



ARTIGO ORIGINAL

Evolução a longo prazo da dermatomiosite juvenil associada à lipodistrofia: experiência em hospital universitário ☆,☆☆



Igor Kapetanović ^{a,b}, Mirjana Gajić-Veljić ^{a,c,b}, Branka Bonači-Nikolić ^{a,c,b}
e Miloš Nikolić ^{a,c,b,*}

^a Clínica de Dermatologia e Venereologia, University Clinical Center of Serbia, Belgrado, Sérvia

^b Clínica de Alergia e Imunologia, University Clinical Center of Serbia, Belgrado, Sérvia

^c University of Belgrade School of Medicine, Belgrado, Sérvia

Recebido em 5 de julho de 2024; aceito em 3 de setembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Dermatomiosite;
Lipodistrofia;
Terapêutica

Resumo

Fundamentos: Dermatomiosite juvenil (DMJ) é miopatia rara. A lipodistrofia é complicação subnotificada da DMJ crônica.

Objetivo: Avaliar a evolução a longo prazo da DMJ associada à lipodistrofia.

Métodos: Estudo retrospectivo de pacientes com DMJ que desenvolveram lipodistrofia, diagnosticados e tratados entre 1º de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 2023, em clínica de dermatologia universitária. O seguimento médio foi de 150,8 meses (variação de 29 a 291).

Resultados: A lipodistrofia foi diagnosticada em cinco crianças (quatro meninas e um menino, com idades entre 3 e 14 anos) de 22 pacientes com DMJ (17 meninas e cinco meninos). Quatro pacientes apresentavam lipodistrofia parcial e um apresentava lipodistrofia focal que ocorreu 34,2 meses (período médio) após os sintomas iniciais da DMJ. Todas as cinco crianças apresentaram positividade para anticorpos antinucleares, mas nenhuma tinha anticorpos específicos/associados à dermatomiosite. Malignidade ou envolvimento visceral não foram encontrados. Na apresentação da DMJ, todos os cinco pacientes apresentavam vitamina D sérica baixa, e o IMC variou de 14,3 a 20,7. Os níveis de triglicérides e glicemia de jejum eram normais em todos os pacientes, enquanto o colesterol estava elevado em um paciente. Apesar da terapia imunossupressora (TIS) padrão, dois de quatro pacientes com lipodistrofia inicialmente parcial progrediram para lipodistrofia generalizada, e quatro de cinco pacientes desenvolveram calcinose 46 meses (período médio) após o diagnóstico de DMJ. Na última consulta, três de cinco pacientes tinham curso crônico de DMJ, necessitando de TIS, enquanto dois de cinco pacientes estavam em remissão, sem TIS, apenas com lipodistrofia residual.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501130>

☆ Como citar este artigo: Kapetanović I, Gajić-Veljić M, Bonači-Nikolić B, Nikolić M. Long-term outcome of juvenile dermatomyositis associated with lipodystrophy: experience of a university hospital. An Bras Dermatol. 2025;100:501130.

☆☆ Trabalho realizado no University Clinical Center of Serbia e University of Belgrade, Belgrado, Sérvia.

* Autor para correspondência.

E-mail: milos.nikolic@med.bg.ac.rs (M. Nikolić).

2666-2752/© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Limitações do estudo: Estudo retrospectivo.

Conclusões: Durante o período de 34 anos, cinco (23%) de 22 pacientes com DMJ desenvolveram lipodistrofia. Não foram encontradas complicações metabólicas. Todos os pacientes tiveram atraso significativo no diagnóstico de DMJ. O diagnóstico precoce e TIS são necessários para reduzir o risco de lipodistrofia, complicação grave e crônica da DMJ.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Dermatomiosite (DM) é doença rara e crônica do tecido conjuntivo, que afeta principalmente a pele e os músculos. A DM é de etiologia desconhecida, apresentando-se como doença do adulto ou na forma juvenil (início antes dos 18 anos). A dermatomiosite juvenil (DMJ) é a miopatia pediátrica mais comum, com incidência estimada de aproximadamente 3,1 crianças por milhão.¹ Fraqueza muscular proximal e lesões cutâneas características são manifestações clínicas essenciais, juntamente com sinais de miopatia inflamatória extensora proximal. Antes da era dos glicocorticoides, a DMJ levava à morte 1/3 dos pacientes, mas com o avanço da terapia e do diagnóstico, a mortalidade diminuiu para 2% a 3,1% atualmente relatados.²⁻⁴ Embora muitos alcancem a remissão, complicações a longo prazo e danos específicos ainda podem se desenvolver, como lipodistrofia, calcinose, fraqueza residual, contraturas articulares, atrofia muscular, hirsutismo, falha de crescimento e disfagia.^{4,5}

A lipodistrofia é complicação menos frequente, mas significativa, da DMJ e pode ser localizada ou generalizada. A lipodistrofia pode ser adquirida ou congênita e pode estar associada a anormalidades metabólicas, como hiperlipidemia, tolerância à glicose prejudicada, diabetes *mellitus* resistente à insulina, acantose nigricans, hepatomegalia.^{6,7} A lipodistrofia adquirida (LDA) tem sido associada a doenças autoimunes⁷ e a LDA infantil tem sido associada à DMJ,⁷ lúpus eritematoso sistêmico (LES),⁸ paniculite,⁹ síndrome de Sjögren e artrite reumatoide juvenil.^{10,11} Curiosamente, a lipodistrofia está associada quase exclusivamente à DMJ, embora tenham sido publicados relatos de casos de lipodistrofia associada à dermatomiosite de início na idade adulta.¹²⁻¹⁶ A prevalência de lipodistrofia em pacientes com DMJ varia de 7,93% a 40%.^{4,5,7,12,17-21} A lipodistrofia na DMJ pode ser categorizada em três fenótipos, dependendo da distribuição da perda de gordura subcutânea: generalizada (perda na face, tronco, abdome e todas as extremidades), parcial (extremidades superiores e/ou inferiores, com preservação relativa do abdome e tronco) ou focal (áreas localizadas, resultando em depressão da superfície da pele ou covinhas).^{6,22,23}

Este relato apresenta quatro meninas e um menino com DMJ que desenvolveram diferentes fenótipos de lipodistrofia. São descritas as manifestações clínicas da DMJ e lipodistrofia associada, análises laboratoriais, complicações e opções de tratamento durante o seguimento a longo prazo.

