



ARTIGO ORIGINAL

Nova proposta para classificação fenotípica e avaliação de resultados na dermatomiosite com base em manifestações clínicas e testes sorológicos^{☆,☆☆}



Ting Huang ^{ID a,b,c}, Ting Ding ^{ID a,b,c}, Liqing Ding ^{ID a,b,c}, Shasha Xie ^{ID a,b,c}, Xiaojing Li ^{ID a,b,c}, Qiming Meng ^{ID a,b,c}, Xiaomeng Wu ^{ID a,b,c}, Hui Luo ^{ID a,b,c} e Hongjun Zhao ^{ID a,b,c,*}

^a Departamento de Reumatologia e Imunologia, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, China

^b Provincial Clinical Research Center for Rheumatic and Immunologic Diseases, Xiangya Hospital, Changsha, China

^c National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital, Changsha, China

Recebido em 6 de março de 2023; aceito em 25 de junho de 2023

PALAVRAS-CHAVE

Avaliação de resultados em cuidados de saúde;
Classificação;
Dermatomiosite;
Doenças pulmonares intersticiais;
Estudos de coortes

Resumo

Fundamentos: A dermatomiosite (DM) é um subgrupo infrequente de doenças miopáticas inflamatórias idiopáticas, caracterizadas por lesões cutâneas distintas. Entretanto, a alta heterogeneidade torna o diagnóstico clínico e o tratamento da DM muito desafiadores.

Objetivos: Classificação não supervisionada em pacientes com DM e análise dos principais fatores relacionados aos desfechos clínicos.

Métodos: Este estudo retrospectivo foi realizado entre 2017 e 2022 no Departamento de Reumatologia do Xiangya Hospital, Central South University. Cento e sessenta e dois pacientes com DM foram incluídos para análise de agrupamento hierárquico não supervisionado. Além disso, os desfechos clínicos dos pacientes com DM foram divididos em quatro subgrupos (suspensão, estabilização, agravamento e morte), e os perfis clínicos foram comparados entre os subgrupos.

Resultados: Os 162 pacientes com DM foram divididos em três grupos. O grupo 1 (n=40) foi constituído principalmente por pacientes com envolvimento muscular acentuado e doença pulmonar intersticial (DPI) de pequeno grau. O grupo 2 (n=72) foi formado por pacientes com erupção cutânea, proteína 5 associada à diferenciação antimelanoma positiva (anti-MDA5+) e doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva (DPI-RP). O grupo 3 (n=50) foi formado por pacientes com os sintomas mais discretos. A proporção de mortes aumentou na comparação dos três grupos (grupo 3 < grupo 1 < grupo 2).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.06.005>

[☆] Como citar este artigo: Huang T, Ding T, Ding L, Xie S, Li X, Meng Q et al. A new proposal for phenotypic classification and outcome assessment of dermatomyositis based on clinical manifestations and serological testing. An Bras Dermatol. 2024;99:342–9.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Reumatologia e Imunologia, Xiangya Hospital of Central South University, CSX, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: hongjunzhao2015@sina.com (H. Zhao).

Limitações do estudo: O número de casos foi limitado para posterior construção e validação de modelos preditivos. Não foram revisados detalhadamente todos os sintomas cutâneos ou alterações patológicas.

Conclusões: A DM foi reclassificada em três grupos com diferentes riscos de maus resultados com base nos diversos perfis clínicos. Os testes sorológicos clínicos e a análise dos grupos são necessários para ajudar os médicos a avaliarem os pacientes em seguimento e estabelecer cuidados personalizados baseados no fenótipo na DM.

© 2024 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

Miopatias inflamatórias idiopáticas (MI) é um grupo de doenças autoimunes de etiologia desconhecida caracterizadas por envolvimento do músculo esquelético, com comprometimento extramuscular extenso e diverso.¹ A dermatomiosite (DM) é um subgrupo de MI caracterizado por lesões cutâneas distintas. As manifestações cutâneas são variáveis na DM, particularmente as pápulas de Gottron e erupções heliotrópicas. As manifestações musculares apresentam-se como fraqueza muscular proximal e simétrica.² Anticorpos específicos para miosite (MAS, do inglês *myositis-specific antibodies*), como anti-complexo Mi-2 de remodelamento de nucleossomas e histona desacetilase (anti-Mi2), anti-proteína 5 associada à diferenciação do melanoma (anti-MDA5), anti-proteína da matriz nuclear-2 (anti-NXP2), anti-fator intermediário de transcrição 1- γ (anti-TIF1 γ) e anti-enzima ativadora da subunidade SAE de SUMO (anti-SAE) demonstraram ser altamente relevantes para o diagnóstico e apresentação clínica da DM. A análise abrangente das manifestações clínicas e dos testes laboratoriais permite que os médicos avaliem os pacientes com eficácia.

