

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA E
MIOSITE DE CORPOS DE INCLUSÃO

Paulo Monteiro,* Margarida Coutinho,* Maria João Salvador,** Armando Malcata***

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 69 anos com o diagnóstico de síndrome de Sjögren primária que, passados 8 anos, desenvolve um quadro de fraqueza muscular, tendo-se estabelecido o diagnóstico de miosite de corpos de inclusão. Trata-se de uma associação rara em que se verificou uma boa resposta à terapêutica imunossupressora. Como constatado na literatura, parece existir um subtipo distinto de miosite de corpos de inclusão associado a outras doenças reumáticas sistémicas com melhor resposta à terapêutica e um prognóstico mais favorável.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; Miosite; Corpos de Inclusão; Imunossupressão.

Abstract

The authors report the case of a 69-years-old woman with Sjögren's syndrome. After 8 years of disease she developed muscle weakness and the diagnosis of inclusion body myositis was established. This is a rare association. The patient had a good response to the immunosuppressive treatment. Similar cases can be found in the literature and there seems to be a subset of inclusion body myositis associated with autoimmune diseases that shows a better response to treatment and a more favourable prognosis.

Keywords: Sjögren Syndrome; Inclusion Body; Myositis; Immunosuppression.

Introdução

A designação miosite de corpos de inclusão foi inicialmente proposta por Yunis e Samaha em 1971 para descrever um doente com miopatia inflamatória crónica que evidenciava, por microscopia electrónica, filamentos tubulares intranucleares e intracitoplasmáticos nas fibras musculares. Classicamente, esta entidade caracteriza-se por fraqueza muscular assimétrica, com envolvimento proximal e distal, de evolução crónica e progressiva, má resposta à terapêutica imunossupressora e aparecimento de forma isolada (não associada a outras doenças).² Recentemente têm sido descritos casos isolados de associação de miosite de corpos de inclusão a outras doenças reumáticas sistémicas. Nestes casos, parece haver melhor resposta à terapêutica e um prognóstico mais favorável, especulando-se acerca da existência de subtipos distintos desta entidade.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino com 69 anos, raça branca, casada e reformada com acompanhamento regular em consulta de Reumatologia, desde há 8 anos, com os diagnósticos de síndrome de Sjögren primária e cirrose biliar primária. Inicialmente, por alteração das provas hepáticas, foi observada por Gastroenterologia tendo sido diagnosticada cirrose biliar primária (presença de anticorpos anti-mitochondriais positivos e biópsia hepática confirmando este diagnóstico). Manteve-se monitorização clínica e analítica e tratamento com ácido ursodesoxicólico. Por queixas de artralguas mecânicas, localizadas à coluna lombar e ancas, foi referenciada à consulta de Reumatologia onde se confirmou a natureza mecânica das queixas articulares da doente. Adicionalmente apresentava queixas secas (xerofthalmia e xerostomia), sem outros sintomas de relevo. Ao exame objectivo constatou-se um teste de Shirmmer com 2 mm bilateral e manobras dolorosas na flexão lombar e na mobilização das ar-

* Interno de Reumatologia

** Assistente de Reumatologia

*** Director do Serviço de Reumatologia

Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

ticulações coxofemorais, sem outras alterações relevantes. A investigação complementar demonstrou hipergamaglobulinémia IgA e IgG policlonal, anticorpos antinucleares com padrão mosqueado em título superior a 1/640 com presença de SSA e SSB. A análise histopatológica da biópsia labial revelou infiltrado mononuclear difuso periductal compatível com o diagnóstico de síndrome de Sjögren primária em estágio I.³ O estudo radiológico da coluna lombar e bacia revelava alterações degenerativas com artrose das articulações inter-apofisárias posteriores da coluna lombar. Manteve terapêutica com ácido ursodesoxicólico e lágrimas artificiais. Durante 8 anos permaneceu sem queixas ou intercorrências de relevo.