Materiais e métodos

A partir do banco de dados disponível foi conduzida revisão retrospectiva e análise de dados clínicos de pacientes com

DMJ confirmada associada à lipodistrofia no Departamento de Dermatologia Pediátrica do University Clinical Center da Sérvia entre 1º de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 2023. A busca nos bancos de dados PubMed e Medline foi realizada usando as palavras-chave “*lipodystrophy*” OR “*lipoatrophy*” AND “*juvenile dermatomyositis*”. A busca reversa de citações foi realizada e casos adicionais foram identificados.

Resultados

Vinte e dois pacientes com DMJ (17 meninas, cinco meninos – proporção de 3,4:1 sexo feminino:masculino) foram diagnosticados e/ou encaminhados para o departamento. Erupção cutânea foi vista em todos os pacientes do presente estudo com DMJ (22/22) como a queixa mais frequente na apresentação inicial, seguida por artralgia, mialgia e fraqueza isoladamente, que foram observadas em 54,5% dos pacientes (12/22), respectivamente, enquanto 36,4% tiveram uma infecção anterior (8/22). Durante período de 34 anos, 477 pacientes adultos com DM (351 do sexo feminino, 126 do sexo masculino – proporção de 2,79:1,0 sexo feminino:masculino) foram diagnosticados. A DMJ representou aproximadamente 4,2% de todos os casos de DM e foi 26,5 vezes menos frequente na presente experiência.

Lipodistrofia foi encontrada em 22,7% dos pacientes com DMJ (5/22; quatro meninas e um menino, com idades entre 3 e 14 anos). O tempo entre os sintomas e o diagnóstico de DMJ foi de 8,8 meses (variação de 2 a 20) e a lipodistrofia ocorreu 34,2 meses (período médio) após os sintomas iniciais de DMJ. O período médio de seguimento foi de 150,8 meses (variação de 29 a 291). De acordo com os critérios de classificação da European League against Rheumatism e do American College of Rheumatology (EULAR/ACR) para miopatias inflamatórias idiopáticas adultas e juvenis e seus principais subgrupos, os pacientes tiveram escore de miopatias inflamatórias idiopáticas (MII) de 10,4, 12,1, 11,2, 12,1 e 11,3, respectivamente, e foram categorizados como definitivos.²⁴ Todos os pacientes foram classificados como crônicos contínuos. Não foram detectados envolvimento de órgãos internos específicos e malignidade durante o seguimento em longo prazo. Todos os cinco pacientes tinham níveis de triglicérides, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e glicemia de jejum normais na apresentação da lipodistrofia. Apenas um de cinco dos pacientes tinha níveis elevados de colesterol, 6,38 (v.n. < 5,20 mmol/L). Nenhum paciente tinha acantose nigricans na apresentação e durante o seguimento. Todas as crianças tinham anticorpos antinucleares (ANA; [tabela 1](#)), mas nenhuma tinha anticorpos específicos para miosite (MSA, do inglês *myositis-specific autoantibodies*; anti-Jo, anti PL-7, anti PL-12, anti Mi-2 e

Tabela 1 Apresentação clínica e seguimento a longo prazo de cinco pacientes com DMJ e lipodistrofia

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	^a Paciente 4	Paciente 5
Idade no diagnóstico em anos, sexo	14, F	8, F	8, F	6, F	3, M
Duração dos sintomas da DMJ no diagnóstico (meses)	6	2	20	10	6
Seguimento, meses (anos)	185 (15,4)	179 (14,9)	70 (5,8)	29 (2,4)	291 (24,2)
Doenças associadas	Doença celíaca	Nenhuma	Constituição atópica	Nenhuma	Nenhuma
Curso da doença, última consulta	Apenas lipodistrofia residual, sem terapia	Apenas lipodistrofia residual, sem terapia	Crônico contínuo, TIS de baixa dose	Crônico contínuo, TIS de baixa dose	Crônico contínuo. TIS irregular
Lipodistrofia e calcinose					
Lipodistrofia	Generalizada	Focal	Generalizada	Parcial	Parcial
Distribuição	Área zigomática, tronco, glúteo, coxas, extremidades superiores	Unilateral (esquerda) região bucinadora	Aspectos laterais da face, extremidades superiores proximais, região lombossacra, glúteo	Extremidades superiores proximais bilaterais	Cintura escapular/mãos
Meses desde os sintomas da DMJ	21	20	21	6	103
Meses desde o diagnóstico da DMJ	15	18	1	0	97
Progressão	+ (de parcial)	-	+ (de parcial)	-	-
Calcinose cutânea	-	+	+	+	+
Meses desde o diagnóstico de DMJ	-	37	57	18	72
DMJ no diagnóstico					
Escore MII ^a	10,4	12,1	11,2	12,1	11,3
Contraturas musculares/articulares	-	-	+	+	+
Eritema facial	+	+	+	+	+
Sinal do heliotrópio e edema	+	+	+	+	+
Pápulas ou sinal de Gottron	+	+	+	+	+
Sinal do V	+	-	-	-	-
Sinal do xale	-	-	-	-	-
IMC, hipertricrose					
IMC no diagnóstico	20,3	15,8	14,3	15,8	20,7
IMC, último exame	17,0	19	17,9	15,8	27,5
Hipertricrose no diagnóstico	-	-	-	-	-
Hipertricrose, último exame	-	-	-	+	+
Resultados laboratoriais e exames complementares na apresentação					
ANA, células HEp-2 nucleoplasma, L/título	Homogêneo 160	Homogêneo 160	Homogêneo 320	Homogêneo 640	Pontilhado 80
C3 (0,7-1,73 g/L)	0,8	0,9	1,210	1,1	0,81
C4 (0,12-,36 g/L)	0,18	0,24	0,18	0,2	0,24
CK (0-154 U/L)	↑ 444	↑ 783	90	90	↑ 759
LDH (F < 580, M < 760)	↑ 1691	↑ 859	↑ 1261	↑ 1261	423
Vit D3 (75-210 nmol/L)	↓ 26,4	↓ 25,8	↓ 40,5	↓ 36,3	↓ 11,2
ENMG	Miopatia leve	Miopatia leve	Normal	Normal	Miopatia leve