Entretanto, a heterogeneidade acentuada torna o manejo da DM muito desafiador; é importante ressaltar que ainda não existem diretrizes abrangentes e de consenso para a DM. Clinicamente, poucos pacientes conseguiram obter remissão sem medicamentos,³ e os resultados foram insatisfatórios na maioria dos pacientes, como erupção cutânea recorrente ou inflamação muscular; alguns deles sofrem de doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva (DPI-RP) e apresentam alta mortalidade.⁴ Portanto, uma avaliação detalhada dos resultados ou estudos de fatores de risco na DM são essenciais para uma avaliação precoce.

A exploração de novos sistemas de classificação tem o potencial de levar a uma detecção mais rápida de doenças, a uma ideia mais precisa do estágio da doença e a uma resposta rápida a surtos da doença. De maneira ideal, os subgrupos compartilham características comuns em termos de sintomas, patogênese e prognóstico. Nesse contexto, o presente estudo visa aprimorar o manejo do paciente, propondo uma classificação promissora para a avaliação do diagnóstico e prognóstico da DM com base em perfis sorológicos clínicos.

Métodos

Declaração de ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Xiangya Hospital, Central South University em Changsha,

China. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque.

Pacientes

Este foi um estudo retrospectivo de centro único realizado entre 2017 e 2022 no Departamento de Reumatologia e Imunologia do Xiangya Hospital, Central South University. Informações demográficas, manifestações clínicas, achados laboratoriais e desfechos clínicos foram registrados, e somente pacientes com um conjunto abrangente de dados foram incluídos para análise posterior. Western blotting e 16 itens do kit de espectro anti-miosite (europeu) foram utilizados para detectar anticorpos séricos. Foram incluídos 162 pacientes com DM (de início recente ou tratados) definidos pelos critérios de Bohan e Peter.^{5,6} O diagnóstico de DPI foi baseado em sintomas respiratórios e tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR).⁷ DPI-RP foi estabelecida se um paciente exibisse dois ou mais dos seguintes sintomas dentro de três meses do início da DPI: (1) dispneia progressiva, (2) nova opacidade em vidro fosco (OVF) ou consolidação na TCAR, e (3) hipoxemia com diminuição > 10 mmHg na tensão arterial de oxigênio.⁸

Os pacientes foram diferenciados entre maiores e menores de 50 anos. Os motivos para a separação são os seguintes: com base em dados epidemiológicos de revisões oficiais relevantes, a idade de pico para dermatomiosite é 50 anos. Outro motivo é a necessidade de conversão do tipo de dados.

Os pacientes do grupo suspensão do tratamento não foram mais tratados com nenhum medicamento. A estabilização foi definida como redução regular de glicocorticoides e melhora dos sintomas por um período contínuo superior a seis meses. A piora foi definida como falha no tratamento com glicocorticoide e/ou ≥ 1 agente imunossupressor, quando foi necessária suplementação de glicocorticoide ou substituição do agente imunossupressor (excluindo substituição em virtude de efeitos colaterais do medicamento). No grupo de pacientes que morreram, as causas do óbito incluíram insuficiência respiratória aguda, falência de múltiplos órgãos e caquexia.

