



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

ALEXANDRE RAFAEL ISIDORO AZEITEIRO

NOVOS AUTOANTICORPOS NA DERMATOMIOSITE

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA GONÇALO

MARÇO 2018

NOVOS AUTOANTICORPOS NA DERMATOMIOSITE

Artigo de Revisão

Alexandre Rafael Isidoro Azeiteiro¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(a.azeiteiro@gmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Área científica: Dermatologia

Orientadora: Professora Doutora Margarida Gonçalo, professora convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Março, 2018

Índice

Lista de abreviaturas.....	4
1. Resumo	5
2. Abstract.....	7
4. Materiais e métodos.....	11
5. Desenvolvimento.....	12
5.1. Dermatomiosite – considerações gerais.....	12
5.2. Anticorpos anti-sintetase.....	19
5.3. Anti-Mi2.....	21
5.4. Anti Melanoma Differentiation Antigen 5.....	22
5.6. Anti Transcriptional Intermediary Factor 1	28
5.7. Anti Small Ubiquitin-like modifier activating enzyme	31
6. Discussão	34
7. Conclusão.....	36
8. Agradecimentos.....	37
9. Referências bibliográficas:.....	38

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Anticorpos específicos de miosite

Lista de abreviaturas

DM – Dermatomiosite

PM – Poliomiosite

MDA5 – Melanoma Differentiation Antigen 5

NPX2 – Nuclear Matrix Protein 2

TIF1 – Transcriptional Intermediary Factor 1

SAE – Small Ubiquitin-like modifier activating enzyme

SRP – Signal recognition particle

MII – Miopatia inflamatória idiopática

CK – Creatina fosfocinase

EMG – Electromiografia

UV – Ultravioleta

ATP – Adenosina trifosfato

1. Resumo

Introdução: A dermatomiosite é uma miopatia inflamatória idiopática da pele e do músculo que se presume ter uma patogénese autoimune e que apresenta características clínicas próprias, mas num espectro clínico muito variado. Os autoanticorpos estão presentes na maioria dos casos e parecem relacionar-se com as características clínicas e doenças associadas, orientação terapêutica e prognóstico.

Materiais e métodos: A pesquisa bibliográfica para a elaboração deste artigo foi obtida através da plataforma *pubmed*. Foram selecionados artigos de revisão, artigos científicos e relatos de casos clínicos publicados nos últimos 10 anos. Após análise e crítica dos artigos selecionados, realizou-se o presente artigo de revisão.

Resultados: Verificou-se que a presença dos anticorpos específicos de miosite se associa a características próprias da DM. Os anticorpos anti-sintetase estão associados a doença pulmonar intersticial e os anti-Mi2 associam-se à DM clássica e estes doentes apresentam geralmente bom prognóstico com uma boa resposta ao tratamento com corticosteroides. O anticorpo anti-MDA5 foi associado a DM amiopática e doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva e estudos recentes vieram mostrar a sua associação a níveis baixos de ferritina e “mãos de mecânico”. O anticorpo anti-NPX-2 associa-se a manifestações cutâneas menos intensas, à exceção da calcinose, e a sintomas musculares mais pronunciados, e mais frequentemente a malignidade. O anticorpo anti-TIF1 é um dos anticorpos mais frequentes na DM juvenil e têm-se mostrado um bom marcador para a malignidade associada à DM. Não se parece associar a manifestações sistémicas da doença, mas associa-se, por outro lado, a manifestações cutâneas intensas. A presença de anticorpo anti-SAE parece associar-se

ao desenvolvimento de miosite progressiva, particularmente disfagia, sendo o quadro por vezes acompanhado de sintomas constitucionais e boa resposta ao tratamento.

Conclusão: A descoberta de novos anticorpos tem permitido uma abordagem mais focada no paciente com DM uma vez que a sua presença se associa a características próprias que possibilitam direcionar o diagnóstico, prognóstico e terapêutica. Seria útil a realização de estudos com amostras mais abrangentes de forma a descrever melhor as características descritas nos estudos recentes, principalmente dos novos autoanticorpos.

Palavras-chave: Dermatomiosite, autoanticorpos, malignidade, anti-MDA-5, anti-NPX-2, anti-TIF1.

2. Abstract

Introduction: Dermatomyositis is an idiopathic inflammatory myopathy of the skin and muscle presumed to have an autoimmune pathogenesis and presents with various clinical characteristics within a wide spectrum of clinical presentations. Autoantibodies are present in most cases and seem to be related to different clinical features, associated diseases, therapeutic orientation and prognosis.

Materials and methods: Bibliographic research for the elaboration of this article was obtained through the *Pubmed* platform. Selected review articles, scientific articles and reports of clinical cases published in the last ten years were the object of a careful and critical analysis to perform the present review.

Results: The presence of specific myositis antibodies has been shown to be associated with specific DM characteristics. Anti-synthetase antibodies are associated with interstitial lung disease and anti-Mi2 are associated with classical DM and a good overall prognosis and a good response to corticosteroids. Anti-MDA5 is associated with amyopathic DM and rapidly progressive interstitial lung disease, with recent studies showing association with low levels of ferritin and “mechanic’s hand”. Anti-NPX-2 is associated with less intense skin manifestations, with exception of calcinosis, more pronounced muscular symptoms and the coexistence of malignancy. Anti-TIF1 is one of the most frequent antibodies in juvenile DM and has been demonstrated to be specific marker for malignancy associated with DM. It does not seem to be associated with systemic manifestation of the disease, but mostly with intense cutaneous manifestations. Anti-SAE antibodies appear to be associated with the development of progressive myositis, particularly dysphagia, accompanied sometimes by constitutional symptoms. These patients have, in general, a good response to treatment.

Conclusion: The discovery of new antibodies has allowed a more focused approach of the patient with DM since its presence is associated with particular characteristics that allow a more correct diagnosis of the subtype of dermatomyositis. Studies with more comprehensive samples would be useful in order to better define the characteristics described in recent studies, especially regarding these new antibodies.

Key words: Dermatomyositis, autoantibodies, malignancy, anti-MDA-5, anti-NPX-2, anti-TIF1.

3. Introdução

A dermatomiosite (DM) é uma miopatia inflamatória idiopática da pele e do músculo estriado relativamente rara que se caracteriza por uma apresentação clínica variada da pele e outros órgãos alvo.

Importa reconhecer as manifestações cutâneas da DM, como o sinal e as pápulas de Gottron, as alterações periungueais, o eritema heliotropo, fotossensibilidade, e as manifestações musculares como a fraqueza muscular proximal progressiva. A DM pode ainda associar-se a outras doenças autoimunes, como o Lúpus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjogren, esclerodermia, artrite reumatóide e doença mista do tecido conjuntivo.

