES et al., 2002). A cascata do complemento induz a lesão vascular e muscular e que, os linfócitos, produzem imunoglobulinas e os miócitos, por sua vez, aumentam a expressão de MHC de classe I e II. A MHC I tem baixa expressão em pessoas saudáveis e, na DMJ, apresenta-se elevada na fase anterior ao início da inflamação (LI et al., 2004).

Na DMJ a morte celular é mediada pela ativação das proteínas TRAIL (ligante indutor de apoptose que se relaciona ao fator de necrose tumoral) e FASL (ligante da proteína FAS). A gravidade da doença tem maior relação com grandes períodos sem tratamento adequado (ZHAO et al., 2007).

As moléculas de adesão promovem o aumento de células inflamatórias. A ICAM-1 aumenta em capilares e no perimísio dos grandes vasos. A VCAM-1 aumenta em perimísio dos grandes vasos, mas, com distribuição irregular (SALLUM et al., 2004).

Nos infiltrados inflamatórios dos portadores da DMJ foram encontradas células dendríticas plasmocitóides. Essas células são responsáveis pela regulação da resposta imune inata e adquirida. Acredita-se que tais células levam ao aumento da produção de IFN e que se relacionam à progressão da doença através da modulação dos linfócitos T podendo participar do início e da manutenção das lesões autoimunes (DE PADILLA, C.M.L.; REED, A.M., 2008).

## 2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sintomas comuns ao longo do curso clínico são: febre, fadiga, anorexia, indisposição, perda de peso, atraso no crescimento e irritabilidade (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007). O quadro clínico tem início insidioso e, as formas atípicas, podem dificultar o diagnóstico. Após o início do tratamento, o curso clínico é variável podendo se atingir remissão completa, parcial ou progressão nos casos refratários (CARLISLE, J.B.; PARTRIDGE, A.A., 2001).

O edema é muito comum em doenças inflamatórias tais como a DMJ. Geralmente ocorre mais na região periorbitária e nas extremidades distais. O edema generalizado é raro (KARABIBER et al., 2004) e não é claro o porquê de sua ocorrência, mas, acredita-se, que possa estar relacionado ao aumento da permeabilidade capilar devido à inflamação perivascular e lesão endotelial (LEE et al., 2008).

A fraqueza muscular, sintoma muito frequente na DMJ, afeta toda a musculatura mas, principalmente, a da região pélvica e escapular e a musculatura anterior de pescoço e tronco. Os músculos que são atingidos pela doença ficam rígidos, edemaciados e doloridos. Em 25% dos pacientes podem ser afetados, também, a região de faringe, hipofaringe e palatal. Quando atinge tais regiões pode levar à disfonia, disfagia, voz anasalada e regurgitação de líquidos através do nariz (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007).

As dores articulares são, geralmente, transitórias e mais leves. Em algumas crianças o início de tais sintomas é precoce (nos primeiros 6 meses) e atinge punhos, cotovelos, interfalangeanas proximais e joelhos. Na maioria dos casos (67%) é atingida uma menor quantidade de articulações e em 33% dos casos várias são acometidas. O tratamento com glicocorticoides costuma ser eficaz nesses casos. Podem ocorrer também tenossinovites e nódulos musculares sendo as contraturas em flexão mais comuns (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007).

Crianças com DMJ podem apresentar osteopenia e osteoporose. Há uma elevação no número de osteoclastos o que leva a maior reabsorção óssea. Quanto mais rápido o início do tratamento menor será a perda óssea (ROUSTER-STEVENS et al., 2007).

As alterações cutâneas ocorrem em cerca de 80% dos casos de DMJ. Podem ocorrer antes, juntamente ou após a miopatia. As lesões cutâneas mais comuns são: heliotropo e pápulas de Gottron (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; ROSA NETO, N.S., 2010).

O heliotropo (Figura 1) é um rash de cor púrpuro-rosada ou violácea que se apresenta, geralmente, ao redor dos olhos principalmente na pálpebra superior. Associa-se a um edema periorbitário (SANTMYRE-ROSENBERGER, B.; DUGAN, E.M., 2003).

Figura 1 – Heliotropo



Fonte: IMACS

Já as pápulas de Gottron (Figura 2) são lesões descamativas que ocorrem nos dedos das mãos principalmente nas articulações metacarpo e interfalangeanas proximais. Essas lesões podem ocorrer, também, em joelhos, tornozelos e cotovelos (SANTMYRE-ROSENBERGER, B.; DUGAN, E.M., 2003).



Figura 2 - Pápulas de Gottron



Fonte: IMACS

Crianças que apresentam o alelo TNF- $\alpha$  308A são mais predispostas a desenvolver calcinose, lesões vasculíticas e lipodistrofia. Tais lesões, por sua vez, são mais frequentes em crianças do que em adultos (PACHMAN, L.M., 2002).

A calcinose (Figura 3), presente em 30 a 70% das crianças portadoras de DMJ, acomete, principalmente, cotovelos e joelhos. Após 3 ou 4 anos do início da doença ela pode se manifestar e ocorre devido à acúmulo de hidroxapatita. Esse acúmulo decorre da mineralização de cálcio mitocondrial liberado pelo músculo lesionado. É um tipo de lesão mais comum em fase mais tardia da doença, em situações mais graves e quando o tratamento se inicia tardiamente (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007).