Análise estatística

Foram descritos dados quantitativos (mediana [intervalo interquartil]) e qualitativos (frequência e porcentagem). Métodos descritivos não supervisionados de aprendizagem estatística foram utilizados para analisar a coorte. A análise de agrupamento hierárquico foi usada para agregar os paci-

entes em subgrupos, e a distância Euclidiana e o método de aglomeração de Ward foram usados para agrupar os pacientes sem supervisão. O método de Ward minimiza a variância e a hierarquia dos dados e, quando a ligação de Ward é utilizada, utiliza-se apenas a métrica de distância Euclidiana. Além disso, esses dados também foram observados reduzindo-se a dimensão usando o algoritmo *t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding* (tSNE), pois utiliza diferentes distâncias para representar pontos sobrepostos e adota distribuição de cauda longa, resolvendo assim esse ‘problema de aglomeração’.

Além disso, foram utilizados testes não paramétricos para dados com distribuições não normais e teste qui-quadrado para variáveis categóricas, com os valores de p ajustados pela correção de Bonferroni, em que $p \leq 0,05$ é considerado significativo.

Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* MATLAB (versão R2021a, MathWorks.Inc) e GraphPad Prism (versão 8).

Resultados

Agrupamento não supervisionado de DM

Inicialmente, foram incluídos 162 pacientes com DM neste estudo, cujos perfis basais foram registrados no momento de sua primeira hospitalização no Xiangya Hospital, e as últimas consultas ambulatoriais desses pacientes também foram rastreadas. Desses pacientes, 121 (74,7%) eram do sexo feminino, 53,1% dos pacientes tinham mais de 50 anos, a mediana e o intervalo interquartil (IIQ) do curso basal da doença foi de seis (três, 20,5) meses, a mediana e o IIQ do seguimento foi de 17 (nove, 38) meses, o período de seguimento mais longo foi de 136 meses. Três grupos de pacientes com DM foram identificados pela árvore de análise hierárquica não supervisionada (fig. 1) e posteriormente observados pelo algoritmo tSNE (fig. 2). As características de cada grupo são relatadas na tabela 1 (para testes *post-hoc*, o método de Bonferroni foi usado para ajuste do valor de p , ver tabela suplementar S1) e figura 3.

O grupo 1 ($n = 40$, 24,7%) foi composto por pacientes com DM com envolvimento muscular dominante e DPI leve. Os principais sintomas neste grupo incluíram mialgia, fraqueza muscular, níveis elevados de creatina quinase (CK), aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) ou níveis de proteína C reativa (PCR), maior proporção de anticorpos histidil-RNAt sintetase positivo (anti-Jo1; 27,5% no grupo 1 versus 0,0% no grupo 2 ou grupo 3), ou aminoacil-RNAt sintetase (ARS) positivo (42,5% no grupo 1 versus 9,7% no grupo 2 ou 0,0% no grupo 3). Embora a DPI estivesse presente em 80% dos pacientes, muito poucos progrediram para DPI-RP.

O grupo 2 ($n = 72$, 44,4%) era formado por pacientes com erupção cutânea específica para dermatomiosite, artralgia, DPI e níveis aumentados de VHS ou PCR. Um total de 63,9% dos pacientes foi positivo para anti-MDA5 e 81,9% foram positivos para autoanticorpos associados a miosite (anti-MAAs).

O grupo 3 ($n = 50$, 30,9%) foi o tipo com doença mais discreta, com menos sintomas articulares, menor taxa de VHS, PCR e DPI. Além disso, o perfil de anticorpos para miosite foi negativo em 52% dos pacientes. Um total de 12% dos pacientes foi positivo para anti-Mi2 (contra 5% no grupo 1 e 0%

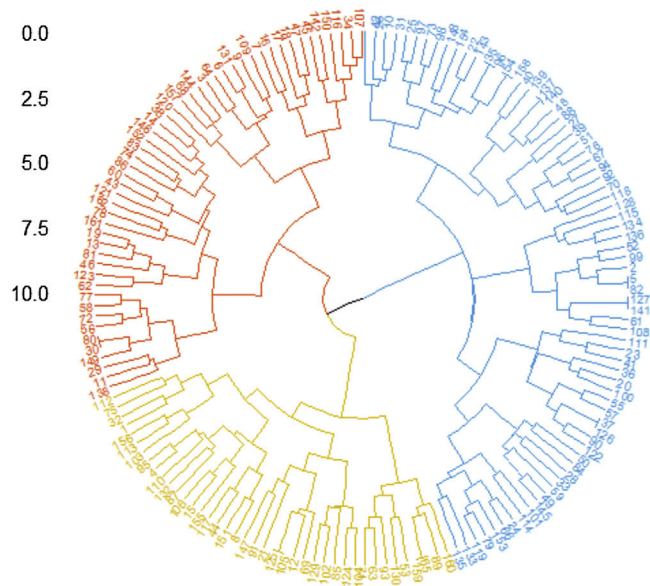


Figura 1 Árvore de análise hierárquica não supervisionada de pacientes com DM. A análise hierárquica de 162 pacientes com DM revelou três grupos principais (grupo 1: amarelo, grupo 2: azul, grupo 3: vermelho). Os métodos de distância Euclidiana e aglomeração pelo método de Ward (hierárquica) foram utilizados para gerar o dendrograma.

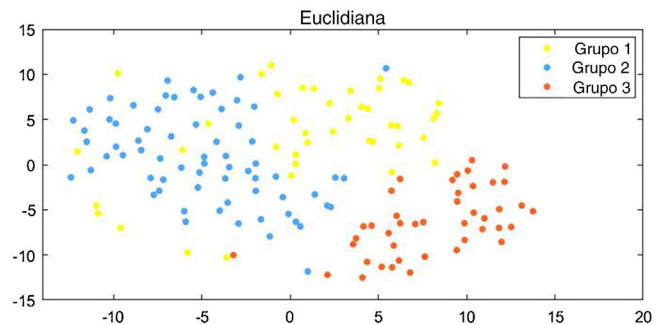


Figura 2 Subgrupos de 162 pacientes com DM pelo algoritmo tSNE. Gráfico de dispersão mostrando os indivíduos e grupos aos quais pertenciam na DM. O algoritmo tSNE foi utilizado para reduzir a dimensionalidade dos dados.

no grupo 2) e 22% foram positivos para anti-TIF1 γ (contra 0% no grupo 1 e 1,4% no grupo 2).

No geral, os fenótipos clínicos dos três grupos foram significativamente diferentes, com o grupo 1 tendo um envolvimento muscular significativo, enquanto o grupo 2 apresentava envolvimento predominantemente cutâneo e positivo para anti-MDA5, e ambos os grupos tinham altas proporções de DPI e carga inflamatória. O tipo 3 apresentava doença mais branda.

Resultados clínicos nos três grupos

Em seguida, foram comparadas as complicações e os resultados clínicos nesses três grupos de pacientes com DM. As complicações incluíram neoplasias malignas, DPI-RP, deterioração do estado geral, hipertensão arterial pulmonar e choque séptico. A incidência cumulativa de não DPI-RP

Tabela 1 Análise hierárquica não supervisionada: dados demográficos e características clínicas dos pacientes com DM

