MIOPATIAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

SOUZA FHC, ARAUJO DB, VILELA VS, BEZERRA MC, SIMOES RS, BERNARDO WM, MIOSSI R, CUNHA BM, SHINJO SK.

ELABORAÇÃO: 20 DE JULHO DE 2018.

As miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) constituem grupo de condições raras e heterogêneas de etiologia desconhecida, assinaladas pela presença de infiltrado inflamatório no tecido muscular esquelético. O objetivo **desta diretriz é apresentar aos médicos, especialistas e estabelecimentos de saúde os principais diagnósticos diferenciais das miopatias autoimunes sistêmicas. Para isso foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com os descritores de acordo como PICO:** paciente com miopatia autoimune sistêmica, diagnostico diferencial**. Feita sem restrição de período, na base de dados MEDLINE, foram recuperados 36547 trabalhos, sendo que destes 09 foram selecionados para responder à dúvida clínica. Os detalhes da metodologia e dos resultados dessa diretriz estão expostos do** Anexo I.

INTRODUÇÃO

As miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) constituem grupo de condições raras e heterogêneas de etiologia desconhecida, assinaladas pela presença de infiltrado inflamatório no tecido muscular esquelético. Clinicamente caracterizam-se pelo início insidioso de fraqueza muscular proximal e simétrica. Embora permaneçam como entidades bem reconhecidas, são causas relativamente raras de miopatia [1](**C**). Sendo assim, o diagnóstico diferencial é extenso e compreende doenças que compartilham de algumas características clínicas e/ou histopatológicas além de cursarem com algum tipo de lesão muscular.

Diagnóstico diferencial importante recai sobre a exclusão das miopatias não inflamatórias como no caso das distrofias musculares. Dos muitos tipos de distrofia muscular, vários são diagnosticados em um primeiro momento como sendo miopatia autoimune sistêmica uma vez que podem se manifestar com quadro de fraqueza muscular proximal além da identificação de inflamação na biopsia muscular. Apesar da história familiar de fraqueza muscular poder ser útil na distinção destas condições, dada a possibilidade da ocorrência de mutações de novo, a presença ou ausência desta informação nem sempre é confiável[2](**D**).

RESULTADOS

As miopatias mitocondriais são grupo clinicamente heterogêneo de distúrbios que surgem de um defeito primário na função da cadeia de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa e que podem também se apresentar com quadro de fraqueza muscular proximal. São geralmente parte de doença multissistêmica com envolvimento de tecidos altamente dependentes do metabolismo oxidativo, como músculo esquelético, coração, cérebro, retina, glândulas endócrinas e túbulos renais. Tipicamente caracterizam-se como intolerância ao exercício físico com fadiga prematura e fraqueza muscular uma vez que na maioria dos pacientes com diagnóstico de doenças mitocondriais, a musculatura esquelética encontra-se comprometida. Embora a fraqueza muscular proximal possa ser identificada, nas miopatias mitocondriais os músculos extraoculares também são afetados, o que praticamente não é observado nos pacientes com diagnóstico de MAS. A identificação de determinadas manifestações extra-musculares também pode sugerir a possibilidade de miopatia mitocondrial como por exemplo, presença de alterações cognitivas, comprometimento da audição, convulsões e neuropatia em pacientes com encefalomiopatia mitocondrial [3](**D**). Diversos tipos de envolvimento de sistemas e órgãos podem estar presentes incluindo o sistema endócrino (diabetes *mellitus*, hipopituitarismo, diabetes insípido e hipoparatireoidismo), sistema nervoso (convulsões, demência, enxaqueca, encefalopatia e espasticidade), sistema nervoso periférico (neuropatia periférica), coração (distúrbio de condução, cardiomiopatia), olho (retinopatia pigmentar, atrofia óptica), orelhas (perda auditiva neurossensorial), rim (Síndrome de Fanconi, rins policísticos) e trato gastrointestinal (esteatose, diarreia).

Nas miopatias mitocondriais, os níveis séricos de creatinoquinase (CPK) podem ser normais. Nestes casos, a biopsia muscular corada pelo tricrômio de Gomori revela a presença de fibras com aumento de granulação avermelhada. Deve-se notar, no entanto, que enquanto esses achados são indicativos de disfunção mitocondrial, eles podem ser identificados em muitos outros distúrbios e não são específicos para o diagnóstico da miopatia mitocondrial hereditária [4](**D**).

