

SÍNDROME FEBRIL INDETERMINADO
EM DOENTE COM DERMATOMIOSITE

C Duarte,* P Monteiro,* S Serra,* M João Salvador,** A Malcata***

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, 54 anos de idade com o diagnóstico de Dermatomiosite estabelecido dois meses antes. Apresentou-se, após uma resposta parcial à imunossupressão, com um quadro de Síndrome Febril Indeterminado. Após extensa avaliação diagnóstica foi estabelecido o diagnóstico de tuberculose pulmonar resistente.

Os autores apresentam o caso clínico salientando os diferentes diagnósticos diferenciais perante um caso de Síndrome febril indeterminado num doente com Dermatomiosite.

Palavras-Chave: Dermatomiosite; Febre de Origem Indeterminada; Infecção; Tuberculose.

Abstract

The authors present a clinical case of a male, 54 year-old with the diagnosis of Dermatomyositis has 2 months ago. The patient, after a partial response to immunosuppressive therapy, presents with Fever of unknown origin. After a deep clinical evaluation it was established the diagnosis of resistant pulmonary tuberculosis.

The differential diagnosis of fever of unknown origin in patients with dermatomyositis is discussed.

Keywords: Dermatomyositis; Fever of Unknown Origin; Infection; Tuberculosis.

Introdução

A Dermatomiosite é uma miopatia inflamatória crónica associada a alterações cutâneas características que requer terapêutica imunossupressora adequada. O Síndrome Febril Indeterminado pode surgir como manifestação de doenças do tecido conjuntivo, mas outras causas podem estar associadas.¹ Infecções, incluindo oportunistas, são a causa mais frequente de Síndrome Febril indeterminado.¹

Diversas doenças autoimunes, entre as quais a Dermatomiosite, têm sido associadas a um maior risco de infecções devido à terapêutica imunossupressora, frequentemente necessária ao controlo da doença e por alterações do sistema imunitário.²

A presença de um Síndrome Febril Indeterminado num doente com uma doença autoimune constitui um desafio, implicando uma abordagem multidisciplinar do doente.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 54 anos, raça branca, sem antecedentes relevantes e previamente saudável, transferido do Hospital da área de residência com o diagnóstico de Dermatomiosite estabelecido 2 meses antes, com base na presença de *rash* fotossensível localizado ao decote e região proximal dos braços, mialgias proximais associadas a sensação de défice de força muscular proximal, disfagia alta para líquidos e sólidos, elevação de CK e de marcadores de fase aguda (VS e PCR), anticorpos antinucleares (ANAs) positivos, anti-mitose positivos, EMG com alterações compatíveis com lesão da fibra muscular e biopsia muscular compatível com o diagnóstico de Dermatomiosite. Foi medicado com metilprednisolona (3 pulsos de 1 g/dia ev), seguido de prednisolona 1 mg/kg/dia em esquema de redução e azatioprina (2mg/kg/dia) com boa evolução clínica e laboratorial. Posteriormente apresentou elevação de transaminases, motivo pelo qual a azatioprina foi suspensa e iniciou terapêu-

*Interno do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

**Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

***Director de Serviço, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

tica com Ig ev (400 mg/kg/dia, 5 dias / mensal). Dois meses após o diagnóstico o doente inicia quadro febril, motivo pelo qual é transferido para o nosso Serviço para esclarecimento diagnóstico.

À entrada no Serviço de Reumatologia o doente referia febre (38-39°) de predomínio vespertino, sudoração intensa e emagrecimento (11Kg/3meses), sem qualquer sintoma ORL, respiratório, gastrointestinal ou genitourinário associado. Referia défice de força muscular de predomínio proximal mais intenso na coxa direita. Melhoria das queixas cutâneas e da disfagia referida no início do quadro.

No contexto epidemiológico apenas a referir tratar-se de um guarda prisional, sem viagens recentes, negava transfusões sanguíneas ou comportamentos de risco.