F, feminino; M, masculino; ANA, anticorpo antinuclear; DMJ, dermatomiosite juvenil; CK, creatina quinase; LDH, lactato desidrogenase; ECG, eletrocardiograma; ENMG, eletroneuromiografia; U/S, ultrassom; MII, miopatias inflamatórias idiopáticas; TIS, terapia imunossupressora.

^a Critérios de classificação EULAR/ACR para MII juvenil e em adulto (definitivo > 7,5 sem biopsia muscular).

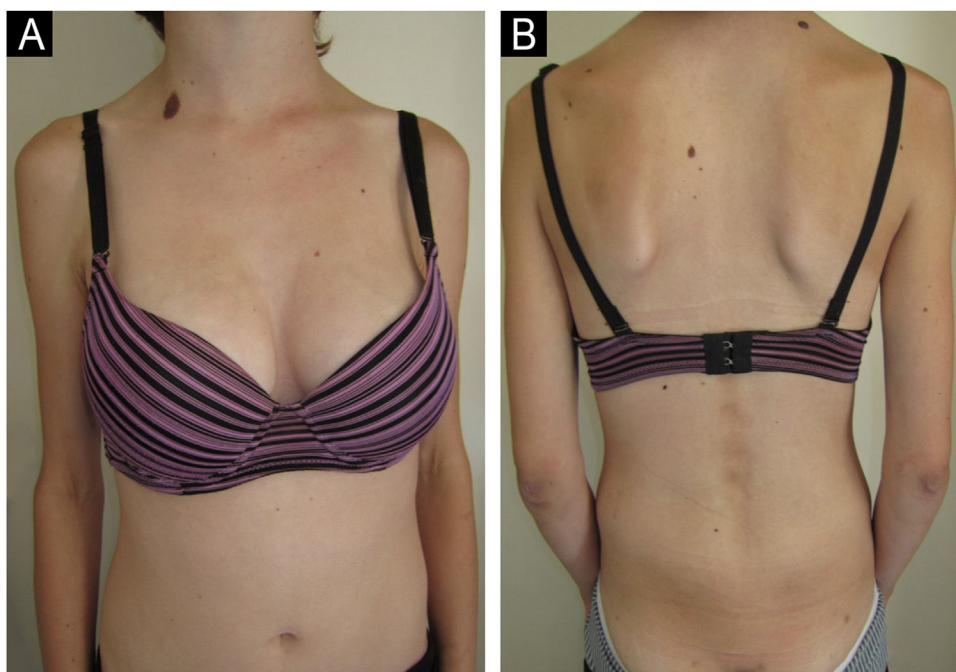


Figura 1 (A-B) Paciente n° 3 com lipodistrofia generalizada progressiva de membros superiores proximais, ombros, região glútea e lombossacra, 13 meses após o diagnóstico de DMJ.

anti-SRP) e associados (anti-RNP, anti PM-Scl70, anti PM-Scl-100, anti-Ku, anti-SSA/Ro 52). Nenhum paciente tinha níveis baixos de complemento C3 e/ou C4. Quatro de cinco pacientes desenvolveram calcinose após o diagnóstico de DMJ (período médio de 46 meses, variação de 18 a 72 meses). Todos os pacientes apresentavam baixo nível sérico de vitamina D na apresentação de DMJ. Na apresentação e durante o seguimento, todos os pacientes tinham eletrocardiograma, ultrassom do abdome e do coração, raio-X de tórax e testes de função pulmonar normais.

Paciente 1

Paciente do sexo feminino, caucasiana, de 14 anos, foi admitida com histórico de seis meses de sinais cutâneos e fraqueza muscular proximal. As características clínicas e os exames laboratoriais estão listados na [tabela 1](#). Combinação de prednisona 60 mg (1 mg/kg/dia) com redução subsequente, cloroquina (CQ) 250 mg/dia (posteriormente trocada para hidroxicloroquina – HCQ 200 mg, 2x/dia) junto com corticosteroides tópicos, e então inibidores tópicos de calcineurina (ITC) foram iniciados. Após seis meses, metotrexato oral (MTX) 15 mg semanalmente foi instituído. A lipodistrofia apareceu pela primeira vez na região bucinadora e no tronco 15 meses após o diagnóstico de DMJ (21 meses a partir dos sintomas iniciais de DMJ). Apesar da terapia, após 13 meses, o fenótipo parcial progrediu para lipodistrofia generalizada com as regiões glúteas e coxas (28 meses após o diagnóstico) e extremidades superiores (69 meses após o diagnóstico) sendo afetadas, respectivamente ([fig. 1](#)). Cinco anos após o diagnóstico, ocorreu recidiva da DMJ; seis ciclos de metilprednisolona intravenosa pulsada (IVMP) 500 mg ($\approx$ 10 mg/kg/dia) por três dias e MTX oral

levaram à remissão sem recidiva pelos quatro anos seguintes, mas a lipodistrofia persistiu.