Após este período, começou por referir discretas mialgias proximais dos membros inferiores que mantinha de forma contínua. Recentemente tinha notado também dificuldade em subir e descer escadas que associava a “falta de força nas pernas”. Negava mialgias dos membros superiores, disfagia ou dificuldade respiratória. Negava artralguas inflamatórias, sendo as artralguas mecânicas discretas, sem limitação da sua vida diária. Não havia perda de peso ou outros sintomas constitucionais, nem queixas localizadas de órgão ou sistema suspeitas de neoplasia. Ao exame objectivo apresentava auscultação cardíaca com sopro sistólico aórtico de grau II/VI, auscultação pulmonar sem alterações, normotensa e apirética, tiróide não palpável e ausência de adenomegalias periféricas, sem alterações à palpação abdominal e mamária. Exame reumatológico sem evidência de artrite ou entesopatia, flexão dolorosa e limitada da coluna lombar. Exame neurológico com força muscular grau 4 em todos os grupos musculares dos membros inferiores e grau 5 nos grupos musculares dos membros superiores, sem alterações da sensibilidade. Escala de miosites 27/30.⁴

Os exames complementares de diagnóstico realizados apresentavam: hemoglobina 11,5 g/dL, leucócitos 3200 / μ L (linfócitos 31,0%, neutrófilos 56,5%), plaquetas 154.000 / μ L, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) 52 U/L (10-42 U/L), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) 26 U/L (7-35 U/L), creatinina fosfoquinase (CPK) 150 U/L (26-140 U/L), aldolase 5,2 U/L (normal <7,6 U/L), velocidade de eritrosedimentação (VS) 67 mm na 1ªH (normal <20), proteína C reactiva (PCR) 1,19 mg/dL (normal <0,5 mg/dL), C3 1,04 g/L (0,9-1,8), C4 0,06 g/L (0,1-0,4), ionograma e restantes parâmetros bioquímicos sem alterações. Hormonas da tiróide,

PTH, sumária de urina normais. Anticorpos antinucleares com padrão mosqueado em título superior a 1/640 com presença de SSA, SSB e anticorpos anti-mitocondriais. Proteínograma e imunoelectroforese com hipergamaglobulinémia G e A policlonal e aumento policlonal de cadeias leves *kappa* e *lambda*. Estudo ecográfico cervical e abdominopélvico com alterações da ecogenicidade das glândulas salivares, sem outras alterações de relevo. No electromiograma dos membros inferiores apresentava sinais de lesão nos músculos vasto interno bilateralmente com aumento da actividade insersional das miofibrilhas. A análise histopatológica, imunohistoquímica e o estudo por microscopia electrónica da biópsia muscular (músculo quadríceps) demonstrou músculo com lesões de mioosite compatíveis com mioosite de corpos de inclusão (Figuras 1-3).

Em reavaliação, 2 meses depois, a doente mantinha queixas e força muscular grau 4 em todos os grupos musculares dos membros inferiores. Analiticamente, e contrariamente às avaliações iniciais, apresentava elevação dos valores de CPK (280 U/L) com aldolase de 6,3 U/L, pelo que se optou por iniciar prednisolona na dose de 1 mg/Kg/dia em esquema de redução progressiva. Manteve a dose inicial de 60 mg/dia durante 6 semanas com redução mensal de 25% até à dose de manutenção de 10 mg/dia. Houve melhoria da força muscular e melhoria clínica da escala de miosites (30/30), com normalização dos valores de CPK, aldolase, VS e PCR. Passado 1 ano do diagnóstico, mantém terapêutica com prednisolona 10 mg/dia, cálcio e vitamina D, alendronato 70 mg semanal e ácido ursodesoxicólico. Mantém-se assintomática e com boa resposta à terapêutica, com escala de miosites 30/30 e parâmetros analíticos de CPK, aldolase, VS e PCR normais.