Ao exame objectivo, à entrada no serviço, apresenta-se consciente, orientado, colaborante, Tax: 38.5°, TA: 130/80 mmHg, Lesões eritematosas na região lateral do tronco e pescoço. Sem adenopatias periféricas palpáveis. Auscultação cardiopulmonar sem alterações. Abdómen: mole, depressível e indolor, sem organomegalias. Edema dos membros inferiores com sinal de Godet. Força muscular proximal grau 3/5 nos membros inferiores, grau 4/5 nos membros superiores, sem défices de força muscular distal.

Dos Exames Complementares do diagnóstico realizados destaca-se: anemia normocrômica normocítica (Hb: 9g/dL), sem leucocitose, neutrofilia ou alterações plaquetares. Sem elevação de CK ou aldolase, provas hepáticas normais. PCR: 8.27 mg/dL, VS: 73 mm, Ferritina: 1460, Ferro sérico 45 e Saturação de Transferrina: 31%. Sumária de Urina: sem alterações. Proteinograma electroforético: hipergamaglobulinémia policlonal. Hemoculturas, Uroculturas e cultura de expectoração negativas. Serologias víricas (HIV1 e 2; CMV, EBV, HSV) sem sinais de infecção aguda. ANA's: positivos (++++), padrão granular fino denso, ENA's negativos. RX do Torax: sem alterações pleuroparenquimatosas. Ecocardiograma: derrame pericárdico ligeiro, sem outras alterações. Ecografia abdominal: sem alterações. TAC torácica: sem imagens em vidro despolido, sem outras alterações pleuroparenquimatosas, sem adenopatias mediastínicas.

Cintigrama Osteoarticular: sem sinais de localizações secundárias, sem alterações. Cintigrama com Leucócitos marcados: hipercaptação a nível da região inguinal e coxa direita (Figura 1). Cintigrama com Octreótido: «Hipercaptação a nível de diferentes grupos musculares, mais intenso no mem-



Figura 1. Cintigrama com leucócitos marcados: hipercaptação a nível da região inguinal e coxa direita.

bro inferior direito, estendendo-se desde a raiz da coxa até a porção média e externa da perna. Hipercaptação sugerindo adenopatias mediastínicas, bronco-hilares e inguinais. Sem alterações sugestivas de tumor neuroendócrino» (Figura 2).

Tomografia com emissão de positrões (PET): «marcado envolvimento hipermetabólico em diversos grupos musculares, adenopatias mediastínicas, bronco-hilares, axilares e mediastínicas e baço».

Ao longo do internamento o doente manteve-se febril, com picos de temperatura axilar de 38-39° de predomínio vespertino, acompanhados de arrepios e tremores das extremidades. Apresentou ainda durante o internamento quadro de tumefacção difusa da coxa direita acompanhado de sinais inflamatórios. Apesar de não se ter identificado nenhum agente infeccioso, foram feitas várias antibióterapias empíricas (Ciprofloxacina, Linezolide, Vancomicina) sem qualquer melhoria clínica ou laboratorial. Realizou RMN da coxa que evidenciou infiltração e edema difuso de todos os grupos musculares da coxa direita em relação com miosite (Figura 3). A biopsia muscular da coxa mostrou sinais de miosite inflamatória inespecífica. Culturas de músculo (bacteriologia, micologia e parasitologia) negativas.

Após 1 mês de internamento é identificado no

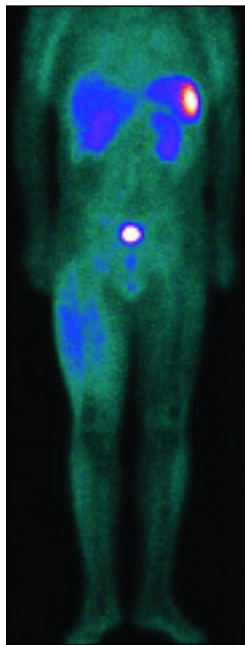


Figura 2. Cintigrama com octreótido: hipercaptação no membro inferior direito, estendendo-se desde a raiz da coxa até a porção média e externa da perna.