Paciente 2

Paciente do sexo feminino, caucasiana, de 8 anos, foi encaminhada com histórico de dois meses de eritema facial e de extremidades, juntamente com fraqueza muscular proximal e dor. Prednisona 30 mg diariamente (1 mg/kg/dia, posteriormente reduzida) e CQ 125 mg/dia, levaram à remissão 29 meses após o diagnóstico. Atrofia subcutânea leve da região bucinadora esquerda ocorreu 18 meses após o diagnóstico (20 meses após os sintomas iniciais) e progrediu ([fig. 2](#)). Curiosamente, 37 meses após o diagnóstico e 19 meses após o início da lipodistrofia, calcinose leve foi observada na região atrófica. A dose de manutenção de CQ 125 mg/dia foi administrada por nove meses no total e, em seguida, descontinuada. A paciente ficou livre de lesões e sintomas durante o período de seguimento restante, exceto por lipodistrofia com calcinose na região bucinadora esquerda.

Paciente 3

Paciente do sexo feminino, caucasiana, de 8 anos, foi internada com histórico de 20 meses de eritema facial e fraqueza muscular simétrica. Um mês após o diagnóstico (21 meses após os sintomas iniciais), a lipodistrofia apareceu, primeiro nas extremidades superiores proximais. Nove ciclos de pulso de três dias (IVMP) 700 mg ($\approx$ 30 mg/kg/dia), seguidos por prednisona 50 mg/dia (2 mg/kg/dia) com redução gradual subsequente, azatioprina 25 mg, 3x/dia (3,1 mg/kg/dia) e HCQ 100 mg/dia (4,1 mg/kg/dia) junto com ITC foram insti-

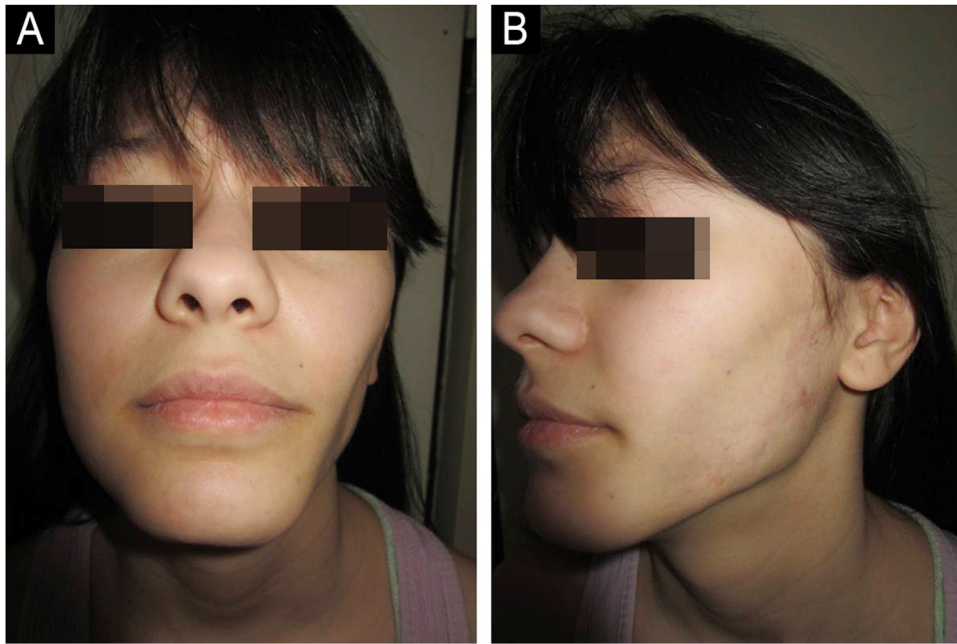


Figura 2 (A-B) Paciente nº 2 com lipodistrofia mostrando atrofia subcutânea da região bucinadora esquerda, 48 meses após o diagnóstico de DMJ.

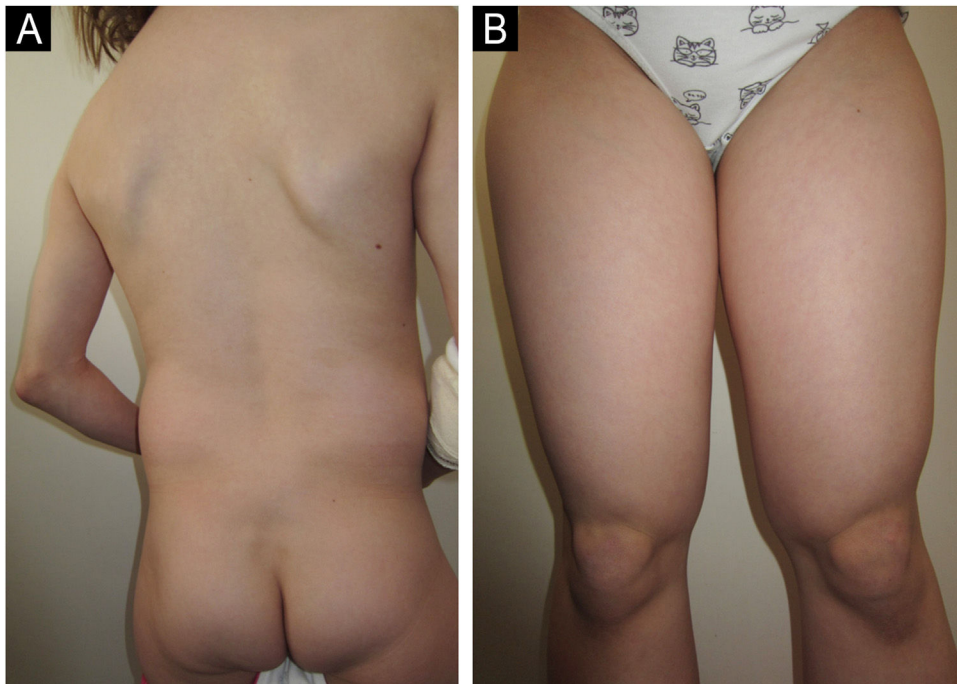


Figura 3 (A-B) Paciente nº 1 com lipodistrofia generalizada progressiva das regiões glúteas, coxas e membros superiores, 69 meses após o diagnóstico de DMJ.

tuidos. Após nove meses, a remissão da DMJ foi alcançada, mas a lipodistrofia parcial progrediu para generalizada, pois os aspectos laterais da face, a região glútea, a região lombossacral e os ombros também foram afetados (figs. 3 e 4). Calcinose no joelho esquerdo foi observada 57 meses após o diagnóstico.