Outro diagnóstico diferencial importante recai sobre as miopatias metabólicas, caracterizadas por defeitos na utilização pelo tecido muscular de carboidratos ou gorduras, resultando em diminuição da oferta de energia. Manifestam-se como crises de cãibras e fraqueza muscular frequentemente associada à mioglobinúria. Algumas miopatias metabólicas como a deficiência de maltase ácida (doença de Pompe) e a doença de McArdle podem se manifestar com quadro de fraqueza muscular proximal episódica. Este padrão eventualmente pode levar a confusão com diagnóstico das MAS, especialmente na presença de história de cronicidade e não identificação de mioglobinúria [5,6](**C**).

Miopatias endócrinas também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, incluindo o hipotireoidismo ou hipertireoidismo e hiperparatireoidismo, que podem se manifestar com quadro de fraqueza muscular proximal. A miopatia relacionada ao hipotireoidismo é tipicamente caracterizada por desconforto muscular associado com quadro de leve a moderada fraqueza muscular proximal. Níveis séricos de CPK podem se encontrar levemente elevados. Não parece haver associação entre o grau de fraqueza muscular e a gravidade do hipotireoidismo [7](**B**). O hipertireoidismo também se encontra associado à miopatia, embora pareça ser ocorrência menos comum daquela verificada nos casos de hipotireoidismo. Estudo identificou que aproximadamente 60% dos pacientes com diagnóstico de hipertireoidismo não tratados apresentavam evidência clínica de fraqueza muscular proximal, contudo, apenas 10% exibiam alterações miopáticas na eletromiografia [7](**B**). Embora as doenças da tireoide causem a maioria dos casos de miopatias relacionadas à disfunção do sistema endócrino,

anormalidades na função da glândula paratireoide também pode ocasionar miopatias. O hiperparatireoidismo pode ocasionalmente causar síndrome de fraqueza muscular proximal. Nestes casos, níveis séricos de CPK encontram-se normais ou ligeiramente elevados. Biopsia muscular pode evidenciar atrofia sem alteração no arranjo da fibra muscular.

Miopatias induzidas por medicamentos constituem também diagnóstico diferencial. Como exemplo clássico, citamos o uso dos inibidores da HMG-CoA redutase, comumente conhecidos como estatinas, direcionadas ao tratamento das dislipidemias. Podem estar associados a formas variadas de sintomas musculares e toxicidade, como a mialgia, com taxas descritas de 1 a 10%, miosite (definida por sintomas musculares e aumento dos níveis de CPK) e rabdomiólise (aumentos da CPK com evidência de lesão) [8](**D**). Tais efeitos são mais comumente observados nos pacientes portadores de hipotireoidismo ou naqueles que se encontram na vigência do uso de múltiplos medicamentos e ainda naqueles que abusam do consumo de bebidas alcoólicas. Os efeitos musculares adversos relacionados ao emprego das estatinas podem englobar numerosas apresentações clínicas distintas, incluindo mialgia e miosite com ou sem a presença de autoanticorpos. A rabdomiólise, apesar de ser evento raro, eventualmente pode ser observada [8](**D**).

As miopatias infecciosas também entram no rol de diagnóstico diferencias com algumas infecções podendo causar miopatia crônica que pode se assemelhar à polimiosite. São frequentemente desencadeadas por doença viral aguda, como o vírus Coxsackie ou vírus influenza. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) também pode estar associado a quadro de fraqueza muscular, seja como uma característica da própria infecção ou em fases tardias da doença. Além das alterações miopáticas, pode haver evidência de neuropatia sensorial axonal. Infecções bacterianas, exceto pela Doença de Lyme e sífilis, geralmente cursam com miosite focal [9](**D**).

RECOMENDAÇÃO

Embora inúmeras condições possam mimetizar quadros clínicos de miopatias autoimunes sistêmicas, existem várias características que sugerem etiologia alternativa. Podemos citar história familiar positiva, uso de medicamentos, evolução prolongada da fraqueza muscular, fraqueza facial, anormalidades do movimento dos olhos, fraqueza distal igual ou maior que a fraqueza proximal e assimetria da fraqueza. Ausência de autoanticorpos específicos das MAS, de características sistêmicas relacionadas a processos autoimunes e refratariedade ao tratamento com medicamentos imunossupressores, também devem levantar a suspeita para diagnósticos alternativos.