Discussão

Os doentes com síndrome de Sjögren podem apresentar mialgias, embora habitualmente se tratem de episódios transitórios e auto-limitados.^{5,6} Alguns estudos apontam para que as mialgias estejam presentes em 33% dos doentes com síndrome de Sjögren.⁷ A ocorrência de mioosite subclínica é frequente neste doentes. Num estudo realizado com biópsias musculares de 15 doentes assintomáticos, 11 (73%) apresentavam evidência de mioosite.⁸ Estudos semelhantes em biópsia de doentes com síndrome de Sjögren assintomáticos apon-

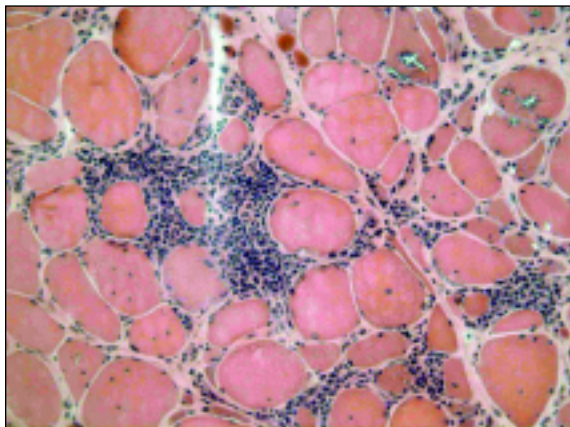


Figura 1. Biópsia muscular (coloração hematoxilina/eosina; ampliação 200×) – infiltrado inflamatório mononuclear endomysial, fibras com «rimmed vacuoles» rodeados por material granular basófilo (no canto superior direito), atrofia e hipertrofia de fibras e fibrose do endomísio (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

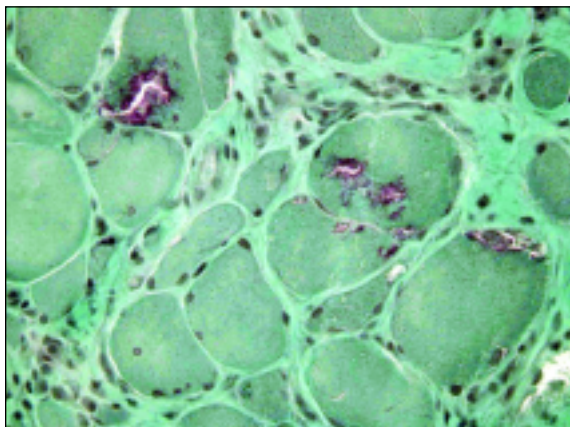


Figura 2. Biópsia muscular (coloração tricrómio de Gomori; ampliação 400×) – material granular rodeando os «rimmed vacuoles» corado de vermelho (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

tam para percentagens de infiltrados inflamatórios entre 5% e 73%.⁷⁻¹⁰ As biópsias musculares de doentes com síndrome de Sjögren frequentemente revelam infiltrados inflamatórios perivasculars ou miosite intersticial sem envolvimento das fibras musculares.⁹ No entanto, estas características são comuns a outras doenças inflamatórias e o seu significado não é claro.^{6,11,12}

A miosite de corpos de inclusão, enquanto entidade clínica isolada, tem dois picos de incidên-

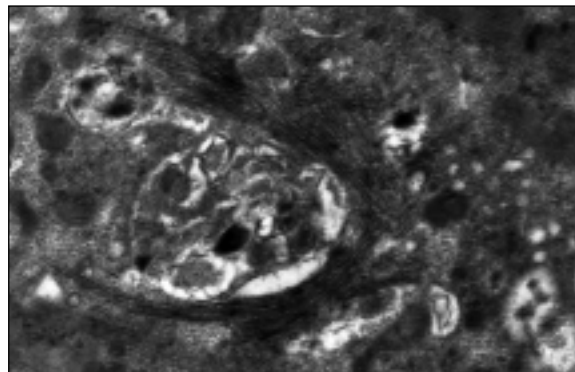


Figura 3. Biópsia muscular (fotografia de microscopia electrónica) inclusões filamentosas no citoplasma adjacentes a vacúolo com corpos vesiculares (imagem gentilmente cedida e legendada pela Dra Olinda Rebelo do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra).