Variáveis	Total n = 162	Grupo 1 n = 40	Grupo 2 n = 72	Grupo 3 n = 50	p-valor
Informação geral					
Sexo feminino, n (%)	121 (74,7)	27 (67,5)	61 (84,7)	33 (66,0)	0,031
Idade (≥ 50 anos), n (%)	86 (53,1)	20 (50,0)	41 (56,9)	25 (50,0)	0,679
Evolução da doença, mediana (intervalo), meses	6 (3, 20,5)	10 (3, 24)	5 (2, 10)	9 (3, 36)	0,070
Seguimento, mediana (intervalo), meses	17 (9, 38)	13 (10, 27,2)	17,5 (6, 39)	20 (12, 38,2)	0,431
Manifestações clínicas					
<i>Pele</i>					
Úlcera cutânea, n (%)	27 (16,7)	6 (15,0)	16 (22,2)	5 (10,0)	0,194
Erupção cutânea heliotrópica, n (%)	100 (61,7)	8 (20,0)	60 (83,3)	32 (64,0)	< 0,001
Pápula de Gottron, n (%)	104 (64,2)	9 (22,5)	59 (81,9)	36 (72,0)	< 0,001
Mão de mecânico, n (%)	12 (7,4)	4 (10,0)	6 (8,3)	2 (4,0)	0,506
<i>Músculo e articulação</i>					
Mialgia, n (%)	34 (21,0)	18 (45,0)	7 (9,7)	9 (18,0)	< 0,001
Fraqueza muscular, n (%)	96 (59,3)	29 (72,5)	32 (44,4)	35 (70,0)	0,003
Artrite, n (%)	18 (11,1)	3 (7,5)	12 (16,7)	3 (6,0)	0,176
Artralgia, n (%)	59 (36,4)	13 (32,5)	36 (50,0)	10 (20,0)	0,003
<i>Pulmão</i>					
DPI, n (%)	84 (51,9)	32 (80,0)	45 (62,5)	7 (14,0)	< 0,001
DPI-RP, n (%)	27 (16,7)	5 (12,5)	21 (29,2)	1 (2,0)	< 0,001
Níveis elevados de CK, n (%)	66 (40,7)	30 (75,0)	11 (15,3)	25 (50,0)	< 0,001
Aumento dos níveis de VHS ou PCR, n (%)	146 (90,1)	39 (97,5)	66 (91,7)	41 (82,0)	0,049
<i>Autoanticorpos</i>					
MSA, n (%)	88 (54,3)	18 (45,0)	49 (68,1)	21 (42,0)	0,007
Anti-Mi2, n (%)	8 (4,94)	2 (5,0)	0 (0,0)	6 (12,0)	0,005
Anti-TIF1 γ , n (%)	12 (7,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	11 (22,0)	< 0,001
Anti-MDA5, n (%)	61 (37,7)	13 (32,5)	46 (63,9)	2 (4,0)	< 0,001
Anti-NXP2, n (%)	5 (3,1)	3 (7,5)	1 (1,4)	1 (2,0)	0,162
Anti-SAE, n (%)	2 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (2,0)	1,000
Anti-Jo1, n (%)	11 (6,8)	11 (27,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001
Anti-PL7, n (%)	8 (4,9)	4 (10,0)	4 (5,6)	0 (0,0)	0,062
Anti-PL12, n (%)	3 (1,9)	1 (2,5)	2 (2,8)	0 (0,0)	0,609
Anti-EJ, n (%)	2 (1,2)	1 (2,5)	1 (1,4)	0 (0,0)	0,724
Anti-OJ, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
MAA, n (%)	88 (54,3)	23 (57,5)	59 (81,9)	6 (12,0)	< 0,001
Todos negativos, n (%)	28 (17,3)	1 (2,5)	1 (1,4)	26 (52,0)	< 0,001

Os dados foram apresentados como mediana (intervalo) ou como número e porcentagem. Níveis elevados de CK foram definidos como > 200 U/L. O nível aumentado de VHS foi definido como > 20 mm/h (feminino) ou > 15 mm/h (masculino). O nível aumentado de PCR foi definido como > 10 mg/L.

VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C-reativa; DPI, doença pulmonar intersticial; DPI-RP, doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva; CK, creatina quinase; MSA, autoanticorpos miosite específicos; Mi2, complexo Mi-2 de remodelamento de nucleossomas e histona desacetilase; TIF1 γ , fator intermediário de transcrição 1- γ ; MDA5, proteína 5 associada à diferenciação do melanoma; NXP2, proteína da matriz nuclear-2; SAE, enzima ativadora da subunidade SAE de SUMO, Jo1, histidil-RNAt sintetase; PL7, treonina-RNAt-sintetase; PL12, alanina-RNAt-sintetase; EJ, glicil-RNAt-sintetase; OJ, isoleucil-RNAt-sintetase; MAA, autoanticorpos associados à miosite.

Todas as variáveis acima (excluindo "evolução da doença", "seguimento" e "DPI-RP") estavam envolvidas na análise hierárquica dos grupos. Para testes *post-hoc*, o método de Bonferroni foi utilizado para ajuste do valor de p, ver [tabela suplementar S1](#). Fonte em negrito para $p \leq 0,05$.

foi mais alta no grupo 3, moderada no grupo 1 e mais baixa no grupo 2. Durante o período de seguimento de 60 meses, os pacientes do grupo 3 tiveram a maior sobrevivência, enquanto aqueles do grupo 2 tiveram a menor. Além disso, a maioria das mortes ocorreu durante os três primeiros meses de seguimento ([fig. 4](#)). Nossos dados indicaram ainda que as porcentagens de "DPI-RP" e "deterioração do estado geral" foram extremamente maiores no grupo 2. A

proporção de mortes aumentou nos três grupos (grupo 3 $<$ grupo 1 $<$ grupo 2; [fig. 5](#)).