O diagnóstico de DM deve ser um processo cuidadoso e sistematizado devido à grande variabilidade na sua apresentação e ainda ao envolvimento de outros órgãos. Os critérios de Bohan e Peter têm sido utilizados universalmente, mostrando ainda hoje uma boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico desta doença.

Os autoanticorpos são detetados na maioria dos pacientes com DM e parecem relacionar-se com manifestações clínicas próprias, doenças associadas, resposta ao tratamento e prognóstico. Alguns destes anticorpos apresentam uma elevada especificidade para a DM e têm sido, até agora, utilizados como auxiliares no diagnóstico.

Mais recentemente, a descoberta de novos anticorpos específicos de miosite, como os anticorpos anti-MDA5, anti-SAE, anti-TIF1 e anti-NPX2, parece permitir uma abordagem mais focada no diagnóstico da DM, pelo facto de cada um destes anticorpos se associar a características próprias da doença.

Torna-se essencial perceber de que forma a presença destes anticorpos pode ser útil no futuro como auxiliares no diagnóstico da DM, orientação da terapêutica e prognóstico.

Assim, com este artigo de revisão, pretende-se realizar uma revisão sistematizada dos conteúdos da literatura atual, descrevendo e comparando as características associadas aos novos autoanticorpos associados à dermatomiosite, inferindo sobre a sua relevância em Dermatologia.

4. Materiais e métodos

Para a elaboração deste trabalho de revisão, foram consultados artigos científicos, artigos de revisão e relatos de casos clínicos, obtidos com recurso à plataforma *pubmed*. Para a pesquisa utilizaram-se os termos “dermatomiositis”, “antibodies” e “clinical features”. Restringiu-se a pesquisa a artigos de língua inglesa e portuguesa.

Dado que a bibliografia relativa ao tema proposto é relativamente escassa, tornou-se necessário expandir a pesquisa a artigos publicados nos últimos 10 anos.

Foram analisadas 29 referências bibliográficas, selecionadas de acordo com a sua relevância. Embora o artigo seja essencialmente dirigido aos novos anticorpos, tornou-se essencial compreender a epidemiologia, características clínicas, classificação e tratamento, de forma a ser conseguida uma melhor integração do tema.

Após uma análise cuidada e crítica de toda a bibliografia selecionada, elaborou-se o presente artigo de revisão.

5. Desenvolvimento

5.1. Dermatomiosite – considerações gerais

A DM é enquadrável nas miosites inflamatórias (MII) caracteriza-se por lesões da pele e inflamação dos músculos esqueléticos/estriados podendo também atingir outros órgãos, mostrando uma grande variabilidade tanto na expressão clínica como na resposta à terapêutica e prognóstico (1).

A incidência, de acordo com um estudo de base populacional, é de 9,63 em cada 1 milhão de pessoas e a prevalência é de 21,42 por 100000 pessoas (2)

As MII podem ser classificadas em DM, Poliomiosite, Miosite por corpos de inclusão e outros subgrupos de miosite, como miosite eosinofílica, miosite nodular focal, miosite granulomatosa, induzida por drogas, infecciosa, miosite orbital, miofasceíte macrofágica, miosite ossificans e miosite hereditária. A DM é ainda classificada em DM no adulto e DM juvenil, que se divide depois em vários subtipos (1)

Clinicamente, a DM é caracterizada por fraqueza muscular subaguda, proximal e progressiva, lesões cutâneas, ou ambas. Nas crianças e nos jovens adultos, a doença pode ter um início mais abrupto, caracterizado por fraqueza e dor muscular que se manifesta em poucas semanas, associado a cansaço e febre com início agudo. A inflamação muscular pode envolver os músculos do pescoço, faringe e trato esofágico proximal conduzindo a disфонia e disfagia progressiva, com dificuldade na deglutição (3).

Aproximadamente 20% dos pacientes com DM que apresentam as características típicas na biópsia muscular desenvolvem lesões cutâneas, mas não apresentam fraqueza muscular. Este é um tipo particular de DM denominado Dermatomiosite Amiopática (4).

As características cutâneas têm um papel importante no diagnóstico. De facto, em cerca de metade dos pacientes elas precedem o envolvimento muscular em meses ou anos. Por outro lado, aproximadamente 6% dos pacientes com DM não apresentam envolvimento cutâneo. Por vezes, o diagnóstico diferencial com outras doenças do tecido conjuntivo com base na clínica, pode ser bastante difícil, especialmente no caso do Lúpus eritematoso sistémico. Foi sugerido que estas lesões possam ser classificadas em 7 categorias: patognomónico, característico, compatível, pouco comum, raro, descrito recentemente e inespecífico (1,4).

As lesões patognomónicas são o sinal de Gottron e as pápulas de Gottron.

O sinal de Gottron apresenta-se como lesões eritematosas com descamação ao longo das bainhas dos extensores dos dedos das mãos, joelhos, cotovelos e, menos comumente, no maléolo medial. A associação de eritema no dorso das mãos com lesões papulares, purpúricas e infiltrativas na superfície dorsal das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas, é chamada de pápulas de Gottron. Coexistem lesões purpúricas e hemorrágicas dolorosas periunguais por vezes com pequenas pústulas ou lesões necróticas da prega proximal ungueal (1,5).

As lesões características são o eritema heliotrópio (mais comumente nas pálpebras superiores), eritema em V na zona do decote e no pescoço e outra área em V no dorso (sinal do xaile), telangiectasias periungeais dolorosas e dermatite descamativa do couro cabeludo, pontualmente formando placas atróficas eritematosas que conduzem a alopecia cicatricial que pode persistir depois de diminuir a atividade da doença. Estas lesões podem, numa fase inicial, conduzir falsamente a um diagnóstico de dermatite seborreica ou psoríase (1,5)

Lesões compatíveis com DM são a poiquilodermia fotossensível, sinal de “holster”, edema periorbital e inflamação facial.

A poiquilodermia pode apresentar-se com hipo ou hiperpigmentação, telangiectasias e atrofia e aparece tipicamente na zona superior do tórax ou, com menos frequência, na região nadequeira, ancas e coxas. As lesões cutâneas podem ser assimétricas e apresentar um curso crónico, com cor púrpura e atrofia (poiquilodermatomiosite). A presença de lesões nas ancas e face lateral da coxa é conhecida como sinal de “holster” ou do coldre (1).

As *alterações menos comuns* são lesões vesico-bolhosas e ulceradas, erosivas e necróticas, manifestações de vasculite cutânea e calcinose cutânea.

A vasculite cutânea e a calcinose ocorrem principalmente na DM juvenil. A calcinose, particularmente, está presente em cerca de 30% dos portadores da doença e é uma das principais causas de morbidade nestes doentes, localizando-se comumente em locais de microtrauma frequente (joelhos, cotovelos, nádegas), desenvolvendo dor quando localizada profundamente (1,3–5). A calcinose associa-se ainda a uma duração prolongada da doença e à presença do anticorpo anti-NXP-2 (1,3,6). O desenvolvimento de qualquer uma destas lesões, assim como de lesões vesiculo-bolhosas, deve promover uma pesquisa diagnóstica aprofundada de forma a descartar a hipótese de neoplasia associada (1).