Figura 3 – Calcinose



Fonte: IMACS

A lipodistrofia é uma perda de gordura subcutânea simétrica que ocorre de maneira lenta e progressiva e ocorre, principalmente, na região acima da cintura. É mais comum no sexo feminino e associa-se a hirsutismo, acantose nigricans, esteato-hepatite, hepatomegalia, alterações menstruais, níveis séricos elevados de testosterona, diabetes mellitus, intolerância à glicose e hipertrigliceridemia (BINGHAM et al., 2008).

Observou-se que a presença de anticorpos diferentes leva a lesões com características diferentes. As lesões do tipo heliotropo e pápulas de Gottron estão relacionadas ao anticorpo anti-Mi 2. Esse anticorpo está associado a um curso monocíclico e com boa resposta ao tratamento da doença (DUGAN et al., 2009). O anticorpo CADM-140, por sua vez, relaciona-se ao início da fase amiopática da doença em adultos e na presença de calcinose na DMJ (GUNAWARDENA et al., 2009). O anticorpo anti-p155/140 está associado a úlceras cutâneas, eritrodermia, à lipodistrofia generalizada e à edema subcutâneo (GUNAWARDENA et al., 2008).

Cerca de 40% das crianças com DMJ podem desenvolver disfagia e dismotilidade esofágica. Essas duas situações aumentam o risco de ocorrer broncoaspiração (FELDMAN et al., 2008). Em adultos o acometimento pulmonar primário é menor recorrente (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007). Os sintomas, nesses casos, são fraqueza muscular da musculatura respiratória e aspiração crônica. Pericardite e miocardite também podem aparecer em casos de DMJ (PEREIRA et al., 1992).

Pacientes com DMJ geralmente apresentam fraqueza muscular proximal, porém há casos em que ocorrem as lesões cutâneas sem as manifestações musculares e inflamatórias (ROBINSON et al., 2014).

### **2.3.1 Acompanhamento Clínico**

Diversos parâmetros são utilizados para avaliar a evolução da DMJ. É realizada avaliação global pelo médico tanto do paciente quanto dos pais. São utilizadas escalas visuais analógicas ou a escala de Likert (LIKERT, R. *apud* GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; ROSA NETO, N.S., 2010). Nas consultas, ao menos duas enzimas musculares são avaliadas além da análise de força muscular através de testes padronizados (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; ROSA NETO, N.S., 2010).

The Childhood Assessment Scale (CMAS – Escala de Avaliação de Miosite na Infância) é um teste que avalia, através de 14 atividades, a musculatura axial e proximal dos membros. Avalia funcionalidade, força e endurance através de uma análise observacional e da performance. Utiliza-se como referência o teste em crianças saudáveis (HUBER et al., 2004).

O Manual Muscle Testing (MMT- Teste Manual de Musculatura) avalia somente a força muscular de setes grupos musculares proximais e cinco distais. The Childhood Myositis Assessment Scale (CHAQ- Questionário de Avaliação de Saúde Infantil) avalia a capacidade funcional das crianças independente da doença e foi validada, especificamente, para DMJ (MOORTHY et al., 2008).

O questionário SF-36 (Pesquisa de Saúde Geral Forma Curta-36) avalia a qualidade de vida e o status de saúde (MOORTHY et al., 2008) assim como o Health-Related Quality of Life (HRQOL- Qualidade de Vida relacionada à saúde) o faz através do teste CHQ (Questionário de Saúde da Criança). Esse teste foi validado para crianças de 5 a 18 anos (APAZ et al., 2009).

Cutaneous Assessment Tool (CAT- Ferramenta de Avaliação Cutânea) avalia a atividade e as alterações cutâneas. É composto por 21 itens e avalia as lesões (em relação à atrofia, atividade, hiper e hipopigmentação): pápulas de Gottron,

heliotropo, eritema facial, sinal do xale e outras. Em crianças também podem ser utilizados o Cutaneous Feratomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI – índice de Gravidade e Área de Doença Cutânea em DM) e o Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI – Índice de Gravidade Cutânea em DM) (KLEIN et al., 2008).

A Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) determinou as medidas de avaliação do tratamento da DMJ. Devem ser realizados: avaliação global da criança pelo médico; avaliação de força muscular; avaliação da atividade da doença de maneira geral; avaliação do bem-estar dos pais ou responsáveis; avaliação da funcionalidade e da qualidade de vida e saúde (RUPERTO et al., 2008).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

Em 2012, a iniciativa europeia denominada Single Hub and Access Point da Reumatologia Pediátrica da Europa (SHARE) surgiu com o intuito de elucidar as formas de diagnóstico e tratamento de doenças reumáticas pediátricas, dentre elas a DMJ. Informações claras sobre o assunto podem ajudar no manejo dos pacientes com essa doença. 19 especialistas em doenças reumáticas pediátricas e 2 fisioterapeutas especialistas em fisiologia do exercício se reuniram para, como base no consenso, estabelecer as recomendações acerca de diagnóstico e tratamento da DMJ. Basearam-se, também, na The European League Against Rheumatism (EULAR- Liga Europeia Contra o Reumatismo) para elucidar as melhores práticas (ENDERS et al., 2017).