cia, sendo o primeiro pela 3ª década, afectando preferencialmente mulheres e o segundo pela 5ª e 6ª décadas, com maior incidência em homens.^{13,14} Caracteriza-se tipicamente por um início insidioso e tem uma progressão crónica lenta. Pode afectar os músculos proximais e distais e conduzir a atrofia muscular progressiva de alguns grupos musculares. De acordo com estudos recentes, o atingimento dos músculos quadríceps femoral e flexores profundos dos dedos são uma pista para o diagnóstico precoce de miosite de corpos de inclusão.¹⁵ A progressão da doença pode levar à perda da capacidade de deambulação em 10 a 15 anos. Tipicamente a resposta ao tratamento immunosupressor é escassa ou nula.^{16,17} As alterações histopatológicas habituais caracterizam-se por inflamação e degeneração das fibras musculares a que se associam fibras atroficas e vacúolos contendo inclusões granulares eosinofílicas com depósitos granulares basófilos. O aumento da expressão de MHC I e a presença de fibras citocromo-c oxidase (COX) negativas em excesso para a idade, bem como a acumulação de proteínas intracelulares são achados frequentes.^{18,19} O estudo por microscopia electrónica permite a identificação de inclusões intranucleares e citoplasmáticas com filamentos tubulares com 13-18 nm de diâmetro.²⁰

A etiologia da miosite de corpos de inclusão permanece desconhecida. Inicialmente foi proposta uma possível etiologia viral que nunca foi demonstrada.²¹ Mais recentemente, a presença de miosite de corpos de inclusão foi demonstrada em doentes com outras doenças auto-imunes e doenças

reumáticas sistémicas.²²⁻²⁷ Na literatura aparecem descritos raros casos de associação com lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia, dermatomiosite e trombocitopenia crónica auto-imune.^{13,21-23} Assim, alguns estudos sugerem alterações imunológicas na sua génese. Tal hipótese é suportada pela presença de linfócitos T supressores/citotóxicos CD8+ e macrófagos envolvendo as miofibrilhas.^{14,28} Outras teorias defendem que a miosite de corpos de inclusão isolada se deva a degeneração das fibrilhas musculares. Este processo degenerativo estaria dependente de um aumento do *stress* oxidativo intracelular com conseqüente degeneração vacuolar e atrofia das fibras musculares.²⁹

A associação com síndrome de Sjögren também é rara, aparecendo descritos poucos casos na literatura.^{30,31} Uma série de 2002, com base numa pesquisa na *Medline* de 1966-2002, apenas identificou 6 casos publicados.³² Apesar da raridade, foi identificado um terreno genético comum a estas duas entidades: haplotipo HLA DR3, genotipo DQB 10201, especulando-se que a relação e associação entre estas duas doenças possa ser algo mais do que fortuita.³²

Algumas publicações apontam para que, nalguns casos, a miosite de corpos de inclusão possa tratar-se da fase final de um processo inflamatório muscular de natureza imunológica.^{30,33} Numa avaliação de 48 doentes com síndrome de Sjögren, em que 36 foram submetidos a biópsia muscular, os autores encontraram sinais de inflamação em 72% dos casos e alterações histopatológicas compatíveis com miosite de corpos de inclusão em 22% dos casos. Dos doentes com alterações inflamatórias histológicas, apenas 14% apresentavam sintomatologia e dos doentes com alterações compatíveis com miosite de corpos de inclusão, nenhum apresentava sintomatologia compatível com este diagnóstico.³⁴ Estes autores reforçam que as alterações histopatológicas de miosite são frequentes nos doentes com síndrome de Sjögren e que, tais achados, podem não se relacionar directamente com mialgias ou miopatia inflamatória com tradução clínica. Adicionalmente, defendem que as alterações histopatológicas *miosite de corpos de inclusão – like*, mais que uma entidade nosológica específica, podem representar uma degeneração miopática vacuolar devida a miosite subclínica prévia.³⁴ No entanto, nestes doentes com achados histopatológicos *miosite de corpos de inclusão – like*, não houve avaliação por microscopia electrónica.