Paciente 4

Paciente do sexo feminino, de 6 anos, foi internada com histórico de 10 meses de eritema facial, artralgia e fraqueza muscular generalizada. Seis meses após os primeiros sintomas de DMJ, atrofia bilateral do tecido adiposo subcutâneo



Figura 4 Paciente n° 3 com lipodistrofia das regiões laterais da face e ombros, 13 meses após o diagnóstico de DMJ.



Figura 6 Paciente n° 4 com eritema facial, sinal do heliotrópio e edema palpebral.

na parte superior dos braços apareceu e permaneceu estável durante o seguimento (figs. 5 e 6). Doze ciclos de pulso de três dias (IVMP) variando de 320 mg (≈ 15 mg/kg/dia) a 640 mg (≈ 30 mg/kg/dia) no último ciclo, seguidos por prednisona 20 mg/dia (0,93 mg/kg/dia), mas aumentados

para 40 mg/dia (1,9 mg/kg/dia) em um mês decorrente do agravamento da fraqueza muscular com redução subsequente, MTX 15 mg SC semanalmente e HCQ 100 mg/dia (4,8 mg/kg/dia) junto com ITC foram instituídos. Após 12 meses, a força muscular melhorou, mas a fraqueza per-

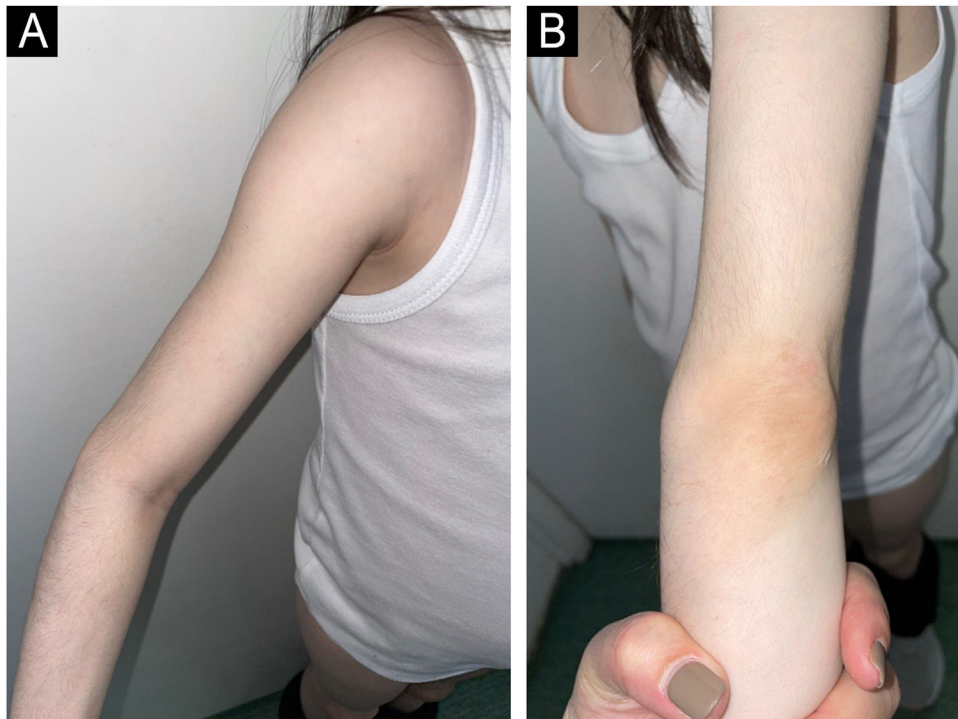


Figura 5 (A-B) Paciente n° 4 com lipodistrofia estável mostrando atrofia bilateral na parte superior dos braços, 16 meses após o diagnóstico de DMJ.



Figura 7 (A-B) Paciente n° 5 com lipodistrofia nos músculos da cintura escapular e mãos, além de calcinose na mão direita e eritema de tronco, 290 meses após o diagnóstico de DMJ.

sistiu, especialmente nas extremidades inferiores, mas os parâmetros laboratoriais não foram notáveis. Calcinose dos joelhos e região dorsal das mãos foram observadas 18 meses após o diagnóstico de DMJ. Lipodistrofia dos braços persistiu durante o seguimento, apesar da terapia imunossupressora (TIS) crônica contínua de baixa dose (tabela 1).

Paciente 5

Paciente do sexo masculino, de 3 anos, apresentou histórico de seis meses de sinais cutâneos, mal-estar, dor muscular e fraqueza. Curso de dois anos de TIS (prednisona oral 1-1,5 mg/kg, dois ciclos de pulso de três dias de IVMP 600 mg, dois ciclos de imunoglobulina intravenosa (IVIG) e MTX 12,5-20 mg/semana) levou à melhora. A calcinose apareceu após quase seis anos no antebraço e progrediu para o cotovelo esquerdo, joelho e mão direitos (após oito anos) e glúteo (após nove anos). Atrofia do tecido adiposo subcutâneo nos músculos da cintura escapular e mãos apareceu 97 meses após o diagnóstico, sem progressão durante o seguimento. Ao longo dos 20 anos seguintes, o paciente teve múltiplos episódios de piora da fraqueza muscular e lesões cutâneas (figs. 7 e 8). A terapia de manutenção consistiu em prednisona oral com dosagens variadas, antimaláricos sistêmicos e ITC, mas o paciente não toma TIS regularmente.