### 2.4.1 Avaliação da função muscular

A força muscular deve ser avaliada para diagnóstico e acompanhamento da doença. São testes validados para essa função: CMAS (HUBER et al., 2004) e MMT (JAIN et al., 2006).

A RM é um exame muito útil para detectar inflamação muscular tanto no diagnóstico quanto para diferenciar a doença em seu estado ativo ou inativo (MALATTIA et al., 2014). Pesquisas mostram que o uso da RM tem aumentado enquanto o uso da biópsia e da eletromiografia diminuiu (BROWN et al., 2006). A EMG é recomendada quando o diagnóstico da doença for incerto pois identifica comprometimento de nervo periférico, embora possa não ser confiável nas miopatias metabólicas (GHOSH, P.S.; SORENSON, E.J., 2014). A biópsia, por sua vez, é utilizada em casos de manifestações atípicas da doença e em caso de diagnósticos diferenciais (WEDDERBURN et al., 2007).

Realiza-se avaliação, também, de marcadores de inflamação muscular tais como: complexo de histocompatibilidade (MHC) de classe I, molécula de adesão celular vascular (VCAM), molécula de adesão intercelular (ICAM), CD59 e receptor analógico (TLR). Entretanto, esses exames ainda não têm validação adicional

(ENDERS et al., 2017). A ultrassonografia é, também, um exame útil no diagnóstico de miosite (HABERS et al., 2015).

Pacientes com problemas de deglutição devem ser avaliados mais criteriosamente com exames de fala e linguagem, videolaparoscopia e estudos de bário (ENDERS et al., 2017).

#### **2.4.2 Avaliação da pele**

A avaliação cutânea também é feita para diagnóstico e acompanhamento da doença. Recomenda-se o uso de ferramenta de avaliação cutânea (CAT) incluindo a capilaroscopia que identifica alterações nos capilares ungueais. Utilizam-se, para tal, dermatoscópio, otoscópio ou oftalmoscópio. A avaliação da densidade capilar mostra o estágio de evolução da doença (SCHMELING et al., 2011).

As alterações de pele na DMJ são cada vez mais identificadas principalmente as anormalidades capilares e as pápulas de Gottron (STRINGER, E.; SINGH-FREWAL, D.; FELDMAN, B.M., 2008). Não há consenso acerca de qual seria a melhor ferramenta de avaliação das alterações cutâneas.

#### **2.4.3 Avaliação da função pulmonar**

8% dos pacientes com DMJ podem desenvolver alterações pulmonares. Alguns casos são assintomáticos sendo importante a investigação clínica devido elevada morbidade e mortalidade na doença intersticial pulmonar (MATHIESEN et al., 2014).

Crianças com DMJ sempre devem ter avaliação da função pulmonar no momento do diagnóstico. Avaliam-se além da função, os índices de difusão do monóxido de carbono (DLCO) (POUESSEL et al., 2013). Os testes de função são mais difíceis de realizar em crianças muito novas (ENDERS et al., 2017).

A tomografia computadorizada de alta resolução é um exame diagnóstico não invasivo que pode ser realizado em crianças com DMJ para detectar a doença pulmonar intersticial. Entretanto, deve-se atentar ao risco da radiação (POUESSEL et al., 2013).

Não há consenso a respeito da frequência de repetição dos testes de avaliação de envolvimento pulmonar. Deve-se, entretanto, atentar-se ao risco do desenvolvimento dessas com o decorrer da doença e, em crianças com teste positivo para anticorpos anti-RN sintetase, devem ser avaliados regularmente devido à maior predisposição (PRESTRIDGE et al, 2013).

#### **2.4.4 Avaliação da função cardíaca**

Ainda é escasso o conhecimento acerca do desenvolvimento de doenças cardíacas em portadores de DMJ (1 Em longo prazo, pode surgir a hipertensão arterial que é tratada com esteroides (SCHWARTS et al., 2014). Podem ocorrer também pericardite, endocardite e arritmias cardíacas (ENDERS et al., 2017).

A ecocardiografia é um bom exame para detectar disfunções sistólica e diastólica principalmente em caso de dano orgânico ou doença de pele grave já no início. Recomenda-se a realização de ECG e ecocardiografia em todos os pacientes. Continuamente devem ser realizados em: pacientes com elevada chance de envolvimento cardíaco, risco de desenvolver hipertensão, longo prazo de uso de corticoides ou com doenças crônicas em fase ativa. As alterações cardíacas podem ser percebidas mesmo em casos de remissão da doença (SCHWARTS et al., 2014).

#### **2.4.5 Avaliação da calcinose**

A calcinose é frequente em pacientes com DMJ e ocorre, geralmente, cerca de 2,9 anos após o início da doença. Recomenda-se a avaliação de sua presença por avaliação manual e radiografias quando necessário (BALIN et al., 2012).

#### **2.4.6 Avaliação de biomarcadores e autoanticorpos**

Nem sempre há alteração nos níveis das enzimas musculares tanto no diagnóstico quanto na evolução da doença (GUZMAN, J.; PETTY, R.E.; MALLESON, P.N., 1994). The International Myositis Assessment and Clinical Studies Groups (IMACS – Associação Internacional de Miosite e Grupo de Estudos Clínicos) inclui a avaliação das enzimas musculares, mas o PRINTO não (ENDERS et al., 2017).