Na descrição dos raros casos de miosite de cor-

pos de inclusão associados a outras doenças reumáticas sistémicas, não é raro constatar uma melhor resposta à imunossupressão do que seria de esperar num caso de miosite de corpos de inclusão isolada.^{21,30} Nalguns destes doentes, a resposta é temporária (4 anos num dos casos) acabando por evoluir para atrofia muscular por falência da resposta à terapêutica.³⁰ Os autores especulam que parece existir um subtipo de miosite de corpos de inclusão relacionada com doenças reumáticas sistémicas que, pela sua provável natureza inflamatória, responde melhor à imunossupressão.²¹ Estes doentes parecem ter melhor prognóstico. Assim, é sugerido que na miosite de corpos de inclusão se considerem 2 subtipos clínicos – inflamatório e não inflamatório.^{13,35,36} O primeiro é o habitualmente associado a outras doenças reumáticas sistémicas em que as biópsias musculares parecem evidenciar inflamação mais activa. Estes têm melhor resposta à corticoterapia e imunossupressão e, por isso, melhor prognóstico.²¹ A razão homem : mulher na miosite de corpos de inclusão «inflamatória» associada a doença reumática sistémica é de 1:1, o que também difere do previamente descrito para a miosite de corpos de inclusão isolada.²¹

A identificação de miosite de corpos de inclusão com características histopatológicas predominantemente inflamatórias não se limita aos casos associados a doenças auto-imunes. Por outro lado, mesmo nos casos associados a doença auto-imune, existem alterações do tipo degenerativo (apesar do carácter inflamatório mais marcado). Adicionalmente a identificação de alterações inflamatórias e degenerativas nos casos de miosite de corpos de inclusão não associados a doença auto-imune é bastante variável. As alterações histopatológicas inflamatórias e degenerativas podem coexistir na miosite de corpos de inclusão, tanto na doença isolada como na associação a outras doenças. No entanto, na associação com doenças auto-imunes, as primeiras são mais habituais (embora não exclusivas). Assim, o padrão inflamatório predominante (mais frequente na associação a doença auto-imune) parece predispor a uma melhor resposta terapêutica e melhor prognóstico.

A coexistência de doença auto-imune com miosite de corpos de inclusão que se verifica nos poucos casos descritos na literatura (e neste caso concreto), bem como uma melhor resposta à terapêutica imunossupressora, sugere que, num subtipo de doentes com miosite de corpos de inclusão, o processo possa ser imuno-mediado.²¹

No presente caso clínico, constata-se uma associação rara entre síndrome de Sjögren primária e miosite de corpos de inclusão. Como descrito em casos semelhantes, houve boa resposta à imunossupressão, o que parece ser particularmente favorável nesta associação de miosite de corpos de inclusão a doenças reumáticas sistêmicas.

Correspondência para

Paulo Monteiro
Serviço de Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 Coimbra – Portugal
Telef: 239 400 400
E-mail: pjr_monteiro@hotmail.com