Discussão

Lipodistrofia é uma complicação rara da DMJ e provavelmente é subnotificada. O início da DMJ ocorre principalmente entre 4 e 10 anos, com uma proporção de 2,7:1 do sexo feminino:masculino em caucasianos.²⁵ Resultados semelhantes foram observados no presente estudo, com início variando de 3 a 14 anos e proporção de 3,4:1 do sexo feminino:masculino. Misra et al. descreveram 35 pacientes com LDA infantil, sete dos quais tinham doença autoimune associada, mas apenas uma DMJ.¹¹ Por outro lado, no estudo de Pope et al. com 30 crianças com LDA infantil, o diagnóstico subjacente mais frequente foi DMJ

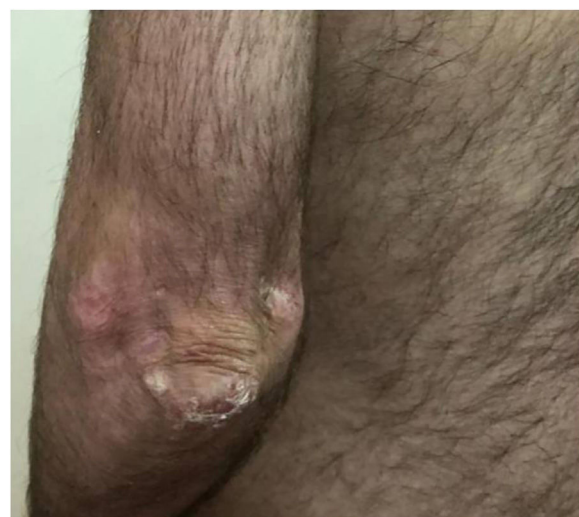


Figura 8 Paciente n° 5 com calcinose em cotovelo esquerdo, 290 meses após o diagnóstico de DMJ.

com 78%, isoladamente ou em associação a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide juvenil em 17%.¹⁰ A DMJ difere de outras doenças autoimunes, como o LES, que foi relatado como ocorrendo de 4 a 37 anos após o início da lipodistrofia,²⁶ enquanto a DM geralmente precede o início da lipodistrofia.^{11,12} O tempo médio entre os sintomas iniciais da DMJ e o início da lipodistrofia foi de 34,2 meses (tabela 1). De um modo geral, o tempo de início é bem menor do que 3 a 4,6 anos, como relatado na literatura.^{10,12}

Um estudo da gordura subcutânea comparou 20 pacientes com DMJ (dos quais 40% tinham lipodistrofia) com controles e mostrou que os pacientes com DMJ tinham IMC menor (a diferença entre controles e pacientes foi de $7,6 \pm 4,4$ kg).¹⁷ O índice de massa corporal (IMC) foi menor em comparação aos controles, mas não foi estatisticamente significativo.¹⁷ Nos pacientes do presente estudo, o IMC variou de 14,3 a 20,7.

A revisão mais abrangente avaliando anormalidades clínicas e metabólicas em DMJ com lipodistrofia (28 pacientes) e comparando-as com DMJ sem lipodistrofia foi realizada

por Bingham et al.¹² A análise determinou atrofia muscular, contraturas articulares, curso crônico de dermatomiosite contínua e calcinose como as características discriminatórias mais significativas ao comparar DMJ com e sem lipodistrofia. Calcinose, contraturas articulares, paniculite e atrofia muscular foram consideradas preditores para o desenvolvimento de lipodistrofia em DMJ.¹² No presente relato, quatro de cinco pacientes (80%) tinham calcinose, mas em três de cinco a lipodistrofia precedeu a calcinose, enquanto em um de cinco pacientes a calcinose precedeu a lipodistrofia em dois anos.

A incidência de calcinose na DMJ é de 12% a 70%.^{4,5,17-19,27,28} No presente estudo, o início da calcinose após o diagnóstico de DMJ variou de 37 a 72 meses (média de 46 meses).

Relatos publicados mostraram que a IVMP é eficaz em encurtar a duração da erupção cutânea na DMJ, diminuir o comprometimento funcional e prevenir o desenvolvimento de calcinose.^{27,29} É bem conhecido o fato que a IVMP é inadequada para prevenir lipodistrofia e calcinose se o diagnóstico de DMJ for tardio.³⁰ Huber et al. relataram 10 de 31 pacientes com DMJ em IVMP com calcinose *versus* 12 de 34 com calcinose no grupo não tratado com IVMP.⁵ Apesar do número limitado do presente estudo, quatro de cinco pacientes que receberam IVMP tiveram remissão parcial ou total, e enzimas musculares foram estabilizadas em todos os pacientes, mas infelizmente a lipodistrofia progrediu em dois pacientes, apesar de receberem IVMP e TIS agressiva.

Em termos de progressão, Bingham et al. declararam que de oito casos de lipodistrofia generalizada, apenas um apresentou primeiro lipodistrofia parcial, enquanto a lipodistrofia focal nunca progrediu para parcial ou generalizada.¹²