Os anticorpos antinucleares geralmente são positivos em pacientes com DMJ, porém ainda não foi validado sua eficácia para diagnóstico. A presença de alguns anticorpos associados à miosite podem prever algumas informações acerca da doença. A presença do anti-p155 (anti-TIF1 $\gamma$ ) relaciona-se a uma evolução ruim das alterações cutâneas; o anti-p140 (ou NXP-2 ou MJ) com a possibilidade de desenvolver calcinose, evolução grave da doença ou sua persistência; e o anti-MDA5 com maior risco de alterações cutâneas, ulceração oral, artrite e envolvimento pulmonar (BODOKI et al., 2014).



## 2.5 TRATAMENTO

A DMJ é uma doença grave e pouco frequente sendo o diagnóstico e tratamento precoces importantes na evolução da doença (COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M., 2007). Os fatores que indicam um pior prognóstico são: escore ruim no Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ- Questionário de Avaliação da Saúde Infantil) no início da doença, ser do sexo feminino, curso contínuo da doença e presença de calcinose em alguma fase (HUBER et al., 2000).

A doença pode ser monocíclica, policíclica ou contínua. Huber et al (2000) mostraram que a maioria dos pacientes tem a doença em fase monocíclica. (37%). Os que apresentam surto único geralmente atingem a remissão após 2 anos da doença ativa. Já Stringer et al (2008) mostrou 37% dos avaliados com ciclo monocíclico e 60% com curso persistente da doença. Esses apresentaram um tempo maior para chegar à fase de remissão.

Crianças com DMJ apresentam pior qualidade de vida quando comparadas, através do teste HRQOL, com crianças saudáveis. Dessa forma, é de extrema importância a prevenção ao dano funcional e a realização de reabilitação física para evitar maiores danos (KLEIN et al., 2008). Com a realização do tratamento da forma correta, a mortalidade reduziu de 33 para menos de 2% (FELDMAN et al., 2008).

Para estabelecer o tratamento é importante estabelecer o tempo de início dos sintomas antes do diagnóstico (PACHMAN et al., 2006). Não se sabe qual o melhor tratamento para DMJ e, dessa forma, diversos medicamentos são utilizados (STRINGER et al., 2011). Na DMJ com predominância cutânea são utilizados como tratamento as terapias tópicas e sistêmicas (WALLING, H.W.; GERAMI, P.; SONTHEIMER, R.D., 2010).

Se o tratamento for iniciado precocemente, a doença pode entrar em remissão 2 a 3 anos após seu início e ter poucas complicações. Nesses casos, a mortalidade é menor do que 40%. Entretanto, em 41 a 60% dos casos a doença permanece ativa e com complicações como calcinose, atrofia muscular e da pele. Associa-se o surgimento de calcinose e lipodistrofia ao uso de corticoides inadequados e a uma longa fase de doença ativa (RAVELLI et al., 2010).

Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA - Aliança de Pesquisa de Reumatologia e Artrite Infantil) é uma Organização Norte Americana composta por reumatologistas pediátricos e médicos interessados no assunto. Composta por mais de 400 pessoas em mais de 110 centros, desenvolve o Consenso de Plano de Tratamento (CTP) ao realizar pesquisas para descobrir formas de prevenir, tratar e curar doenças reumatológicas nas crianças (KIM et al., 2017).

Os objetivos do tratamento são: controlar a evolução da doença, prevenir danos aos órgãos e melhorar a qualidade de vida de seus portadores nas atividades de vida diária. É importante a avaliação da resposta do paciente ao tratamento. Avalia-se a evolução da doença, os efeitos colaterais da medicação imunossupressora e os danos causados ao organismo (LUCA, N.J.; FELDMAN, B.M., 2013). O DAS (Pontuação da Atividade da Doença) e a ferramenta de avaliação de atividade de doença miopática avaliam esse transcorrer da DMJ (LUNDBERG, I.E.; SVENSSON, J., 2013).

A administração do tratamento é complexa e deve incluir o trabalho de uma equipe multidisciplinar com o apoio de fisioterapeutas, enfermeiros, pediatras, reumatologistas e outros profissionais quando necessário como cardiologistas ou pneumologistas (HASIJA et al., 2011). A principal terapia da DMJ está relacionada ao uso de altas doses de corticoides associado a metotrexato (MTX) ou ciclosporina (CSA) (RAMANAN et al., 2005).

O uso de corticosteroides é a principal opção para tratamento da DMJ tendo bons resultados em 80% dos acometidos (SALLUM et al., 2008). Eles podem minimizar a gravidade da doença pois agem como anti-inflamatórios e imunossupressores (LEE et al., 2008). Estabelece-se o uso de glicocorticoides com dose de 2mg/kg/dia até a dose máxima de 80 mg diárias. Em caso de vasculopatia mesentérica pode-se fazer uso de pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona 30 mg/kg/dose e no máximo 1g/dose diárias devido à possibilidade de comprometimento da absorção intestinal. Pacientes com disfagia, disfonia e comprometimento pulmonar grave podem se beneficiar, também, da terapia endovenosa (ROUSTER-STEVENSON et al., 2008).

Feldman et al. (2008) indicam o uso de prednisona com a dose dividida em 3x vezes ao dia durante 6 semanas. Quando a doença se torna controlada diminui-se para 2x ao dia e retira-se 10% da dose a cada 2 semanas de adaptação e controle.