As *lesões raras* incluem a “mão de mecânico”, hiperqueratose folicular, eritema flagelado, paniculite, mucinose, eritrodermia e lesões da mucosa oral.

Na ausência de outras lesões cutâneas ou musculares, a “mão de mecânico” pode ser confundida com uma dermatite de contacto irritativa. Caracteriza-se por uma hiperqueratose bilateral com fissuras nos dedos e palmas e é uma lesão típica da síndrome anti-sintetase. Apesar disso, ela foi por vezes descrita em casos de DM, estando particularmente associada ao anticorpo anti-MDA5 (1,5,7).

Algumas *lesões foram descritas recentemente* e incluem as pápulas de Gottron inversas ou ulceradas, ulceração da polpa digital e o “pé de caminhante”. Estas características estão

relacionadas com a presença do anticorpo anti-MDA5 e de doença pulmonar intersticial. O “pé de caminhante” foi assim denominado devido ao seu padrão simulando calosidades (1,8)

Fotossensibilidade, fenómeno de Raynaud e prurido são *manifestações inespecíficas* (1)

Além das manifestações clínicas, outro passo importante no diagnóstico da DM é a avaliação da força muscular. Como descrito anteriormente, a DM caracteriza-se por fraqueza muscular proximal progressiva. Os doentes vão, por isso, descrever dificuldade em realizar certas tarefas como pentear o cabelo, tentar chegar a objectos colocados em prateleiras altas, subir escadas ou levantar-se da cadeira.

Laboratorialmente, os testes clássicos para avaliação da agressão/inflamação muscular são a medição dos valores séricos de aldolase e creatina fosfoquinase (CK). Ambas as enzimas se encontram em altas concentrações no músculo estriado esquelético e aproximadamente 95% dos doentes com DM mostram concentrações destas enzimas 5-50 vezes mais altas que o normal em algum momento do curso da doença e ajudam a diferenciar a DM de outras doenças autoimunes. A medição destas enzimas pode ainda ser útil para identificar períodos de exacerbação de doença muscular durante a progressão da doença. (2,4)

Outras enzimas musculares, como a lactato desidrogenase, alanina e aspartato aminotransferase e mioglobina, poderão estar elevadas na DM mas apresentam uma especificidade diagnóstica inferior à aldolase e CK. Uma vez que as lesões cutâneas frequentemente precedem os sintomas musculares na DM, é importante realizar medições seriadas destas enzimas de forma a caracterizar o aparecimento e evolução do atingimento muscular. (2,4)

A biópsia muscular, realizada mais comumente no tríceps braquial, é uma forma clássica de diagnóstico e pode fornecer importantes informações na suspeita de DM. As

alterações típicas da DM incluem inflamação linfocítica perivascular e do endomísio crônicas, atrofia e necrose de fibras musculares. (2–4)

A electromiografia é outro teste de diagnóstico realizado em músculos proximais, tipicamente o tríceps braquial. Alguns dos achados típicos incluem irritabilidade membranar, potenciais de fibrilação e evidência de enervação-desinervação. (2,4)

Ultimamente a utilização de exames imagiológicos como a ressonância magnética têm mostrado grande potencial por não serem invasivos e apresentarem uma sensibilidade elevada na identificação de sinais de inflamação muscular como edema, calcificação e infiltração adiposa do músculo. A ecografia pode ser útil na identificação de edema e tem a vantagem de apresentar baixo custo e uma simples utilização. No entanto, a sensibilidade na identificação de inflamação muscular é inferior à da ressonância magnética. (2)

Bohan e Peter propuseram o primeiro modelo diagnóstico em 1975 e, até aos dias de hoje, tem sido bem aceite e continua a ser utilizado pela sua simplicidade e elevada sensibilidade. No geral a sensibilidade destes critérios é de 74 a 100%, enquanto a sua especificidade é de cerca de 90% (1,3,4).

Este modelo apresenta 5 critérios: fraqueza proximal simétrica e progressiva, elevação das enzimas musculares, anormalidades no EMG, alterações na biópsia muscular e exantema cutâneo típico. A presença de exantema cutâneo é obrigatória para fazer o diagnóstico. Estes critérios não permitem, no entanto, fazer o diagnóstico de DM amiopática, que se baseia nos anticorpos específicos de DM, nem tem em consideração os achados da ressonância magnética.

Alguns autores sugeriram uma modificação nos critérios de Bohan e Peter devido à frequente sobreposição de características comuns a outras doenças sistémicas autoimunes.

Outros critérios também foram propostos, como o Dalakas, que apresenta elevada especificidade mas uma sensibilidade diminuída em relação aos critérios de Bohan e Peter, daí não terem sido adoptados na prática clínica comum (1).

De forma semelhante às outras doenças inflamatórias autoimunes, a base do tratamento é a terapêutica imunossupressora, aliada a fisioterapia e prevenção das complicações. O agente terapêutico mais usado é a prednisolona em monoterapia ou em combinação com um segundo agente como metotrexato, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, IVIG, entre outros. (2–4)

Um exemplo de uma estratégia terapêutica é iniciar prednisolona isoladamente durante 6 meses e ir reduzindo a dose gradualmente durante 18 meses. Nos pacientes com reaparecimento de sintomas, ou nos casos em que estes não se conseguem controlar, deve-se optar por adicionar um segundo imunossupressor. Vários agentes são eficazes em segunda linha, como metotrexato, imunoglobulina intravenosa, micofenolato mofetil, azatioprina, tacrolimus, sirolimus, etanercept, rituximab, fludarabina, ciclosporina e ciclofosfamida. Deste grupo destaca-se o metotrexato, o micofenolato mofetil e a azatioprina pelo seu baixo custo e bom perfil de segurança. (2)

Tanto o micofenolato mofetil como a azatioprina têm mostrado bons resultados no tratamento da doença pulmonar intersticial associada à DM e são usados em associação com a prednisolona nestes casos. O rituximab, um anticorpo monoclonal contra anti-CD20, tem-se mostrado como uma terapêutica promissora no tratamento da DM resistente, tanto no adulto como nos jovens. (1)

A fisioterapia deve ser iniciada precocemente pois ajuda os doentes a manter a força muscular e a aprender novas estratégias para as atividades da vida diária. (2,4)

Uma vez que estes doentes são submetidos a terapêutica corticosteroide prolongada é mandatória a prevenção de osteoporose com doses diárias de cálcio e vitamina D. Os doentes

devem ainda ser recomendados a evitar a luz UV, devido à fotossensibilidade associada à DM. O uso de roupa protectora, creme de proteção solar e evicção das horas de maior exposição solar são medidas a adotar. (2)

Auto-anticorpos são detectados na maioria dos pacientes com doenças do tecido conjuntivo, nomeadamente na dermatomiosite, e parecem apresentar um papel importante no diagnóstico uma vez que se relacionam caracteristicamente com as manifestações clínicas ou doenças em particular e podem ter um papel importante na orientação prognóstica e terapêutica. (9–11)

Na dermatomiosite os autoanticorpos podem ser divididos em dois grupos, baseados na acuidade diagnóstica. No primeiro grupo são chamados anticorpos associados à miosite e dele fazem parte os anticorpos anti-PMscl, anti-U, anti-U2, anti-U3, anti-RNP, anti-Ku, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La e ANA, que frequentemente se encontram noutras doenças auto-imunes do tecido conjuntivo, nomeadamente no Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren e esclerodermia sistémica progressiva.

O segundo grupo corresponde aos anticorpos específicos de miosite, com uma especificidade diagnóstica de mais de 90%. Deste grupo fazem parte os anticorpos antisintetase, nomeadamente os anti-jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ, e os anticorpos anti-Mi2 e anti-SRP. (9) Recentemente, novos anticorpos têm sido descobertos e parecem ter um papel importante para a orientação diagnóstica e prognóstica da doença. Entre eles estão os anticorpos anti-MDA5, anti-NXP-2, anti-TIF1 e anti-SAE.

No presente trabalho pretendemos rever em detalhe os principais autoanticorpos específicos relacionados de forma mais específica com a DM, nomeadamente os do 2º e 3º grupo e avaliar a sua relação com os diferentes tipos de lesões cutâneas e envolvimento sistémico na DM, bem como a sua importância para o diagnóstico e orientação prognóstica.

5.2. Anticorpos anti-sintetase

Os anticorpos anti-sintetase estão dirigidos a enzimas específicas que catalizam a ligação dependente de ATP dos aminoácidos ao RNA de transferência (tRNA) durante a síntese proteica. Este grupo inclui vários subtipos como anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-ZO, anti-YRS/HA. Destes, o anticorpo anti-Jo1 é de longe o mais comum, estando presente em 10-40% dos pacientes com PM/DM. (9,11)

O anticorpo anti-Jo1 foi o primeiro deste grupo a ser descoberto e, desde então, vários estudos confirmaram a sua especificidade para DM/PM. A sua presença foi ainda associada a um fenótipo clínico característico, descrito por doença pulmonar intersticial, poliartrite/poliartralgia, fenómeno de Raynaud, exantema heliotrópico, pápulas de Gottron e “mão de mecânico”. Todos os anticorpos anti-sintetase se associam a esta síndrome, que foi designada síndrome anti-sintetase. (9,11)

Num estudo por *Li Zhang et al.* onde selecionaram 23 estudos para uma meta análise que inclui 834 pacientes e 1245 controlos, conclui-se que a presença do anticorpo anti-Jo1 se associa ao desenvolvimento de doença pulmonar intersticial na DM/PM. Os autores sugerem assim, que este anticorpo possa ser usada como rastreio para a presença de doença intersticial pulmonar na DM/PM. (12)

A presença de anticorpos anti SSA-Ro, está presente em alguns doentes com positividade para anti-Jo1, e associa-se frequentemente a um envolvimento pulmonar severo e ao desenvolvimento de cancro. (9,11,13)

Boleto et al apresentaram recentemente uma revisão que tenta estabelecer uma relação entre a síndrome anti-sintetase e a presença de malignidade. Foram estudados 51 artigos que descrevem casos de malignidade associada à síndrome anti-sintetase. *Boleto et al* concluem

que a maioria dos pacientes são do sexo masculino e que a doença pulmonar intersticial e a miosite são as manifestações mais comumente associadas a malignidade na síndrome anti-sintetase. O intervalo de tempo médio até ao desenvolvimento de cancro foi $12,3 \pm 23$ meses. Alguns pacientes tinham ainda presente o anticorpo anti-SSA/Ro em associação com anti-Jo1. Tendo em conta estes dados, os autores alertam para a possibilidade da presença de malignidade em doentes com síndrome anti-sintetase e recomendam uma investigação aprofundada na presença de sinais suspeitos de malignidade subjacente. (13)

Alguns estudos recentes sugerem que os restantes anticorpos anti-sintetase além do anti-Jo1, possam estar associados a doença pulmonar intersticial mais severa, de início mais recente e sem miosite associada, o que leva a um pior prognóstico em comparação a pacientes com positividade para anti-Jo1. (11)

5.3. Anti-Mi2

Os anticorpos anti-Mi2 reconhecem a proteína nuclear do complexo NURD (nucleosome remodeling histone deacetylase) que participa na transcrição do DNA e foram originalmente descobertos como os primeiros anticorpos específicos de miosite. (9,11)

Praticamente todos os estudos descritos anteriormente confirmam que os anticorpos anti-Mi2 são específicos para DM. Apesar da variação regional da incidência, estes anticorpos estão presentes, em média, em 10-30% dos pacientes com DM e em 8-12% dos casos de miosite idiopática. (9,11)

Estes anticorpos são sensíveis e associam-se às formas clássicas da DM com manifestações cutâneas típicas, tanto no adulto como na criança, nomeadamente pápulas de Gottron, exantema heliotrópico e eritema em V. Não se parece associar à DM amiopática. (9,11) A positividade para anti-Mi2 parece estar associada a um risco baixo de neoplasia e doença pulmonar intersticial, o que o correlaciona a um prognóstico favorável.

Um recente estudo de *Matsuda et al*, avaliou a severidade clínica e as titulações dos anticorpos durante o tratamento em 4 casos de DM com anti-Mi2 positivo. Em 3 dos casos, verificou-se uma diminuição nos níveis dos anticorpos durante o tratamento. Os autores concluem que as medições das titulações de anti-Mi2 poderão ser úteis como marcadores de severidade e actividade da doença. (14)

O tratamento com corticosteroides nestes pacientes tem mostrado bons resultados com boa evolução clínica e bom prognóstico geral. (9,11)

5.4. Anti Melanoma Differentiation Antigen 5

O autoanticorpo anti-melanoma differentiation antigen 5 (MDA5) foi descrito a primeira vez na dermatomiosite por Sato *et al.*, e chamado de anti-CADM140 (cutaneous amioathic dermatomyosistis), que o associou a DM amioática e doença pulmonar intersticial. Neste estudo, Sato *et al.* descreveram que 53% dos pacientes japoneses com DM amioática apresentavam positividade para anti-CADM140, no entanto era negativo nos 61 pacientes com PM, 27 com DM clássica e outras doenças reumáticas autoimunes, mostrando assim a especificidade deste anticorpo para a DM amioática. Mais tarde, o antigénio foi caracterizado como um recetor citoplasmático viral de dupla cadeia de RNA envolvido na resposta autoimune inata, chamado MDA5 ou interferão induzido por helicase C domínio 1. (11)