Referências

- Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-248
- Eisen A, Berry K, Gibson C. Inclusion body myositis: myopathy or neuropathy? *Neurology* 1983;33:1109-1114
- Chrisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren syndrome. *J Clin Pathol* 1968;21: 656-668
- Catoggio L. Management of inflammatory muscle disease. *Rheumatology* 2008, 4th ed, 1461-68
- Alexander EL. Neuromuscular complications of primary Sjögren syndrome. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, eds. *Sjögren syndrome. Clinical and Immunological Aspects*. Berlin: Spinger-Verlag, 1987:61-82
- Krauss A, Cifuentes M, Villa AR et al. Myositis in primary Sjögren syndrome. Report of 3 cases. *J Rheumatol* 1994;21:4:649-653
- Martinez-Lavin M, Vaughan JH, Tan EM. Autoantibodies and the spectrum of Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979;91:185-190
- Vrethem M, Lindvall VM, Holmgren H et al. Neuropathy and myopathy in primary Sjögren's syndrome: neurophysiological, immunological and muscle biopsy results. *Acta Neurol Scand* 1990;82:126-131
- Alexander EL, Josifek L, Provost TT, Alexander GE. Myositis/vasculitis in primary Sjögren's syndrome (abstr). *Arthritis Rheum* 1982;25:S15
- Molina R, Provost TT, Arnet FC et al. Primary Sjögren's syndrome in men. *Am J Med* 1986;80:23-31
- Layzer RB. Inflammatory and immune disorders. In: Layzer RB, editor. *Neuromuscular manifestations of systemic disease*. Philadelphia: Davis; 1985:227-228
- Leroy JP, Drosos AA, Yiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Intravenous pulse cyclophosphamide therapy in myositis and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:1579-1581
- Cohen MR, Sulaiman AR, Garancis JC, Wortmann RL. Clinical heterogeneity and treatment response in inclusion body myositis. *Arthritis Rheum* 1989;32:734-740
- Emslie-Smith AM, Arahata K, Engel AG. Major histocompatibility complex class I antigen expression immunolocalization of interferon subtypes and T-cell-mediated cytotoxicity in myopathies. *Hum Pathol* 1989;20:224-231
- Oldfors A, Lindberg C. Diagnosis, pathogenesis and treatment of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2005;18:497-503
- Amato AA, Gronseth GS. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol* 1996; 40:581-586
- Askanas V, Engel WK. New advances in inclusion body myositis. *Curr Opin Rheum* 1993;5:753-741
- Engel AG, Hohlfeld R, Banker BQ. The polymyositis and dermatomyositis syndrome. In: Engel AG. *Myology*. New York: Mac Graw Hill; 1994: 1335-83
- Garlepp MJ, Mastaglia FL. Inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996;60:251-255
- Griggs RC, Askanas V, DiMauro S et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-713
- Derk CT, Vivino FB, Kenyon L, Mandel S. Inclusion body myositis in connective tissue disorders: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:324-328
- Chad D, Good P, Adelman L et al. Inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. *Arch Neurol* 1982;39:186-188
- Yood RA, Smith TW. Inclusion body myositis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1985;12:568-570
- Limaye V, Scott G, Kwiatek R et al. Inclusion body myositis associated with systemic lupus erythematosus. *Aust NZ J Med* 2000;30:275-276
- Riggs JE, Schochet SS, Gutmann L et al. Inclusion body myositis and chronic immune thrombocytopenia. *Arch Neurol* 1984;41:93-95
- Tome FMS, Fardeau M, Lebon P et al. Inclusion body myositis. *Acta Neuropathol* 1981; Suppl 7: 287-291
- Lane RJM, Fulthorpe JJ, Hudgson P. Inclusion body myositis a case with associated collagen vascular disease responding to treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:270-273
- Danon MJ, Reyes MG, Perwena OH, Masdeu JC, Manaligod JR. Inclusion body myositis. A corticosteroid resistant idiopathic inflammatory myopathy. *Arch Neurol* 1982;39:760-764
- Askanas V, King Engel W. Inclusion-body myositis – a myodegenerative conformational disorder associated with A β protein misfolding, and proteasome inhibition. *Neurology* 2006; Suppl 1:39-48
- Gea JP, O'Callaghan AS, Valeta JS, Junyent J. Miositis por cuerpos de inclusión y síndrome de Sjögren primario. *Med Clin (Barc)* 2003;120:317-319
- Khraishi MM, Jay V, Keystone EC. Inclusion body myositis in association with vitamin B12 deficiency and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:306-309
- Kanellopoulos P, Baltoyiannis C, Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome associated with inclusion body myositis. *Rheumatology* 2002;41:440-444
- McCoy AL, Bubb MR, Plotz PH, Davis JC. Inclusion body myositis long after dermatomyositis: a report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:235-239
- Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002;29:717-725
- Leff RL, Miller FW, Hicks J, Fraser DD, Plotz P. The treatment of inclusion body myositis: a retrospective review and randomized, prospective trial of immunosuppressive therapy. *Medicine* 1989;72:225-235
- Plotz P, Rider LG, Targoff IN, Raben N, O'Hanlon TP, Miller FW. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis and therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122:715-724