Kim *et al.* (2009), por sua vez, recomendam um tratamento mais intenso para melhora do prognóstico e para diminuição das possíveis complicações. Indicam pulsoterapia com metilprednisolona 30 mg/kg/dia durante 3 dias com adição de 2 mg, a cada semana, de prednisona oral e metotrexato semanal. Quando a doença entra em remissão, deve-se retirar, gradativamente, o glicocorticoide. Se a doença não entrar em remissão em 3 meses deve-se adicionar a ciclosporina ou a gamaglobulina endovenosa (GGEV). No estudo evidenciaram que mais da metade da população avaliada tiveram uma remissão prolongada da DMJ, ficando sem medicação, após 38 meses de seu início

Em casos de alterações cutâneas graves o uso de azatioprina e hidroxiclороquina apresentam resultados positivo, assim como, o micofenolato mofetil (FELDMAN et al., 2008).

O metotrexato também é um medicamento utilizado. Remanan et al (2005) realizaram um estudo que mostrou que a associação entre prednisona e o metotrexato ajuda a controlar a DMJ e reduzir o uso de corticoides. O metotrexato (oral ou subcutâneo) juntamente à ciclofosfamida (endovenosa) são considerados medicamentos de base no tratamento da DMJ e são indicados, nas primeiras 4 semanas pós diagnóstico, para reduzir o risco de calcinose. A ciclofosfamida, em casos graves, mostra bons resultados (STRINGER, E.; FELDMAN, B.M., 2006).

A CARRA, em 2010, estabeleceu que o tratamento para DMJ nos dois primeiros meses, em casos graves, deve ser feito com a combinação de esteroides (metilprednisolona intravenosa seguida por prednisolona oral ou prednisolona oral isolada em doses elevadas) e MTX (HUBER et al., 2010).

Estudo realizado pela Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) entre 2006 e 2011, comparou a eficácia de três medicamentos: 1) prednisona isolada; 2) prednisona combinada com MTX; e 3) prednisona combinada com CsA. Observou-se que melhores resultados foram encontrados na associação entre prednisona e MTX (RUPERTO et al., 2013). Já o estudo realizado por Oddis et al. (2013) buscou mostrar a eficiência do uso de

rituximab em miosite refratária. Não houve diferenças significativas entre os grupos, porém, os que fizeram esse tratamento, retrataram melhora.

A DMJ refratária reagiu bem ao uso de tacrolimo. Apesar de não ter levado à remissão notou-se melhora da dor muscular e normalização dos níveis de enzimas musculares. Não houve, entretanto, ganho de força muscular (HASSAN, J.; VAN DER NET, J.J.; VAN ROYEN-KERKHOF, A., 2008).

A gamaglobulina endovenosa (GGEV) é indicada em caso de recorrência da doença ou em falta de resposta aos tratamentos iniciais. O mecanismo de ação desse medicamento não é totalmente elucidado, mas existem hipóteses. São elas: inibi a ativação de complemento e formação de CAM; modula a ativação dos receptores Fc; modula autoanticorpos patogênicos; desequilibra as citocinas patogênicas e as moléculas de adesão; suprimi as funções das células T e interfere no reconhecimento antigênico (AMANO et al., 2007).

Feldman et al (2008) indicam a dose de 2mg/kg a cada duas semanas até chegar a um total de 5 doses. Deve ser associada à azatioprina, metotrexato ou ciclofosfamida. Caso haja melhora, utiliza-se GGEV mensalmente até completar um ano. Depois as doses são espaçadas: a cada 6 semanas, a cada 8 até chegar em a cada 12 semanas. Quando paciente tolera ficar 12 semanas sem medicação sem sintomatologia as doses podem ser suspensas e o risco de recorrência é mínimo. Esse medicamento mostrou-se eficaz, também, em casos de comprometimento cutâneo (AMANO et al., 2007).

O controle da calcinose ainda é difícil. Até então, sabe-se que a melhor forma de prevenção é o diagnóstico e início do tratamento precocemente para evitar seu surgimento (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; ROSA NETO, N.S., 2010). O uso de imunossupressores e gamaglobulina podem ajudar a controlar a evolução da doença quando iniciados seu uso precocemente. Podem ajudar a evitar a ocorrência de calcinose além de serem utilizados como poupadores de corticosteroides (SALLUM et al., 2008).

O uso dos medicamentos imunobiológicos ainda encontram resultados conflitantes. Riley et al (2008), em seus estudos, mostraram que pacientes que receberam infliximabe com doses iniciais de 3mg/kg obtiveram melhora na avaliação médica global, no CMAS, CHAQ, na mobilidade articular e na calcinose, em alguns

casos. Já estudo realizado por De Oliveira et al (2007) avaliou o uso de anti-TNF- $\alpha$  em quatro pacientes com DMJ refratária à terapia imunossupressora habitual. Dos 4, 1 obteve bons resultados, outro resultado parcial e 2 tiveram resposta apenas após a troca do medicamento para etanercepte. Nenhum obteve remissão. Dessa forma, ainda é controverso o uso desse tipo de medicação.

É importante que o tratamento seja feito de maneira multidisciplinar além do uso de medicamentos. Quando a doença está ativa, o nível de exercício dos pacientes cai quando comparado aos pacientes com a doença em remissão (TAKKEN et al., 2008). A fisioterapia iniciada precocemente é importante para reabilitação estabelecendo um treinamento físico de acordo com as necessidades de cada paciente. Deve ser realizada ao longo de todo tratamento para restabelecer e/ou manter a força muscular (HARRIS-LOVE, M.O., 2003).

A qualidade de vida diminui quando comparado a casos em que são realizadas tanto as terapias físicas quanto as psicossociais. Por ser uma doença rara, é interessante que crianças com DMJ sejam atendidas em centros especializados (ENDERS et al., 2017).

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Dermatomiosite Juvenil é uma doença crônica grave e não muito frequente. Não se sabe sua real patogenia nem qual fator a inicia e qual a propaga. A doença pode ficar na fase ativa ou se tornar amiopática com algum tempo de tratamento.

As lesões cutâneas mais frequentes são as de heliotropo e as pápulas de Gottron e a fraqueza proximal muscular também é frequente. O tratamento deve ser feito com base nas principais manifestações clínicas e, quando mais precoce a doença for diagnóstica e tratada, melhor o prognóstico.

É importante a realização de mais estudos acerca de suas características, técnicas diagnósticas e tratamento.

## REFERÊNCIAS

AMANO, H.; NAGAI, Y.; KATADA, K.; HASHIMOTO, C.; ISHIKAWA, O. Successful treatment of cutaneous lesions in juvenile dermatomyositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2007;156(6):1390-2.

APAZ, M.T.; SAAD-MAGALHÃES, C.; PISTORIO, A.; RAVELLI, A.; DE OLIVEIRA SATO, J.; MARCANTONI, M.B.; et al. Health-related quality of life of patients with juvenile dermatomyositis: results from the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum* 2009; 61(4):509-17.

BALIN, S.J.; WETTER, D.A.; ANDERSEN, L.K.; et al. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996–2009. *Arch Dermatol* 2012;148:455–62.

BINGHAM, A.; MAMYROYA, G.; ROTHER, K.I.; ORAL, E.; COCHRAN, E.; PREMKUMAR, A.; et al. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(2):70-86.

BODOKI, L.; NAGY-VINCZE, M.; GRIGER, Z.; et al. Four dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1 $\gamma$ , anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. *Autoimmun Rev* 2014;13:1211–19.

BOHAM, A.; PETER, J.B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292;(7)344-7.

BROWN, V.E.; PILKINGTON, C.A.; FELDMAN, B.M.; et al. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:990–3.

CALLEN, J.P. Dermatomyositis: diagnosis, evaluation and management. *Minerva Med.* 2002;93:157-67.

CARLISLE, J.B.; PARTRIDGE, A.A. Juvenile dermatomyositis: an atypical presentation. *J Pediatr Health Care* 2001;15:287-290.

CHEN, Y.W.; SHI, R.; GERACI, N.; SHRESTHA, S.; GORDISH-DRESSMAN, H.; PACHMAN, L.M. Duration of chronic inflammation alters gene expression in muscle from untreated girls with juvenile dermatomyositis. *BMC Immunol* 2008;9:43.

COMPEYROT-LACASSAGNE, S.; FELDMAN, B.M. Inflammatory Myopathies in Children. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(3):525-53.

DE OLIVEIRA, S.K.; DE ALMEIDA, R.G.; FONSECA, A.R.; RODRIGUES, M.C.; SZTAINBOK, F.; DINIZ, C. Indications and adverse events with the use of anti-TNFalpha agents in pediatric rheumatology: experience of a single center. *Acta Reumatol Port* 2007; 32(2):139-50.

DE PADILLA, C.M.L.; REED, A.M. Dendritic cells and the immunopathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:669-74.

DRAKE, L.A.; DINEHART, S.M.; FARMER, E.R.; et al. Guidelines of care for dermatomyositis. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 1996;34(5Pt 1):824-9.

DUARTE, A.A. *Colagenoses e a dermatologia*. São Paulo: Ed do Autor; 2004.5. p. 68-73.

DUGAN, E.M.; HUBER, A.M.; MILLER, F.W.; RIDER, L.G. for the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Review of the classification and assessment of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol Online J* 2009;15(2):2.

ENDERS, F.B.; BADER-MEUNIER, B.; BAILDAM, E.; et al. Consensus- based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:329–340.

FELDMAN, B.M.; RIDER, L.G.; REED, A.M.; PACHMAN, L.M. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371:2201-12.

GHOSH, P.S.; SORENSON, E.J. Diagnostic yield of electromyography in children with myopathic disorders. *Pediatr Neurol* 2014;51:215–19.



GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; ROSA NETO, N.S. Dermatomiosite juvenil: revisão e atualização em patogênese e tratamento. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(3):299-312.

GONÇALVES, F.G.; CHIMELLI, L.; SALLUM, A.M.; MARIE, S.K.; KISS, M.H.; FERRIANI, V.P. Immunohistological analysis of CD59 and membrane attack complex of complement in muscle in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2002; 29(6):1301-7.

GUNAWARDENA, H.; WEDDERBURN, L.R.; CHINOY, H.; BETTERIDGE, Z.E.; NORTH, J.; DUNPHY, J.; et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(3):324-8.

GUNAWARDENA, H.; WEDDERBURN, L.R.; CHINOY, H.; BETTERIDGE, Z.E.; NORTH, J.; OLLIER, W.E.; et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6):1807-14.