Bingham et al. relataram¹² que nenhum dos pacientes com lipodistrofia tinha autoanticorpos específicos para miosite (MSA), o que está de acordo com os achados do presente estudo, pois todos os pacientes eram negativos para MSA. Infelizmente, não foram testados anticorpos anti-p155, que foram relatados em 23% a 29% dos pacientes com DMJ.³¹ O anticorpo anti-p155 foi encontrado com mais frequência em pacientes com DMJ com lipodistrofia em comparação com aqueles com DMJ sem lipodistrofia (seis de sete [83%] vs. 27/76 [36%]; $p = 0,014$), enquanto também foi mais frequente na lipodistrofia generalizada em comparação com a lipodistrofia parcial ou focal.¹² Além disso, o anti-p140 foi relatado em 23% dos pacientes com associação com calcinose.³² Em uma revisão retrospectiva de 96 pacientes com DMJ, nenhuma diferença significativa em relação a idade, escores de atividade da doença ou lipodistrofia foi observada entre DMJ anti-P155/140 positivo, DMJ com outros MSA positivos e DMJ com MSA negativo e as proporções de gordura tronco:perna foram semelhantes entre os três grupos.³³ Um mecanismo potencial de lipodistrofia é a desregulação da via alternativa do complemento. A lipodistrofia tem sido associada à presença do fator nefrítico C3 do anticorpo IgG que utiliza a capacidade dos adipócitos de formar C3 convertase em suas adjacências e induz a lise mediada por complemento dos adipócitos.¹¹ Misra et al. mostraram que 67% de seus pacientes com lipodistrofia parcial adquirida tinham baixos níveis de C3, e 83% tinham fator nefrítico C3.¹¹ Por outro lado, Bingham et al. relataram que a maioria de seus pacientes tinha níveis normais de C3, incluindo todas as lipodistrofias parciais em pacientes

com DMJ.¹² Isso está de acordo com a presente análise, pois todos os pacientes do presente estudo tinham níveis normais de C3.

Relatos demonstraram que pacientes com lipodistrofia generalizada adquirida têm níveis baixos de leptina.^{5,34} Enquanto isso, em um estudo transversal de 59 pacientes com DMJ, a coorte com DMJ tinha níveis mais altos de leptina em comparação aos controles pareados por idade/sexo.³⁵ Os níveis de visfatina e apelina-12 eram mais altos em pacientes com DMJ ativa *versus* DMJ inativa e níveis mais baixos de adiponectina foram encontrados em pacientes com lipodistrofia associada a DMJ em comparação a pacientes com DMJ sem lipodistrofia.³⁵ Disfunção metabólica, incluindo resistência à insulina, diabetes, hipertrigliceridemia e esteato-hepatite não alcoólica pode ser observada. A hipertrigliceridemia foi considerada a primeira anormalidade metabólica em pacientes com DMJ, seguida por hirsutismo e lipodistrofia.¹⁷ A especificidade da hipertrigliceridemia em pacientes com DMJ e lipodistrofia é de 71% a 100% (12/18, 4/4, 17/24)^{7,12,17} enquanto em pacientes com DMJ sem lipodistrofia, variou de 17% (9/53)¹⁹ a 50% (10/20).¹⁷ HDL baixo, LDL e colesterol altos também estão associados com DMJ e lipodistrofia.^{10-12,17,35} Este é um contraste gritante, pois no presente estudo os triglicérides eram normais em todos os pacientes. O colesterol foi avaliado em todos os cinco pacientes e estava elevado apenas no paciente 3. Em segundo lugar, a resistência à insulina e o diabetes foram relatados como complicações associadas na DMJ, em percentuais mais altos nos pacientes com lipodistrofia, especialmente nas formas generalizada e parcial.^{5,7,12} Com base em 20 pacientes com DMJ (oito dos quais tinham lipodistrofia), um estudo mostrou que nenhum paciente tinha teste oral de tolerância à glicose (TOTG) anormal.¹⁷ Nenhum dos pacientes do presente estudo tinha níveis elevados de glicemia de jejum, apesar da terapia com corticosteroides. Há debate se as anormalidades metabólicas no estado lipídico e a hiperinsulinemia são causadas pelo tratamento com corticosteroides ou pela DMJ e/ou lipodistrofia.¹¹ Ilowite et al. mostraram diferença nos padrões característicos de dislipoproteinemia decorrente de corticosteroides em comparação com a atividade da doença em pacientes pediátricos com lúpus. Os corticosteroides resultaram em HDL, VLDL e triglicérides elevados, enquanto a atividade da doença causou HDL baixo, VLDL e triglicérides elevados.³⁶ Portanto, HDL baixo e triglicérides elevados indicaram que a dislipoproteinemia estava relacionada à doença.^{7,12}

Em termos de biomarcadores validados para atividade de DMJ, neopterinina, CXCL11 e galectina-9 foram considerados prospectivos.³⁷ Além disso, IFN tipo I elevado foi correlacionado com atividade de doença de pele e o escore do gene regulado por interferon foi significativamente maior em DMJ do que em controles, correlacionando-se moderadamente com atividade de DMJ e fortemente com atividade cutânea em pacientes anti-TIF1 positivos.³⁸

Complicações metabólicas em outras formas de lipodistrofia demonstraram responder a tiazolidinedionas (troglitazona 200–600 mg diariamente), causando diminuição dos níveis de hemoglobina A1c, níveis de triglicérides, níveis de ácidos graxos livres e aumento de gordura corporal em média de 2,4 pontos percentuais.³⁹ Lebastchi et al. relataram três casos de lipodistrofia associada a doenças autoimunes (uma

criança tinha DMJ), mostrando que o tratamento de quatro a seis anos com metileptina (0,02–0,04 mg/kg SC) reduziu a resistência à insulina e a hipertrigliceridemia sem alterar ou piorar a doença autoimune.³⁴

Todos os pacientes do presente estudo apresentavam baixo nível sérico de vitamina D na apresentação da DMJ (tabela 1). O papel essencial da vitamina D na homeostase óssea é bem conhecido, mas a vitamina D tem múltiplos efeitos imunomoduladores, incluindo a regulação da resposta imune. Anteriormente, foi demonstrado que a deficiência de vitamina D está associada à atividade da doença em pacientes com DMJ.⁴⁰ É importante que crianças e adolescentes suplementem a vitamina D de acordo com as recomendações atuais. Mais estudos bem elaborados são necessários para determinar a significância potencial dos baixos níveis séricos de vitamina D que foram encontrados em todos os pacientes do presente estudo com lipodistrofia associada à DMJ.