REFERÊNCIAS

1. Tan JA, Roberts-Thomson PJ, Blumbergs P, Hakendorf P, Cox SR, Limaye V. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in South Australia: a 30-year epidemiologic study of histology-proven cases. Int J Rheum Dis. 2013;16(3):331-8. PubMed PMID: 23981756.
2. Cardamone M, Darras BT, Ryan MM. Inherited myopathies and muscular dystrophies. Semin Neurol. 2008;28(2):250-9. Review. PubMed PMID: 18351526.
3. Magner M, Kolářová H, Honzik T, Švandová I, Zeman J. Clinical manifestation of mitochondrial diseases. Dev Period Med. 2015;19(4):441-9. Review. PubMed PMID: 26982751.
4. Milone M, Wong LJ. Diagnosis of mitochondrial myopathies. Mol Genet Metab. 2013;110(1-2):35-41. Review. PubMed PMID: 23911206.
5. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. Brain. 2005;128(Pt 3):671-7. PubMed PMID: 15659425.
6. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García-Consuegra I, Cabello A, Pérez M, Teijeira S, Vieitez I, Navarro C, Arenas J, Martin MA, Andreu AL. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(3):322-8. PubMed PMID: 22250184.
7. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68(6):750-5. PubMed PMID: 10811699.
8. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. Acta Cardiol Sin. 2016;32(6):631-639. Review. PubMed PMID: 27899849.
9. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):473-94. Review. PubMed PMID: 18625683.
10. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/ old_levels. Htm
11. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17:1-12.
12. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
13. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. J Evid Based Med 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Quais os principais diagnósticos diferenciais das MAS?

2. Critérios de elegibilidade

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desenho de estudo.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos.

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed) e em referências dos estudos selecionados.

3.2. Identificação de descritores

P	Paciente com miopatia autoimune sistêmica
I	
C	
O	Diagnóstico diferencial

3.3. Estratégia de Pesquisa

Medline-Pubmed:

- (Muscular Disease OR Myopathies OR Myopathy OR Muscle Disorders OR Muscle Disorder OR Myopathic Conditions OR Myopathic Condition) AND (Autoimmune OR Autoimmune Disease OR Autoimmune Diseases OR Systemic OR Polymyositides OR Idiopathic Polymyositides OR Idiopathic Polymyositis OR Dermatomyositides OR Dermatopolymyositis OR Dermatopolymyositides OR Myositides OR Inflammatory Muscle Diseases OR Inflammatory Muscle Disease OR Inflammatory Myopathy OR Inflammatory Myopathies OR Inclusion Body Myositides OR Inclusion Body Myopathy, Sporadic)

Busca manual

- Referência das referências.

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Essa diretriz foi preparada por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta e ajudar na tomada de decisões durante o diagnóstico diferencial da MAS.

4.2. Confiabilidade – Validade interna

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida de forma independente e cegada, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância. Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra. Somente os trabalhos cujos textos completos encontravam-se disponíveis foram considerados para avaliação crítica. Não foi feita restrição quanto ao ano de publicação.

Idiomas: português, inglês, espanhol.

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford[10] (**tabela 01**).

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Tabela 01: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 2**). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD[11], considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 3**), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE[12], considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	**Cálculo da amostra** Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	**Pacientes** Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	**Seguimento dos pacientes** Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	**Análise** Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	**Resultado** Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	**Definição da exposição (máx. 1 ponto)**	**Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)**	**Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)**	**Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)**	**Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)**	**Escore e nível da evidência**

Tabela 3 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

5. Método de Extração e Analise dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (**tabela 4**).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 4 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (05/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	**36547**

Tabela 5 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

7. Aplicação da evidencia – Recomendação

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

- Será pelo desfecho;
- Terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude e a precisão (desvio padrão e IC95%).

Terá a sua força estimada (Oxford[9]/GRADE[12]) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

8. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

9. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

AMB

Associação Médica Brasileira

APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES