

SÍNDROMA DE OVERLAP

Joana PARENTE, Palmira MATHURDAS, Luísa WANDSCHNEIDER,
João ARANHA, Luís SIOPA

RESUMO

As síndromas de *overlap* são raras e caracterizam-se pela ocorrência num mesmo doente de duas ou mais doenças de natureza auto-imune. A síndrome de *overlap* entre esclerodermia e polimiosite é rara.

Descrevemos um caso de uma doente do sexo feminino de 58 anos de idade, no qual a expressão da doença, a resposta à terapêutica e a evolução observada, apoiam o conceito de que se trata de uma entidade clínica com características distintas que a individualizam entre as doenças auto-imunes.

SUMMARY

OVERLAP SYNDROME

The overlap syndromes are characterized by the occurrence in the same patient of two or more autoimmune diseases. The overlap syndrome between scleroderma and polymyositis is rare.

We describe a case of a 58-year-old woman in which the clinical expression, the effect of therapy and the evolution, support the concept that this syndrome is a distinct clinical entity in the spectrum of autoimmune disease.

J.P., P.M., L.W., J.A., L.S.:
Serviços de Dermatologia e de
Medicina Interna 2. Hospital
Distrital de Santarém. Santarém.
Portugal

INTRODUÇÃO

As síndromas de *overlap* são raras e caracterizam-se pela ocorrência num mesmo doente de duas ou mais doenças do tecido conjuntivo de natureza auto-imune^{1,2}. Descrevem-se na esclerodermia síndromas de *overlap* com polimiosite e dermatomiosite, com lupus eritematoso sistémico, com artrite reumatóide e com síndrome de Sjögren. Uma definição mais abrangente inclui também a associação com outras doenças auto-imunes, como a cirrose biliar primária, a esclerose múltipla e o grupo das vasculites p-ANCA³.

O caso clínico que em seguida se relata ilustra uma síndrome de *overlap* entre esclerodermia e polimiosite.

CASO CLÍNICO

MIEC, 59 anos, sexo feminino, caucasiana, natural e residente em Coruche, doméstica, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Em Agosto de 2007 referiu o aparecimento de artralgias de ritmo inflamatório nas articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais de ambas as mãos e de sintomatologia sugestiva de fenómeno de Raynaud. Em simultâneo, notou a pele da face, dos antebraços e das mãos gradualmente mais espessa e pigmentada.

Nos meses subsequentes passou a referir disfagia intermitente para sólidos e líquidos e episódios de regurgitação alimentar.

Em Setembro de 2008, associaram-se ao quadro clínico anteriormente descrito, mialgias e diminuição da força dos músculos das cinturas pélvica e escapular e também cansaço para médios e grandes esforços.



Fig. 1 – Desaparecimento das rugas da face, microstomia e nariz afilado.

Por agravamento progressivo destes sintomas, causadores de acentuada incapacidade funcional, foi internada no nosso Hospital.

Negava qualquer outra sintomatologia e não se encontrava medicada regularmente com qualquer fármaco.

O exame objectivo revelava uma doente lúcida e colaborante, eupneica, apirética, com tensão arterial de 146/67 mmHg e pulso radial de 86 ppm, regular e rítmico. Apresentava bom estado de nutrição e um índice de massa corporal de 25.

Salientava-se no exame dermatológico a existência de acentuado espessamento da pele de todo o tegumento, estimando-se o *score* de Rodnan em 43. Na face observava-se microstomia, nariz afilado e desaparecimento das rugas (figura 1) e nas mãos era notória a presença de edema difuso com desaparecimento das pregas de flexão (figura 2). No tronco evidenciava-se hiperpigmentação generalizada com áreas de hipopigmentação perifolicular (figura 3).

O exame das massas musculares das cinturas pélvica e escapular revelava músculos com volume e consistência normais, dolorosos à palpação e com acentuada diminuição da força.

O restante exame objectivo não evidenciava alterações.

No estudo analítico do sangue destacava-se uma velocidade de sedimentação de 53 mm/1^{ah} (N <30), creatinina fosfoquinase de 1336 U/L (N 29-168), mioglobina de 1005 ng/ml (N <116), aspartato aminotransferase de 49 U/L (N 5-34) e desidrogenase láctica de 510 U/L (N 125-243).

O hemograma, o estudo da coagulação, as restantes provas hepáticas, as provas de função renal e tiroideia, o proteinograma, a gasometria e o exame sumário de urina eram normais.

O estudo dos marcadores de auto-imunidade mostrou positividade para ANA (1/320) e para anticorpos anti-Scl 70 (3+). A pesquisa dos anticorpos anti-Pm/Scl, Ku, DNA ds, SSA, SSB, RNP, Sm, Jo-1 e anti-centrómero foi negativa.

O exame histopatológico da biopsia cutânea do antebraço esquerdo revelou aspectos característicos de esclerodermia com espessamento global da derme e homogeneização das fibras de colagénio (figura 4).

No exame histopatológico da biopsia do músculo deltóide esquerdo observou-se atrofia das fibras de tipo II e infiltração adiposa do perimísio.

Para melhor caracterização do envolvimento muscular foi realizada ressonância magnética dos músculos das cinturas pélvica e escapular, que revelou edema das massas musculares compatível com o diagnóstico de miosite, e electromiograma que confirmou a existência de lesão da fibra muscular relacionada também com miosite.

As provas funcionais respiratórias mostraram um padrão de alteração restritiva moderada e uma capacidade



Fig. 2 – Edema difuso das mãos e desaparecimento das pregas de flexão dos dedos.



Fig. 3 – Hiperpigmentação difusa do tronco com áreas de hipopigmentação perifolicular: sinal de sal e pimenta.

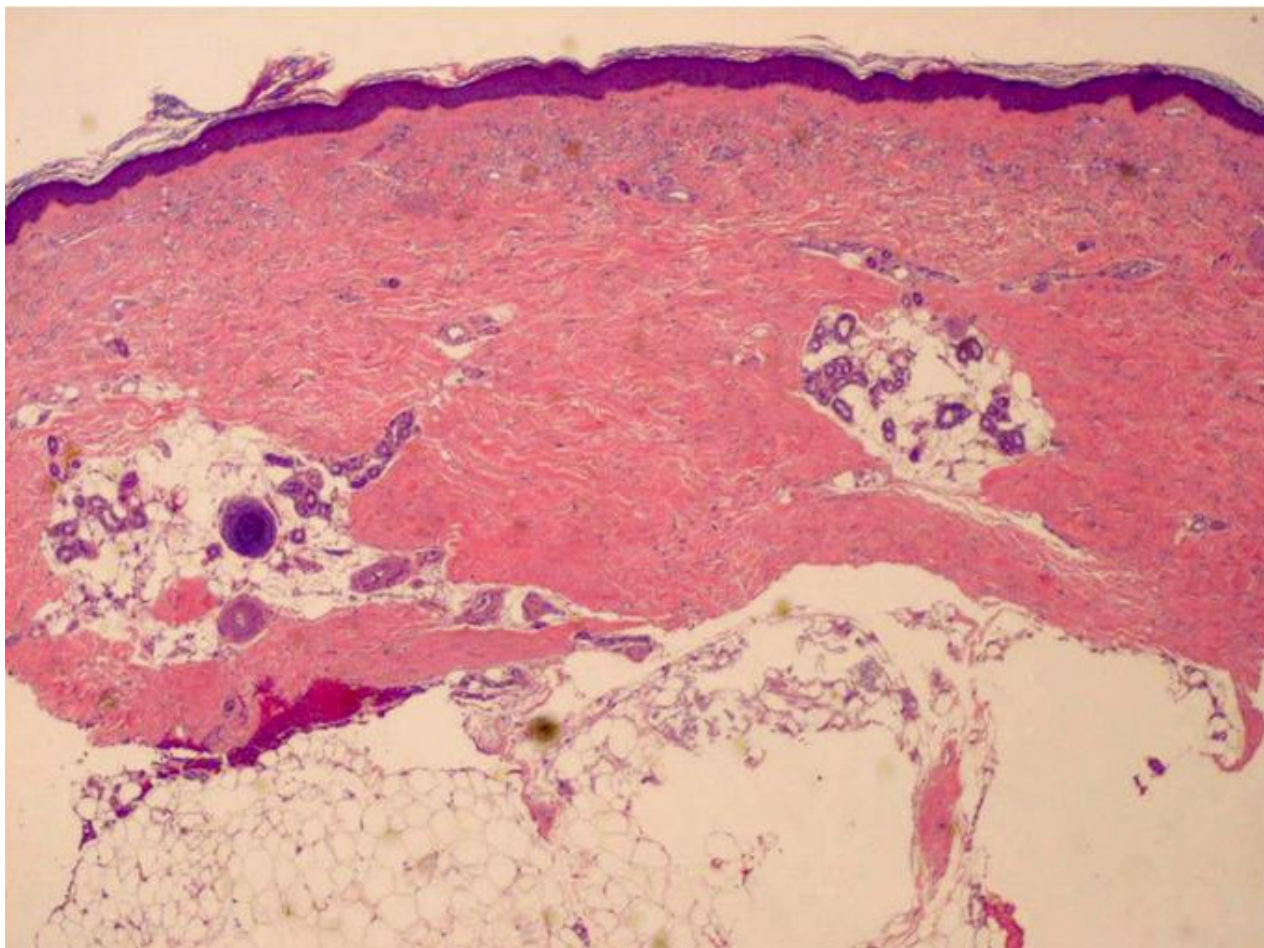


Fig. 4 – Exame histopatológico (H&E, x 40) de biópsia cutânea do antebraço esquerdo: espessamento global da derme, homogeneização das fibras de colagénio.

de difusão do monóxido de carbono de 64 %.

A radiografia e a tomografia computadorizada torácicas não apresentaram alterações, tal como o electrocardiograma e o ecocardiograma transtorácico. No estudo radiológico do esófago, estômago, duodeno e intestino delgado observaram-se ondas terciárias no esófago e atraso de progressão do contraste baritado no intestino delgado (figura 5).

A endoscopia digestiva alta documentou a existência de esofagite de refluxo.

A clínica e os resultados dos exames complementares anteriormente descritos, demonstrando a associação de um quadro de esclerodermia e de polimiosite, permitiram estabelecer o diagnóstico de síndrome de *overlap* esclerodermia/polimiosite com envolvimento pulmonar e gastrointestinal.

Na sequência deste diagnóstico foi instituída terapêutica com prednisolona 40 mg id, metotrexato 7,5 mg/sem, amlodipina 5 mg id, omeprazol 20 mg 2id e domperidona 10 mg 3id.

Nos 18 meses seguintes, a dose de prednisolona foi gradualmente reduzida até 5 mg id e a de metotrexato

aumentada progressivamente até 25 mg/sem.

Com este regime terapêutico a evolução da doente até à presente data caracterizou-se por franca melhoria clínica com remissão da miosite e diminuição do espessamento cutâneo (*score* de Rodnan 30), situação que lhe permitiu uma acentuada recuperação da capacidade funcional. Mantém episódios de disfagia e regurgitação alimentar, não se tendo registado agravamento do compromisso funcional respiratório, evidência imagiológica de fibrose ou hipertensão pulmonar.

DISCUSSÃO

A síndrome de *overlap* esclerodermia/polimiosite é considerada uma situação pouco frequente com uma prevalência estimada de 5% nos doentes com esclerodermia⁴. Influenciados pelos critérios de diagnóstico utilizados e pela população de referência, trabalhos recentes apontam para valores de prevalência de cerca de 29%^{5,6}.

As características clínicas e imunológicas associadas a



Fig. 5 – Trânsito do intestino delgado: atraso da progressão do contraste baritado às 5h.

um perfil imunogenético relativamente homogêneo levam alguns autores a considerarem esta síndrome uma entidade clínica distinta que denominam escleromiosite⁴.

Do ponto de vista clínico, e como se verificou neste caso, a sintomatologia mais característica consiste na presença de fácies esclerodermiforme, fenómeno de Raynaud, artralgias e edema difuso das mãos, mialgias e diminuição da força muscular dos músculos proximais dos membros e ainda alterações electromiográficas e histopatológicas compatíveis com miopatia inflamatória⁷. Menos frequentemente encontram-se ulcerações digitais e aspectos que definem as denominadas *mãos mecânicas*: hiperqueratose, descamação, fissuras, hiperpigmentação da face palmar e lateral dos dedos^{2,6}.