Conclusão

A lipodistrofia é complicação rara, significativa e provavelmente subnotificada da DMJ. Durante o período de 34 anos, cinco de 22 (23%) pacientes com DMJ desenvolveram lipodistrofia. Não foram encontradas complicações metabólicas. Todos os cinco pacientes tiveram atraso significativo no diagnóstico da DMJ. Apesar da TIS padrão subsequente, dois de cinco pacientes progrediram para lipodistrofia generalizada e quatro de cinco pacientes desenvolveram calcinose. A implementação precoce de TIS intensiva é necessária para reduzir o risco de lipodistrofia, como uma complicação crônica da DMJ. Mais estudos prospectivos usando medidas de desfecho validadas são necessários para uma terapia mais precisa e evolução a longo prazo da lipodistrofia associada à DMJ.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Igor Kapetanović: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo; revisão crítica do manuscrito.

Mirjana Gajić-Veljić: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Branka Bonači-Nikolić: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito.

Miloš Nikolić: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação

intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

MN, BBN e MGV receberam suporte do Ministério da Educação, Ciência e Desenvolvimento Tecnológico da República da Sérvia, Subvenção nº 100200.

Referências

- Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. US Incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the national institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases registry. *Arthritis Rheum.* 2003;49:300–5.
- Bitnum S, Daeschner CW Jr, Travis LB, Dodge WF, Hopps HC. Dermatomyositis. *J Pediatr.* 1964;64:101–31.
- Huber A, Feldman BM. Long-term outcomes in juvenile dermatomyositis: how did we get here and where are we going? *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7:441–6.
- Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:63–72.
- Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, Birdi N, Bolaria RK, Malleson P, et al. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:541–9.
- Garg A. Acquired, inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004;350:1220–34.
- Huemer C, Kitson H, Malleson PN, Sanderson S, Huemer M, Cabral DA, et al. Lipodystrophy in patients with juvenile dermatomyositis: evaluation of clinical and metabolic abnormalities. *J Rheumatol.* 2001;28:610–5.
- Haas N, Henz BM, Bunikowski R, Keitzer R. Semicircular lipodystrophy in a child with systemic lupus erythematosus after subcutaneous injections with methotrexate. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:432–5.
- Eberhard BA, Ilowite NT. Panniculitis and lipodystrophy. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:566–70.
- Pope E, Janson A, Khambalia A, Feldman B. Childhood acquired lipodystrophy: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:947–50.
- Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35-cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:18–34.
- Bingham A, Mamyrova G, Rother KI, Oral E, Cochran E, Premkumar A, et al. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:70–86.
- Pretel M, Navedo M, Marques L, Aguado L. Adult dermatomyositis associated with lipodystrophy. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:724–5.
- Badri T, Ben Hmida M, Benmously-Mlika R, Ben Jennet S, Mokhtar I, Fenniche S, et al. Focal lipodystrophy without metabolic disorders in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol.* 2013;52:1422–4.

15. Le EN, Abuav R. Lipodystrophy in association with adult-onset dermatomyositis sine myositis: a rare manifestation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:e46–8.
16. Lee LA, Hobbs KF. Lipodystrophy and metabolic abnormalities in a case of adult dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:S85–7.
17. Verma S, Singh S, Bhalla AK, Khullar M. Study of subcutaneous fat in children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:564–8.
18. Sharma A, Gupta A, Rawat A, Suri D, Singh S. Long-term outcome in children with juvenile dermatomyositis: a single-center study from north India. *Int J Rheum Dis.* 2020;23:392–6.
19. Mathiesen P, Hegaard H, Herlin T, Zak M, Pedersen FK, Nielsen S. Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:50–8.
20. McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ, et al. The juvenile dermatomyositis national registry and repository (UK and Ireland)-clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1255–60.
21. Singh S, Bansal A. Twelve years' experience of juvenile dermatomyositis in North India. *Rheumatol Int.* 2006;26:510–5.
22. Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:129–46.
23. Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism.* 2007;56:508–16.
24. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European league against rheumatism/american college of rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1955–64.
25. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile dermatomyositis. In: Cassidy JT, Petty RE, editors. *Textbook of pediatric rheumatology.* 4th edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 465–94.
26. Cronin CC, Higgins TJ, Molloy M. Lupus. C3 nephritic factor and partial lipodystrophy. *QJM.* 1995;88:298–9.
27. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis: pathophysiology and disease expression. *Pediatr Clin North Am.* 1995;42:1071–98.
28. Rider LG, Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:619–55.
29. Callen AM, Pachman LM, Hayford J, Chung A, Ramsey-Goldman R. Intermittent high-dose intravenous methylprednisolone (IVpulse) therapy prevents calcinosis and shortens disease course in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:R10.
30. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreases incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:505–11.
31. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:324–8.
32. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WE, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1807–14.
33. Khojah A, Liu V, Savani SI, Morgan G, Shore R, Bellm J, et al. Association of p155/140 autoantibody with loss of nailfold capillaries but not generalized lipodystrophy: a study of ninety-six children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74:1065–9.
34. Lebastchi J, Ajluni N, Neidert A, Oral EA. A report of three cases with acquired generalized lipodystrophy with distinct autoimmune conditions treated with metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3967–70.
35. Marstein HS, Witczak BN, Godang K, Olarescu NC, Schwartz T, Flatø B, et al. Adipokine profile in long-term juvenile dermatomyositis, and associations with adipose tissue distribution and cardiac function: a cross-sectional study. *RMD Open.* 2023;9, e002815.
36. Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1988;31:859–63.
37. Khojah A, Morgan G, Pachman LM. Clues to disease activity in juvenile dermatomyositis: neopterin and other biomarkers. *Diagnostics (Basel).* 2021;12:8.
38. Raupov R, Suspitsin E, Preobrazhenskaya EV, Kostik M. Interferon type I signature associated with skin disease in juvenile dermatomyositis. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1214920.
39. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med.* 2000;133:263–74.
40. Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, Rabinovich CE. Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J Pediatr.* 2012;160:297–302.