Apesar de vários estudos que confirmam a associação deste anticorpo com miopatias inflamatórias idiopáticas, os resultados apresentam algumas inconsistências. Por exemplo, embora Sato *et al* tenham mostrado a associação de anti-MDA5 com DM amioática e doença pulmonar intersticial, num estudo realizado por Bodoki *et al* nenhum dos pacientes tinha positividade para anti-MDA5 (15)

Neste sentido, Li *et al* apresentaram uma revisão da literatura mais recente que analisou 8 estudos com 256 pacientes com PM e 216 controlos saudáveis e 9 estudos com 628 pacientes com DM e 221 controlos saudáveis. Esta revisão confirmou que a presença de anti-MDA5 está associada a DM, particularmente a DM amioática, e não se associa a PM. Além disso, quando avaliado o papel diagnóstico deste anticorpo, os resultados sugerem que o anti-MDA5 possa ser usado como um biomarcador eficaz no diagnóstico de DM amioática. Por fim a presença deste anticorpo parece ainda estar associada a mau prognóstico, particularmente quando presente doença pulmonar intersticial. (16)

Vários estudos demonstraram que os anticorpos anti-MDA5 estão associados a doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva. Uma meta análise, baseada em 16 estudos estimaram que a sensibilidade e a especificidade destes anticorpos para doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva é de 77% e 86%, respectivamente.

Num estudo conduzido por Zhang *et al.*, baseado em 23 estudos que incluíram 834 pacientes e 1245 controlos, foi sugerido que a doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva na DM/PM está associada a vários factores de risco como idade avançada no momento do diagnóstico, associação a artrite/artralgia, febre, presença de anticorpos anti-Jo1, VS e/ou PCR elevada e, como descrito em estudos anteriores, a presença de anticorpos anti-MDA5. (12)

Outros estudos recentes têm vindo a confirmar esta associação, verificando-se ainda um mau prognóstico geral quando a doença pulmonar intersticial está presente. (9–12,15,16). Por outro lado, a malignidade parece estar associada a um risco reduzido de desenvolver doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva (12).

O anticorpo anti-MDA5 parece também associar-se a alterações analíticas em doentes com DM. Um estudo realizado no Japão mostrou que anti-MDA5 se associa a grande prevalência de disfunção hepática e níveis séricos de ferritina aumentados. Gono *et al.* referiu que os valores que se associam a mau prognóstico são valores de ferritina sérica >1600 ng/ml. (11)

Num estudo feito por Yoshiyuki Abe *et al.* com um total de 105 pacientes com DM/PM, em que 22,5% apresentavam positividade para anti-MDA5, analisou-se a relação de anti-MDA5 com a clínica, alterações analíticas, mortalidade e titulações serológicas antes e após o tratamento. Em comparação àqueles com anti-MDA5 negativo, a presença do anticorpo estava mais frequentemente associada a níveis elevados de ferritina, níveis baixos de CK e

aldolase, e positividade menos frequente de ANA. (17)

Alguns estudos estão direcionados para o estudo das características cutâneas que se possam associar à positividade para anti-MDA5. Apesar da clínica da DM apresentar alguns sinais clínicos clássicos (pápulas de Gottron, p.e.), ela pode apresentar-se de uma forma relativamente heterogénea.

Num estudo conduzido por Fiorentino *et al.* na Stanford University School of Medicine, incluíram-se 77 pacientes com DM em que 10 (13%) eram anti-MDA5 positivos. Estes doentes apresentavam um fenótipo cutâneo característico, com ulceração cutânea e/ou pápulas palmares e risco aumentado de dor e ulceração da mucosa oral, edema das mãos, artrite/artralgia e alopecia difusa. (18)

Numa recente meta análise sistemática de Li *et al.*, em que se analisaram 20 estudos com 1500 casos no total, o anticorpo anti-MDA5 foi associado a um risco aumentado de 10 características: sinal/pápulas de Gottron, “mão de mecânico”, eritema em V, úlceras cutâneas, paniculite, alopecia, artrite/artralgia, pneumomediastino, doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva, DM amiopática. (7)

Apesar dos vários estudos, os resultados parecem ainda pouco consistentes, mas mostram que o anticorpo anti-MDA5 pode ter um papel importante na classificação clínica da DM.

A presença deste anticorpo tem sido proposta ainda como orientação do prognóstico e tratamento na DM, sobretudo devido à associação consistente com doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva e seu mau prognóstico. Alguns estudos correlacionaram os níveis serológicos de anti-MDA5 com a severidade das lesões, prognóstico e a recidiva de doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva (19–21). Contudo, num estudo recente, Yoshiyuki Abe *et al.* compararam as titulações do anticorpo antes e depois do início do

tratamento e verificaram uma diminuição das titulações após o início do tratamento na maioria dos doentes, inclusivamente nos casos fatais, o que sugere que as titulações serológicas não serão um bom indicador de prognóstico (17).

5.5. Anti Nuclear Matrix Protein 2

Os anticorpos anti-nuclear matrix protein-2 (NXP-2), originalmente chamados de anticorpos anti-MJ, foram descritos pela primeira vez na dermatomiosite juvenil, tendo sido posteriormente descritos também na dermatomiosite no adulto e denominados anti-NXP-2. (10,11)

A prevalência deste anticorpo varia em diferentes estudos, mas foi demonstrado que se situa entre os 23 e 25% na DM juvenil. Um estudo realizado nos EUA, mostrou ainda que o anticorpo anti-NXP-2 estava presente em 22% dos doentes com DM juvenil, com uma idade média de início da doença de 5,8 anos. No adulto, a prevalência é bastante mais baixa. (10,11)

A presença de anti-NXP-2 foi associada a calcinose cutânea, tanto no adulto como na forma juvenil. Num estudo subsequente, a positividade para este anticorpo associou-se a contratura muscular, atrofia e compromisso funcional significativo (10,11).

Alguns estudos com pacientes adultos com DM, sugeriram também uma associação do anticorpo anti-NXP-2 e a presença de malignidade. Contudo em nenhum dos estudos se obteve significância estatística. (10,11,22)

Um estudo recente por Albayda *et al.* analisou 235 pacientes com DM em que 56 (23,8%) eram anti-NXP-2 positivos, com o objectivo de caracterizar as características clínicas associadas a este auto-anticorpo. Foi comparada a força muscular entre doentes anti-NXP-2 positivos e negativos para esse anticorpo. O número de casos com cancro foi ainda comparado ao da população geral. Este estudo mostra que não houve diferença significativa na força muscular proximal dos membros em comparação à população geral. Por outro lado, comparativamente aos doentes negativos, os com anti-NXP-2 apresentavam fraqueza distal nos braços (35% vs 20%), nas pernas (25% vs 8%) e no pescoço (48% vs 23%). Estes

pacientes apresentavam ainda maior probabilidade de apresentar disfagia (62% vs 35%), mialgia (46% vs 25%), calcinose cutânea (30% vs 17%) e edema subcutâneo (36% vs 19%) em comparação a doentes anti-NXP-2 negativos.

Neste estudo, 5 pacientes (9%) tinham cancro associado à miosite, o que representa um risco 3,68 vezes maior nos doentes com positividade para este anticorpo. Por outro lado, não se verificou diferença significativa na prevalência de cancro associado a miosite entre os doentes positivos e negativos para anti-NPX-2. (22)

No geral, o anticorpo anti-NXP-2 associa-se a manifestações cutâneas menos intensas, à exceção da calcinose, e sintomas musculares mais pronunciados. Apesar de alguns estudos não associarem este anticorpo a malignidade, o estudo de Albayada *et al.* parece mostrar o contrário, o que aumenta a necessidade de uma investigação mais aprofundada nestes doentes.

5.6 Anti Transcriptional Intermediary Factor 1

Targoff *et al.* descobriram um novo anticorpo, originalmente chamado de anti-155/140 e anti-155, que tem como alvo um grupo de proteínas de 140 e 155kd. Este auto-anticorpo foi mais tarde chamado anti-TIF1, pois era dirigido ao transcriptional intermediary factor 1, sobretudo γ/α (anti-TIF-1 γ/α), mas nalguns pacientes existiam também anticorpos anti-TIF1- β . (10,11)

Este anticorpo parece associar-se tanto à DM no adulto como à DM juvenil, com uma frequência que varia entre os 9-41%, mas vários estudos têm mostrado que este anti-TIF1 é um dos anticorpos mais comuns na DM juvenil. (9,10)

Num estudo abrangente por Lisa G. Rider *et al.*, com 430 doentes com miopatias inflamatórias idiopáticas juvenis, em que 374 doentes apresentavam pelo menos um anticorpo específico de miosite, anti-TIF1 foi o anticorpo mais frequente, presente em 32% dos pacientes com DM juvenil (23). Num outro estudo por Merlo *et al.* em que se testaram 19 adultos diagnosticados com DM e em que 15 (78.9%) apresentavam anticorpos específicos de miosite, anti-TIF1 foi o anticorpo mais frequentemente expressado, mostrando-se positivo em 7 pacientes (36.84%). (9)

A maioria dos estudos mostra uma associação entre anti-TIF1 e a presença de malignidade, particularmente no adulto com idade mais avançada e do sexo masculino (>40 anos), mas foram também descritos alguns casos de malignidade em adultos jovens com DM associada a este anticorpo. Mais particularmente, a presença de anti-TIF1 apresenta um valor preditivo positivo de 42% para associação com malignidade, enquanto o valor preditivo negativo é de 97%. Uma meta análise mostrou ainda que a sensibilidade para diagnóstico de cancro associado à DM era de 78% e a especificidade de 89%. (9,10,24,25)

A elevada presença de malignidade associada a DM, sugere que esta possa ser uma síndrome paraneoplásica. Num estudo recente de Venalis *et al.* analisou-se a frequência de anticorpos anti-TIF1 γ noutras síndromes reumáticas associados a cancro assim como em pacientes com tumores malignos não associados com condições autoimunes. 3 (3,3%) pacientes dos 93 pacientes com síndromes reumáticas paraneoplásicas e 3 (3,1%) dos 95 pacientes com cancro não associado a doença autoimune eram anti-TIF1 γ positivos. 1 (1,3%) paciente dos 80 controlos saudáveis eram também positivo. Tendo em conta estes valores, a sensibilidade de anti-TIF1 γ para diagnosticar síndromes reumáticas paraneoplásicas é de 3,3% e a especificidade é 96,8%. Para o diagnóstico de cancro não associado a doença autoimune, a sensibilidade e a especificidade são 3,2% e 98,7%, respectivamente. (24)

O autor conclui que o anticorpo anti-TIF1 γ não é encontrado normalmente em doentes com cancro ou outras síndromes reumáticas paraneoplásicas não associadas a DM, o que o torna inútil como marcador para cancro ou cancro associado a autoimunidade. Por outro lado, este estudo suporta os diversos estudos anteriormente publicados que consideram o Ac anti-TIF1 γ um marcador específico para malignidade associada a DM. Apesar de neste estudo apenas se considerar o Ac anti-TIF1 γ , sabe-se de estudos anteriores que sempre que há positividade para anti-TIF1, todos os pacientes serão positivos para anti-TIF1 γ , podendo haver dupla ou tripla positividade com anti-TIF1 α e anti-TIF1 β (24).

Clinicamente, a presença de anti-TIF1 não se parece associar a manifestações sistémicas como doença pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud e artrite/artralgia. A miosite é geralmente ligeira, à exceção da disfagia que, segundo um estudo de Mugii *et al.* com 92 pacientes japoneses, parece estar fortemente associada à presença de malignidade e ao anticorpo anti-TIF1 γ (25,26).

Por outro lado, a positividade para anti-TIF1 tem estado associada a manifestações cutâneas extensas e características. Fiorentino *et al.* estudaram 134 pacientes com DM 55 dos quais (41%) com anticorpos anti-TIF1 γ , e evidenciaram a associação a manifestações cutâneas características. Todos os pacientes apresentaram um extenso envolvimento cutâneo e, além das lesões características da DM no adulto, alguns manifestaram ainda características particulares como pápulas hiperqueratósicas palmares, lesões psoríase-“like” e um novo achado de manchas hipopigmentadas com telangiectasias (“red on white”) (26).

Mais recentemente, foi descrito um caso de DM com Acs anti TIF1-gamma/alfa secundário a uma síndrome mielodisplásica. Uma vez que a DM associada a malignidade hematológica se associa a mau prognóstico, os autores assumiram que a DM com positividade para anti TIF1-gamma/alfa secundária a um síndrome mielodisplásica se associava a um prognóstico severo (27).

5.7. Anti Small Ubiquitin-like modifier activating enzyme

Este anticorpo é um dos mais recentemente descritos e foi relatado pela primeira vez por Betteridge *et al.* em 2007. Tem como alvo o heterodímero ativador da enzima small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO-1), SAE1 (SUMO-1 activating enzyme A subunit) e SAE2 (SUMO-1 activating enzyme B subunit), com 40kda e 90kda, respetivamente. (9–11)

No estudo original, Betteridge *et al.* mostrou a presença deste anticorpo em 10% dos pacientes com DM e em nenhum dos pacientes com PM. No estudo subsequente do mesmo grupo, obtiveram-se resultados semelhantes, com positividade para anti-SAE em 8% dos doentes com DM, sendo negativo em todos os doentes com PM. Num estudo de Muro *et al.* com 113 pacientes japoneses, verificou-se a presença de anti-SAE em apenas 1.3% dos doentes, o que parece mostrar uma incidência mais baixa deste anticorpo nesta população. (10,28).

Nos primeiros estudos, a presença de anti-SAE parece associar-se a manifestações cutâneas extensas com pouco envolvimento muscular aquando o aparecimento da doença. Com a progressão da doença, a miosite torna-se clinicamente evidente e o aparecimento de sintomas sistémicos associados é frequente. No estudo de Betteridge *et al.* mais de 75% dos pacientes apresentavam disfagia e mais de 80% desenvolveram febre, perda de peso e elevação dos marcadores inflamatórios. Além disso, 18 % associavam-se a malignidade. Os estudos subsequentes mostraram resultados semelhantes, apesar de alguma variação nas prevalências (9–11,28,29).

Num recente estudo por Yongpeng GE *et al.*, que envolveu 510 pacientes chineses com DM/PM, verificou-se a presença de anti-SAE em 3% dos pacientes com DM, sendo a idade média de aparecimento 59,1 anos. Dos 144 pacientes com PM, nenhum mostrou positividade

para anti-SAE. Clinicamente, 75% dos doentes anti-SAE positivos apresentaram lesões características de DM como pápulas de Gottron e eritema heliotrópico e, tipicamente, 75% dos doentes tinham um exantema cutâneo difuso vermelho escuro ou um exantema pigmentar difuso. A ulceração cutânea também estava presente em 58% dos pacientes. Seis pacientes começaram por exibir apenas sinais cutâneos, mas desenvolveram gradualmente miosite num tempo médio de 3,5 meses. 64% desenvolveram doença pulmonar intersticial e disfagia e dois dos doentes tinham cancro. Em 38% dos doentes, o quadro complicou-se com hipertensão arterial pulmonar ligeira. Os parâmetros inflamatórios e as enzimas musculares também se mostraram elevadas em mais de metade dos doentes (29). Os autores concluem que doentes com positividade para anti-SAE, quando comparados com doentes negativos para este autoanticorpo, desenvolvem a doença mais tardiamente, têm uma incidência de disfagia elevada e não mostram diferenças quanto à incidência de doença pulmonar intersticial e cancro (29).

Apesar da elevada incidência de disfagia e das manifestações cutâneas extensas, a maioria dos pacientes com o anticorpo anti-SAE parece responder bem à terapia imunossupressora e mostra um bom prognóstico geral. (9,29)

Tabela 1 – Anticorpos específicos de miosite

Anti-sintetase	<ul style="list-style-type: none">- Doença pulmonar intersticial- Síndrome anti-sintetase- Com/sem miosite
Anti-Mi2	<ul style="list-style-type: none">- DM clássica- Bom prognóstico
Anti-MDA5	<ul style="list-style-type: none">- Dermatomiosite amiopática- Doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva- Mau prognóstico- Artralgia/artrite, febre, ulceração da pele e mucosas, aumento dos parâmetros inflamatórios
Anti-NPX2	<ul style="list-style-type: none">- DM juvenil- Sintomas musculares pronunciados (disfagia)- Calcinose cutânea- Malignidade?
Anti-TIF1	<ul style="list-style-type: none">- DM juvenil- Malignidade associada à DM- Lesões cutâneas extensas (pápulas hiperqueratosas palmares, lesões psoríase-like, machas “red on White”)
Anti-SAE	<ul style="list-style-type: none">- Lesões cutâneas isoladas inicialmente- Aparecimento progressivo de miosite- Lesões clássicas da DM- Aumento dos parâmetros inflamatórios- Boa resposta a corticosteróides

6. Discussão

A dermatomiosite é uma miopatia inflamatória idiopática relativamente rara na população geral. Apesar das características e alterações clínicas específicas para o diagnóstico, a DM apresenta uma apresentação extremamente variada, o que dificulta o diagnóstico e a orientação terapêutica.

Os anticorpos específicos de miosite têm mostrado grande utilidade na orientação da DM por se associarem a características clínicas particulares, permitindo realizar uma abordagem mais direcionada da doença. Os novos anticorpos parecem apresentar elevada especificidade para a DM.

O anticorpo anti-MDA5 parece associar-se de forma significativa a DM idiopática e doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva e geralmente a um quadro de mau prognóstico. A presença deste anticorpo relaciona-se ainda com sintomas e sinais clínicos como artrite/artralgia, febre, parâmetros inflamatórios elevados e ulceração da pele e mucosas característico de um quadro de doença mais agressiva.

Anti-NPX-2, apesar de também se associar à DM no adulto, é bastante mais frequente na DM juvenil. Clinicamente está associado a sintomas musculares mais pronunciados, principalmente disfagia e fraqueza distal nos braços e pernas. Por outro lado, as manifestações cutâneas nestes doentes são escassas, à exceção da calcinose, que parece ser uma característica dos doentes com positividade para este anticorpo. A associação a malignidade nestes doentes não está bem estabelecida, sendo necessário estudos futuros.

O anticorpo anti-TIF1 é um dos mais frequentes na DM juvenil. Apesar disso, este anticorpo está altamente associado à presença de malignidade, com uma aparente especificidade para a malignidade associada à DM. Clinicamente, doentes com positividade

para anti-TIF1 apresentam geralmente manifestações cutâneas extensas, com lesões clássicas da DM e algumas lesões características como pápulas hiperqueratósicas palmares, lesões “psoríase like” e manchas “red on white”.

Anti-SAE, um dos anticorpos específicos de DM descobertos mais recentemente, parece associar-se tanto a manifestações cutâneas como musculares, geralmente num quadro clínico exuberante que afeta particularmente os adultos. É comum as manifestações cutâneas aparecerem isoladamente no início da doença, vindo o doente mais tarde a desenvolver sintomas musculares. Os doentes apresentam tipicamente lesões características da DM, como pápulas de Gottron e eritema heliotrópico, podendo estar presente ainda ulceração cutânea. A elevação dos marcadores inflamatórios é também comum nestes doentes. Apesar do quadro clínico exuberante, os doentes com DM e positividade para anti-SAE, parecem mostrar melhoria significativa após a instituição de terapêutica com corticoesteróides, estando assim a presença destes anticorpos associada a um prognóstico favorável.

Ao aliar os critérios de diagnóstico anteriormente estabelecidos com a pesquisa de autoanticorpos específicos de miosite, em particular os novos anticorpos, o médico poderá direcionar o diagnóstico e o tratamento, o que leva a abordagem mais eficiente na orientação da doença.

No entanto, os dados disponíveis neste momento são ainda escassos e inconsistentes entre a maioria dos estudos para os anticorpos mais recentes, particularmente anti-TIF1 e anti-SAE, o que se deve, em parte, ao facto da DM ser uma doença relativamente rara, dificultando a realização de estudos de grande dimensão, havendo necessidade de estudos mais abrangentes.

7. Conclusão

Os anticorpos específicos de miosite têm-se revelado bastante promissores na identificação de diferentes subtipos de DM, características clínicas, bem como resposta à terapêutica.

Neste momento, a sua utilização é essencialmente como auxiliares no diagnóstico. Anticorpos anti-sintetase, como anti-Jo1, e anticorpos anti-Mi2, são utilizados há vários anos e têm permitido uma abordagem mais direcionada da doença. Anticorpos mais recentes, como anti-MDA5, anti-TIF1, anti-NPX-2 e anti-SAE parecem associar-se a características particulares, que permitem uma melhor caracterização da doença, tornando-se assim essenciais na sua abordagem clínica. Destes, o anticorpo anti-MDA5 parece ser o mais bem estudado, associando-se de forma significativa a DM amiopática e doença pulmonar intersticial. A informação disponível sobre os anticorpos anti-NPX-2 e anti-SAE, apresenta ainda algumas inconsistências, pelo que serão necessários futuros estudos que descrevam com significância as características associadas aos mesmos.

A baixa incidência da DM torna-se um obstáculo à realização de estudos com amostras expressivas, sendo importante a realização de meta análises que possam caracterizar os achados mais recentemente descobertos.

No futuro, a pesquisa regular destes anticorpos na prática clínica poderá auxiliar na realização de diagnósticos mais precoces e concretos, assim como uma melhor abordagem no paciente com DM.

8. Agradecimentos

À Professora Doutora Margarida Gonçalo, pela sua contribuição na orientação deste trabalho e pela correção científica.

Aos meus pais, irmão e toda a minha família por todo o apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos, que comigo partilharam estes 6 anos de curso.

9. Referências bibliográficas:

1. Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Selmi C. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review. Vol. 53, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*; 2017. p. 337–56.
2. Strowd LC, Jorizzo JL. Review of dermatomyositis: Establishing the diagnosis and treatment algorithm. Vol. 24, *Journal of Dermatological Treatment*. 2013. p. 418–21.
3. Cavazzana I, Fredi M, Selmi C, Tincani A, Franceschini F. The Clinical and Histological Spectrum of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):88–98.
4. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. Vol. 51, *Muscle and Nerve*. 2015. p. 638–56.
5. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous Manifestations in Dermatomyositis: Key Clinical and Serological Features-a Comprehensive Review. Vol. 51, *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2016. p. 293—302.
6. Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, Fiorentino D. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatology*. 2014;150(7):724–9.
7. Li J, Liu Y, Li Y, Li F, Wang K, Pan W, et al. Associations between anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody and demographics, clinical characteristics and laboratory results of patients with dermatomyositis: A systematic meta-analysis. *J Dermatol*. 2018 Jan;45(1):46–52.
8. Cox JT, Gullotti DM, Mecoli CA, Lahouti AH, Albayda J, Paik J, et al. “Hiker’s feet”:

- a novel cutaneous finding in the inflammatory myopathies. Vol. 36, Clinical Rheumatology. Clinical Rheumatology; 2017. p. 1683–6.
9. Merlo G, Clapasson A, Cozzani E, Sanna L, Pesce G, Bagnasco M, et al. Specific autoantibodies in dermatomyositis: a helpful tool to classify different clinical subsets. *Arch Dermatol Res.* 2017 Mar 7;309(2):87–95.
 10. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Nov;28(6):636–44.
 11. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Feb;52(1):1–19.
 12. Zhang L, Wu G, Gao D, Liu G, Pan L, Ni L, et al. Factors Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Maher TM, editor. *PLoS One.* 2016 May 12;11(5):e0155381.
 13. Boleto G, Perotin J-M, Eschard J-P, Salmon J-H. Squamous cell carcinoma of the lung associated with anti-Jo1 antisynthetase syndrome: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2017;37(7):1203–6.
 14. Tomoko Matsuda, Ikuko Ueda-Hayakawa, Naotomo Kambe, Yonsu Son, Yoshio Ozaki, Yasuhito Hamaguchi, Kazuhiko Takehara, Manabu Fujimoto HO. Four cases of anti-Mi-2 antibody-positive dermatomyositis: relationship between anti-Mi-2 antibody titer and disease severity and activity. 2017;12(10):3218–21.
 15. Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z, Betteridge Z, Szöllősi L, Dankó K. Four

- dermatomyositis-specific autoantibodies—anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5—in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. *Autoimmun Rev.* 2014 Dec;13(12):1211–9.
16. Li L, Wang Q, Yang F, Wu C, Chen S, Wen X, et al. Anti-MDA5 antibody as a potential diagnostic and prognostic biomarker in patients with dermatomyositis. *Oncotarget.* 2017 Apr 18;8(16):26552–64.
 17. Abe Y, Matsushita M, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y, Tamura N. Clinical characteristics and change in the antibody titres of patients with anti-MDA5 antibody–positive inflammatory myositis. *Rheumatology.* 2017 Sep 1;56(9):1492–7.
 18. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): A retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):25–34.
 19. Cao H, Pan M, Kang Y, Xia Q, Li X, Zhao X, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct;64(10):1602–10.
 20. Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, Yagi N, Tennichi M, Takeuchi A, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 2017 Feb;176(2):395–402.
 21. Sato S, Kuwana M, Fujita T, Suzuki Y. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.*

- 2013 May 29;23(3):496–502.
22. Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, Parks C, Paik J, Casciola-Rosen L, et al. Antinuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies and Edema, Muscle Disease, and Malignancy Risk in Dermatomyositis Patients. *Arthritis Care Res.* 2017;69(11):1771–6.
 23. Rider LG, Shah M, Mamyrova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, et al. The Myositis Autoantibody Phenotypes of the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Medicine (Baltimore).* 2013 Jul;92(4):223–43.
 24. Venalis P, Selickaja S, Lundberg K, Ruziene R, Lundberg IE. Anti-TIF1-gamma antibodies are not associated with other paraneoplastic rheumatic syndromes than dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Jul 13;
 25. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Oohata S, Okita H, et al. Oropharyngeal Dysphagia in Dermatomyositis: Associations with Clinical and Laboratory Features Including Autoantibodies. Kuwana M, editor. *PLoS One.* 2016 May 11;11(5):e0154746.
 26. Yang G, Sau C, Lai W, Cichon J, Li W. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1 γ antibodies in adults with dermatomyositis. 2015;344(6188):1173–8.
 27. Palterer B, Vitiello G, Cammelli D. First report of anti-TIF1 γ dermatomyositis in a patient with myelodysplastic syndrome. *Reumatismo.* 2017 Aug 3;69(2):75.
 28. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Low prevalence of anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibodies in dermatomyositis patients. *Autoimmunity.* 2013 Jun 8;46(4):279–84.

29. Ge Y, Lu X, Shu X, Peng Q, Wang G. Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 15;7(1):188. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-00240-6>