Comparativamente com as formas difusas de esclerodermia, o envolvimento pulmonar é menos frequente estimando-se a existência de fibrose pulmonar em 30,6% dos casos e de hipertensão pulmonar em 8,1%⁶. Tal como ocorreu na nossa doente, o atingimento pulmonar é muitas vezes objectivado unicamente no estudo funcional respiratório, com redução de DLCO para valores inferiores a 75%⁶.

O compromisso do aparelho digestivo tem uma prevalência idêntica à encontrada nas formas difusas de esclerodermia⁶. No caso vertente, as características da disfagia, a regurgitação e a presença de ondas terciárias no estudo baritado, levam-nos a admitir que, associada ao quadro de esofagite, exista uma perturbação motora do esófago à qual se associa também uma perturbação da motilidade do intestino delgado.

Um anticorpo contra o antigénio nucleolar Pm/

Scl é o principal marcador biológico da síndrome de *overlap* esclerodermia/polimiosite^{1,2,4,8,9}. A sua prevalência varia entre 17% e 100% de acordo com várias séries publicadas^{1,2,4,7}. Não sendo específico desta situação verifica-se que, no entanto, 83% dos doentes com positividade para este anticorpo desenvolvem esta síndrome^{1,4,7}.

Embora sejam mais raros, podem surgir igualmente anticorpos anti-RNP e anti-Ku⁵.

Para além dos anticorpos referidos e, à semelhança do que unicamente se observou neste caso, 95% dos doentes exibem positividade para ANA e 24 a 40% para anticorpos anti-Scl 70. Caracteristicamente o anticorpo anti-Jo-1 é negativo^{3,5}.

Do ponto de vista imunogenético existe uma associação muito estreita com os antígenos HLA-DR3, os quais se encontram em 75% a 100% dos doentes^{2,4}.

Considera-se que geralmente esta síndrome tem um curso benigno com boa resposta à terapêutica com corticosteróides e imunossuppressores².

O metotrexato isolado ou em associação com prednisolona é considerada a terapêutica de primeira escolha¹⁰⁻¹².

A sua utilização nesta doente confirmou a eficácia referida, permitindo obter remissão da miosite (normalização de creatinina fosfoquinase, desaparecimento das mialgias e recuperação da força muscular), melhoria acentuada do espessamento cutâneo e estabilização do envolvimento orgânico.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- GUTIERRES-RAMOS R, GONZALEZ-DIAZ V, PACHECO-TOVAR MG, LÓPEZ-LUNA A, AVALOS-DIAZ E, HERRERA-ESPARZA R: A dermatomyositis and scleroderma overlap syndrome with a remarkable high titer of anti-exosome antibodies. *Reumatismo* 2008;60(4):296-300
- TOLLA, MONFORT J, BENITO P, PUJOL R: Sclerodermatomyositis associated with severe arthritis. *Dermatol Online J* 2004;10(2):18
- POPE JE: Scleroderma overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:704-710
- IOANNON Y, SULTAN S, ISENBERG D: Myositis overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:488-474
- TROYANOV Y, TARGOFF IN, TREMBLAY JL, GOULET JR, RAYMOND Y, SENÉCAL JL: Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies. *Analysis of 100 french canadian patients. Medicine (Baltimore)* 2005;84:231-249
- HUNZELMANN N, GENTH E, KRIEG T et al: The registry of the german network for systemic scleroderma : frequency of disease subsets

and patterns of organ involvement. *Rheumatol Int* 2008;47:1185-1192

7. JABLONSKA S, BLASZYK M: Scleromyositis (scleroderma/polimiositis overlap) is an entity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:265-266

8. VENABLES PJ: Polymiositis-associated overlap syndromes. *Br J Rheumatol*. 1996;35:305-308.

9. GREIDINGER EL, NATALYA ZW: Patients with antibodies to both PmScl and dsDNA. *J Rheumatol* 2004;31(11):2169-2174

10. QUILLINAN NP, DENTON CP: Disease-modifying treatment in

systemic sclerosis: current status. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:636-641

11. VAN DEN HOOGEN FH, BOERBOOMS AM, SWAAK AJ et al: Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomised double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*.1996;35:364-372

12. POPE JE, BELLAMY N, SEIBOLD JR et al: A randomised, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;55:138-145