lavado broncoalveolar, realizado à entrada, *Mycobacterium tuberculosis complex*. Após discussão do caso com o consultor de Infecção, o doente iniciou terapêutica com tuberculostáticos (pirazinamida, etambutol, isoniazida e rifampicina). Apesar da terapêutica com tuberculostáticos o doente manteve quadro clínico, sem resolução da síndrome febril. Por provável resistência do *Mycobacterium* à rifampicina, a qual se veio posteriormente a confirmar no antibiograma, foi associada Levofloxacina 500 mg id. Após 3 dias o doente encontrava-se apirético, com redução progressiva da tumefacção da coxa direita. Teve alta para o domicílio medicado com tuberculostáticos mantendo a realização de pulsos mensais de Ig ev (total de 6) com boa evolução clínica.

Discussão

A Dermatomiosite é uma miopatia inflamatória crónica associada a alterações cutâneas características. O seu diagnóstico baseia-se na presença de 4 dos seguintes critérios definidos por Bohan e Peter em 1975:^{3,4} 1) fraqueza muscular proximal e simétrica; 2) miopatia inflamatória demonstrada por biopsia; 3) elevação dos níveis séricos de enzi-

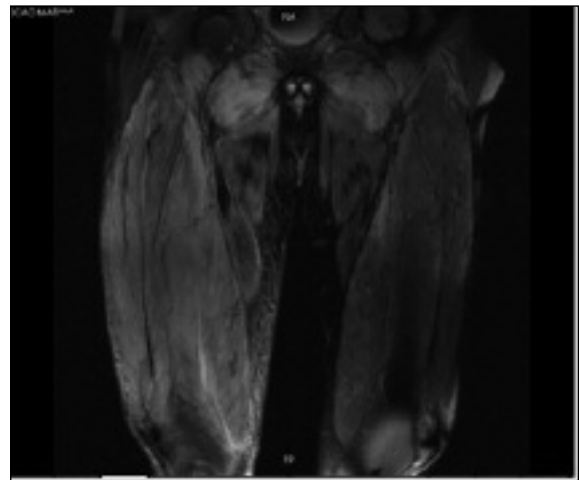


Figura 3. RMN da coxa direita: infiltração e edema de forma difusa de todos os grupos musculares da coxa direita em relação com miosite

mas musculares; 4) evidência electromiográfica de miopatia e 5) achados cutâneos característicos. Mais recentemente, com um melhor conhecimento de autoanticorpos associados as doenças autoimunes, novos critérios de classificação têm sido propostos.^{5,6} O doente apresentado neste caso clínico cumpria, à data de diagnóstico, os critérios de Bohan e Peter.

A presença de uma Síndrome Febril Indeterminado, definido como a persistência documentada de febre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F) por mais de três semanas e sem diagnóstico estabelecido apesar de investigação complementar adequada por uma semana,¹ continua a constituir um desafio clínico, apesar de todos os avanços em meios complementares e terapêutica. As causas de Síndrome Febril Indeterminado são múltiplas, contudo podem ser incluídas nas três principais categorias definidas por Petersdorf and Beeson:⁷ 1) Infecções; 2) Doenças do colagénio e granulomatosas; 3) Neoplasias.

O doente apresentado neste caso clínico tem o diagnóstico de Dermatomiosite baseado em critérios clínicos, laboratoriais, electromiográficos e histológicos. Iniciou terapêutica imunossupressora com boa resposta clínica e laboratorial. Iniciou já sob terapêutica imunossupressora, um quadro de Síndrome Febril Indeterminado. De acordo com o referido anteriormente, vários diagnósticos diferenciais poderiam ser considerados perante este caso clínico. As hipóteses de actividade da Dermatomiosite, infecção e neoplasia foram colocadas *ab initio*.

A actividade da doença é muitas vezes acompanhada de uma síndrome febril. Algumas revisões têm identificado as doenças do colagéneo como uma das causas mais frequentes de Síndrome Febril Indeterminado.^{8,9} A melhoria progressiva da força muscular e mialgias, apresentando neste momento assimetria dos sintomas musculares, normalização de enzimas musculares, biopsia de músculo sem sinais específicos de Dermatomiosite/Polimiosite são achados não favoráveis a esta hipótese.