GUZMAN, J.; PETTY, R.E.; MALLESON, P.N. Monitoring disease activity in juvenile dermatomyositis: the role of von Willebrand factor and muscle enzymes. *J Rheumatol* 1994;21:739-43.

HABERS, G.E.; VAN BRUSSEI, M.; BHANSING, K.J.; et al. Quantitative muscle ultrasonography in the follow-up of juvenile dermatomyositis. *Muscle Nerve* 2015;52:540-6.

HARRIS-LOVE, M.O. Physical activity and disablement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:679-90.

HASIJA, R.; PISTORIO, A.; RAVELLI, A.; et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum* 2011;63:3142-52.

HASSAN, J.; VAN DER NET, J.J.; VAN ROYEN-KERKHOF, A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin Rheumatol* 2008; 27(11):1469-71.

HUBER, A.M.; FELDMAN, B.M.; RENNEBOHM, R.M.; HICKS, J.E.; LINDSLEY, C.B.; PEREZ, M.D.; et al. Validation and Clinical Significance of the Childhood

Myositis Assessment Scale for Assessment of Muscle Function in the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis Rheum* 2004; 50(5):1595-603.

HUBER, A.M.; GIANNINI, E.H.; BOWYER, S.L.; et al. Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:219–25.

HUBER, A.M.; LANG, B.; LEBLANC, C.M.; BIRDI, N.; BOLARIA, R.K.; MALLESON, P.; et al. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3):541-9.

JAIN, M.; SMITH, M.; CINTAS, H.; et al. Intra-rater and inter-rater reliability of the 10-point Manual Muscle Test (MMT) of strength in children with juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIM). *Phys Occup Ther Pediatr* 2006;26:5–17.

KARABIBER, H.; ASLAN, M.; ALKAN, A.; YAKINCI, C. A rare complication of generalized edema in juvenile dermatomyositis: a report of one case. *Brain Dev* 2004;26:269-272.

KIM, S.; EL-HALLAK, M.; DEDEOGLU, F.; ZURAKOWSKI, D.; FUHLBRIGGE, R.C.; SUNDEL, R.P. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6):1825-30.

KIM, S.; KAHN, P.; ROBINSO, A.B.; et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with skin predominant disease. *Pediatric Rheumatology*, 2017,15:1.

KIMBALL, A.B.; SUMMERS, R.M.; TURNER, M.; DUGAN, E.M.; HUCKS, J.; MILLER, F.W.; et al. Magnetic resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1866-73.

KLEIN, R.Q.; BANGSERT, C.A.; COSTNER, M.; CONNOLLY, M.K.; TANIKAWA, A.; OKAWA, J.; et al. Comparison of the reliability and validity of outcome instruments for cutaneous dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2008;159:887-94.

LEE, K.H.; LIM, S.R.; KIM, Y.J.; et al. Acute dermatomyositis associated with generalized subcutaneous edema. *Rheumatol Int* 2008;28:797-800.

LI, C.K.; VARSANI, H.; HOLTON, J.L.; GAO, B.; WOO, P.; WEDDERBURN, L.R. and Juvenile Dermatomyositis Research Group (UK and Ireland). MHC Class I overexpression on muscles in early juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2004; 31(3):605-9.

LUCA, N.J.; FELDMAN, B.M. Disease activity measures in paediatric rheumatic diseases. *Int J Rheumatol* 2013;2013:715352.

LUNDBERG, I.E.; SVENSSON, J. Registries in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:729–34.

MALATTIA, C.; DAMASIO, M.B.; MADEO, A.; et al. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1083–90.

MANLHIOT, C.; LIANG, L.; TRAN, D.; BITNUN, A.; TYRRELL, P.N.; FELDMAN, B.M. Assessment of an infectious disease history preceding juvenile dermatomyositis symptom onset. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(4):526-9.

MATHIESEN, P.R.; BUCHVALD, F.; NIELSEN, K.G.; et al. Pulmonary function and autoantibodies in a long-term follow-up of juvenile dermatomyositis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:644–9.

MEHNDIRATTA, S.; BANERJEE, P. Juvenile dermatomyositis presenting with anasarca. *Indian Pediatr* 2004;41:752-753.

MOORTHY, L.N.; PETERSON, M.G.; HARRISON, M.J.; ONEL, K.B.; LEHMAN, T.J. Physical function assessment tools in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008; 6:9.

ODDIS, C.V.; REED, A.M.; AGGARWAI, R.; et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:314–24.

PACHMAN, L.M. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(3):579-602.  
PACHMAN, L.M.; ABBOTT, K.; SINACORE, J.M.; AMORUSO, L.; DYER, A.; LIPTON, R.; et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2006; 148:247-53.

- PEREIRA, R.M.; LERNER, S.; MAEDA, W.T.; GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; COSSERMELLI, W. Pericardial tamponade in juvenile dermatomyositis. *Clin Cardiol* 1992; 15(4):301-03.
- POUESSEL, G.; DESCHILDRE, A.; LE BOURGEOIS, M.; et al. The lung is involved in juvenile dermatomyositis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:1016–25.
- PRESTRIDGE, A.; MORGAN, G.; FERGUSON, L.; et al. Pulmonary function tests in idiopathic inflammatory myopathy: association with clinical parameters in children. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1424–31.
- RAMANAN, A.V.; CAMPBELL-WEBSTER, N.; OTA,S.; et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2005;52:3570-3578.
- RAVELLI, A.; TRAIL, L.; FERRARI, C.; et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:63–72.
- RILEY, P.; MCCANN, L.J.; MAILARD, S.M.; WOO, P.; MURRAY, K.J.; PIKINGTON, C.A. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6):877-80.
- ROBINSON, A.B.; HOELTZEL, M.F.; WAHEZI, D.M.; BECKER, M;L;; KESSLER, E.A.; SCHMELING, H.; et al. Clinical characteristics of children with juvenile dermatomyositis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:404–10.
- ROUSTER-STEVENS, K.A.; GURSAHANEY, A.; NGAI, K.L.; DARU, J.A.; PACHMAN, L.M. Pharmacokinetic Study of Oral Prednisolone Compared with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(2):222-6.
- ROUSTER-STEVENS, K.A.; LANGMAN, C.B.; PRICE, H.E.; SESHADRI, R.; SHORE, R.M.; ABBOTT, K.; et al. RANKL: Osteoprotegerin ratio and bone mineral density in children with untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(3):977-83.
- RUPERTO, N.; PISTORIO, A.; OLIVEIRA, S.; et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* 2016;387:671–8.

RUPERTO, N.; RAVELLI, A.; PISTORIO, A.; FERRIANI, V.; CALVO, I.; GANSER, G.; et al. The Provisional Paediatric Rheumatology International Trials Organization / American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Disease Activity Core Set for the Evaluation of Response to Therapy in Juvenile Dermatomyositis: A Prospective Validation Study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(1):4-13.

SALLUM, A.M.; MARIE, S.K.; WAKAMATSU, A.; SACHETTI, S.; VIANNA, M.A.; SILVA, C.A.; et al. Immunohistochemical analysis of adhesion molecule expression on muscle biopsy specimens from patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2004; 31(4):801-7.

SALLUM, A.M.; PIVATO, F.C.; DORIA-FILHO, U.; AIKAWA, N.E.; LIPHAUS, B.L.; MARIE, S.K.; et al. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(1):68-74.

SANTMYRE-ROSENBERGER, B.; DUGAN, E.M. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:714-22.

SCHMELING, H.; STEPHENS, S.; GOIA, C.; et al. Nailfold capillary density is importantly associated over time with muscle and skin disease activity in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:885–93.

SCHWARTS, T.; SANNER, H.; GJESDAL, O.; et al. In juvenile dermatomyositis, cardiac systolic dysfunction is present after long-term follow-up and is predicted by sustained early skin activity. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1805–10.

SHAMIM, E.A.; RIDER, L.G.; MILLER, F.W. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:482-91.

STRINGER, E.; BOHNSACK, J.; BOWYER, S.L.; GRIFFIN, T.A.; HUBER, A.M.; LANG, B.; et al. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across North America: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) JDM treatment survey. *J Rheumatol*. 2010;37:1953–61.

STRINGER, E.; FELDMAN, B.M. Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:503-6.

STRINGER, E.; SINGH-GREWAL, D.; FELDMAN, B.M. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2008; 58(11):3585-92.

TAKKEN, T.; VAN DER ENT, J.; ENGELBERT, R.H.; PATER, S.; HELDERS, P.J. Responsiveness of exercise parameters in children with inflammatory myositis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(1):59-64.

VAZ, J.L.P.; SALGADO, M.C.F.; DI GIÁCOMO, C.G.; BUENO, A.N. Atualização em dermatomiosite. *Rev Bras Clin Med. São Paulo*, 2010 set-out;8(5):434-9.

VIEIRA, H.; SANTOS, F.P.; RIBEIRO, C.; PINTO, T.L.; NERO, P.; MOURÃO, A.F.; GUIMARÃES, J.; FALCÃO, S.; CAETANO-LOPES, J.; BRANCO, J.C. Dermatomiosite juvenil associada a anasarca- a propósito de um caso clínico. *Acta Reumatol Port*, 2009;34:276-280.

WALLING, H.W.; GERAMI, P.; SONTHEIMER, R.D. Juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis: an overview of recent progress in diagnosis and management. *Paediatr Drugs*. 2010;12:23–34.

WEDDERBURN, L.R.; VARSANI, H.; LI, C.K.; et al. International consensus on a proposed score system for muscle biopsy evaluation in patients with juvenile dermatomyositis: a tool for potential use in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2007;57:1192–201.

WILMSHURST, J.; SCOTT, C.; OKONG'O, L.O.; ESSER, M. Characteristics and outcome of children with juvenile dermatomyositis in Cape Town: a cross-sectional study. *Pediatric Rheumatology* (2016).

ZAMPIERI, S.; GHIRARDELLO, A.; LACCARINO, L.; et al. Polymyositis-dermatomyositis and infections. *Autoimmunity* 2006;39:191-196.

ZHAO, Y.; FEDCZYNA, T.O.; MCVICKER, V.; CALIENDO, J.; LI, H.; PACHMAN, L.M. PACHMAN, L.M. Apoptosis in the skeletal muscle of untreated children with juvenile dermatomyositis: impact of duration of untreated disease. *Clin Immunol* 2007; 125(2):165-72.