As neoplasias constituem uma causa frequentemente de Síndrome Febril Indeterminado (7-31%), sendo as neoplasias hematológicas, em particular os linfomas, as mais frequentes.¹ Entre os tumores sólidos, a neoplasia de células renais é a que mais comumente se associa a Síndrome Febril Indeterminado.¹ A Dermatomiosite tem sido frequentemente associada a neoplasias. O diagnóstico de neoplasias em doentes com Dermatomiosite com mais de 50 anos ocorre em cerca de 25%¹⁰ dos casos, atestando a sua forte associação com malignidade. Alguns estudos sugerem que o risco de malignidade é superior na Dermatomiosite que na Polimiosite, especialmente nos primeiros anos de doença.^{10,11} As neoplasias podem ocorrer antes, concomitantemente ou após o aparecimento da miosite.¹² Uma série de neoplasias têm sido referidas em doentes com Dermatomiosite. Neoplasias ginecológicas, nomeadamente neoplasia do ovário, tem sido frequentemente associada.^{13,14} Contudo, outras, incluindo do pulmão, estômago, colorrectal e Linfomas não Hodgkin têm sido associadas.¹³ A Dermatomiosite/Polimiosite associada a neoplasia surge particularmente numa idade mais tardia, no sexo masculino,^{15,16} os anticorpos são frequentemente negativos¹⁷ e resistente à terapêutica imunossupressora habitualmente utilizada.^{18,19} Uma avaliação dirigida a neoplasias deveria ser considerada em todos os doentes adultos com Dermatomiosite.^{20,21} A pesquisa exaustiva de neoplasia está indicada nos 2-3 primeiros anos após o diagnóstico, teoricamente o período de maior risco, ou se novos sintomas/sinais surgirem,¹² devendo a investigação ser orientada pela história clínica e exame objectivo completo.²²

A existência de uma neoplasia oculta foi sempre um dos diagnósticos diferenciais colocado e que orientou a estratégia diagnóstica. O facto de ser um doente do sexo masculino, com mais de 50 anos, com Dermatomiosite recém diagnosticada, com resposta parcial à terapêutica imunossupres-

sora convencional constituíam potenciais factores de risco.

A presença de um Síndrome Febril Indeterminado num doente imunodeprimido, associado a sintomas constitucionais e elevação de marcadores inflamatórios de fase aguda eram achados favoráveis à existência de uma infecção, nomeadamente oportunista. As infecções são a causa mais frequente de Síndrome Febril Indeterminado.^{23,24,25} As infecções mais comuns são a tuberculose, endocardite, abscessos e infecções por CMV.¹ A Tuberculose, sobretudo nas suas formas miliar ou extrapulmonar, deve ser sempre considerada num doente com Síndrome Febril.⁵

Infecções têm sido associadas a Dermatomiosite/ Polimiosite,^{2,26,27} entre as quais infecções oportunistas.^{2,29,30} Alguns estudos têm evidenciado um risco superior de infecções por micobactérias, entre as quais por *Mycobacterium tuberculosis*.³¹⁻³³ Vários factores como a imunossupressão, disfunção do sistema imunitário, envolvimento da musculatura torácica, risco de aspiração por envolvimento esofágico, têm sido associados a este maior risco de infecções nestes doentes.²⁵⁻²⁸

Miofascite tuberculosa, uma situação clínica grave e rara, caracterizada por uma infecção de músculos e fáscia por *Mycobacterium tuberculosis*, poderia ter sido o caso deste doente. A presença de um processo de miosite localizado à coxa direita com sinais inflamatórios e a resolução do quadro clínico com a terapêutica tuberculostática adequada fazem-nos pensar nesta possibilidade. Contudo a ausência de granulomas na biopsia muscular, assim como a pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* negativa tornam esta possibilidade mais remota. Contudo, segundo alguns autores,³⁴ a ausência de granulomas na biopsia e cultura negativa não excluem o diagnóstico devendo proceder-se a outras técnicas como *polimerase chain reaction*. A ausência de resposta clínica à terapêutica inicial com tuberculostáticos é justificada pela resistência do microrganismo à rifampicina. Nestes casos está descrito o uso de quinolonas, nomeadamente de levofloxacina. Contudo, o uso nestes doentes e sua eficácia mantém-se controverso.³⁵

A apresentação deste caso clínico evidencia a complexidade da abordagem de um doente com Dermatomiosite que se apresenta com um quadro de Síndrome Febril Indeterminado, salientando a importância de uma avaliação clínica e complementar adequada e multidisciplinar.

Correspondência para

Cátia Duarte
 Serviço de Reumatologia
 Hospitais da Universidade de Coimbra
 Praceta Mota Pinto
 3000 Coimbra
 E-mail: catiacmduarte@gmail.com

Referências

- Amin K, Kauffman CA. Fever of unknown origin: a strategic approach to this diagnostic dilemma. *Postgraduate Medicine* 2003;114: 69-75
- Jaurez M, Misischia R, Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lúpus erythematosus, scleroderma and polimyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:163-184
- Bohan A, Peter JB. Polimyositis and Dermatomyositis (first of two parts). *N Eng J Med* 1975; 292:344-347
- Bohan A, Peter JB. Polimyositis and Dermatomyositis (second of two parts). *N Eng J Med* 1975; 292:403-407
- Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:231.
- Hoogendijk, JE, Amato, AA, Lecky, BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14:337
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report of 100 cases; *Medicine (Baltimore)* 1996;40 :1-30
- de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicentre study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997;76 :392-400
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, et al. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152:51-55
- Abu Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 433-441
- Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with Polimyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994;21:1855-18-59
- Callen JP, Wortman RL. Dermatomyositis. *Clinics in Dermatology* 2006; 24:363-24373
- Hill CI, Zang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polimyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357:96-100
- Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine* 1994; 73:153-160
- Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors in dermatomyositis and polimyositis: a case control study. *Br J Dermatol* 2001;144:825-831
- Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polimyositis and Dermatomyositis associates with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2003;41:729-734
- Chinoy H, Fertug N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis antibody testing for predicting the risk of cancer associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1345-1349
- Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997;24:360-372
- Fam SG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Clin Rheumatol* 2000; 14:515-533
- Callen JP. The value of malignancy evaluation in patients with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:253-259
- Callen JP. When and how should the patient with dermatomyositis or amyopathic dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol* 2002; 138: 969-971
- Jesus G, Barcelos A, Neves C, Crespo J. Manifestações Reumáticas e Neoplasias. *Acta Reum Port* 2006;31: 305-321
- Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nuclear Medicine Communications* 2006; 27:205-211
- Knockaert DC, Vandersghueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003;253:263-275
- Arnold PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350:575-580
- Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000;355:53-57
- Danko K, Panyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:35-42
- Marie I, Hachulla E, Hantrin PY, et al. Polimyositis and Dermatomyositis: short term and longterm outcome and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001;28:2230-2237
- Viguier M, Fouere S, de la Salmoniere P, et al. Peripheral Blood Lymphocyte subset counts in patients with dermatomyositis: clinical correlations and changes following therapy. *Medicine (Baltimore)* 2003;82: 82-86
- Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Opportunistic infection in Polimyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;53:155-165
- Hernandez Cruz B, Sifuentes-Orsanio J, Ponce de Leon Rosaldis S, Ponce de Leon Garduno A, Diaz Jouanen E. Mycobacterium tuberculosis in patients with systemic rheumatic diseases. A case series. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:289-296
- Mukhopadhyay C, Garg A, Ayyagari A. First documented cured of a suggestive exogenous reinfection in polimyositis with same but multidrug resistant; tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2004; 4:63
- Airio A, Kinnula V, Kauppi M, Koutiainen H, Hakala M. High association of mycobacterial infection with polimyositis in a non endemic country for tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1404-1405
- Liu CH, Liu WC, Chen LW, Chen JS. Tuberculous myofasciitis in dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2008;27:S7-S9
- Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1, Art No CD004795, DOI:10.1002/14651858.CD004695.pub3