Os desfechos clínicos foram divididos em quatro subgrupos: suspensão do tratamento, estabilização, piora e morte; 53,1% dos pacientes mantiveram a suspensão do tratamento ou situação estável por mais de seis meses, e 46,9% desses pacientes pioraram ou até evoluíram a óbito. A fim de descobrir os principais fatores associados a diferentes desfechos

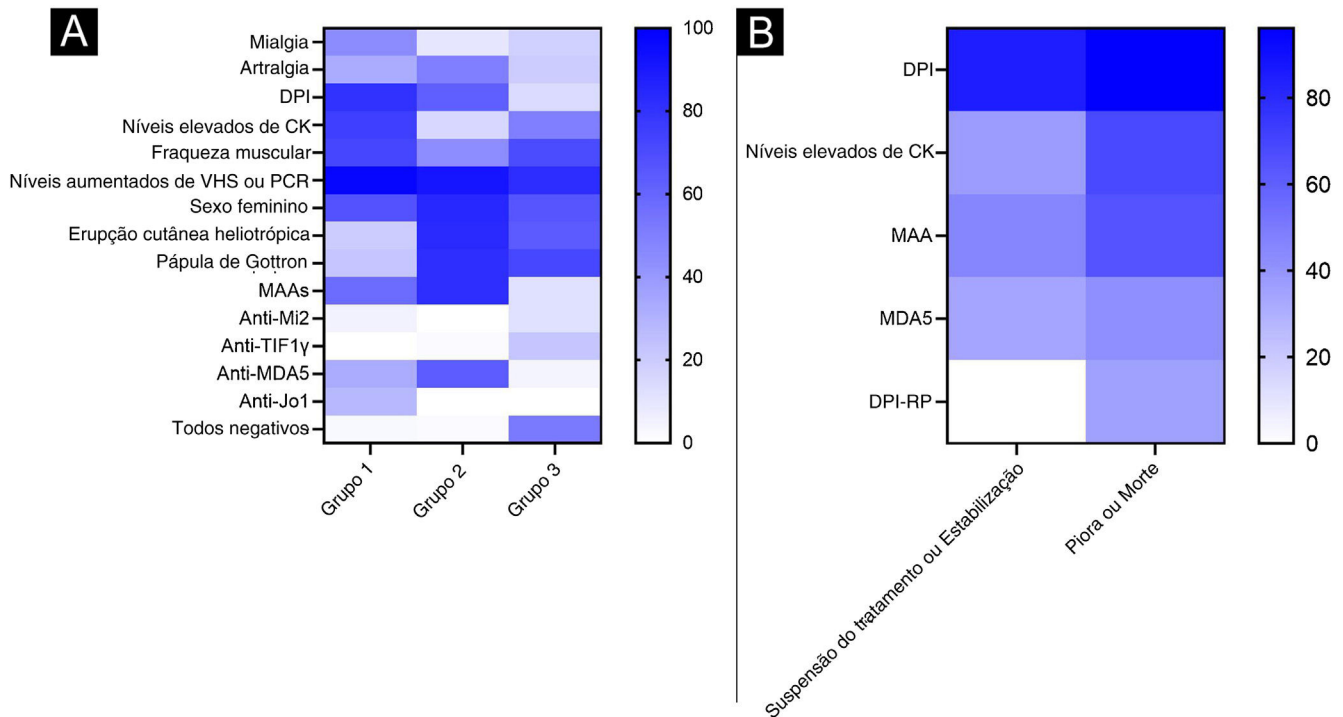


Figura 3 Heatmaps (mapas de calor) de uma ampla gama de sintomas em diferentes subgrupos. O mapa de calor resume a distribuição da frequência das principais variáveis entre os grupos. Os códigos de cores indicam a frequência mais alta em azul (100%) e a frequência mais baixa em branco (0%). (A) Mapa de calor dos três grupos. (B) Mapa de calor de grupos com desfechos diferentes.

clínicos, os perfis clínicos foram resumidos e comparados, como mostrado na [tabela 2](#). Os pacientes nos grupos de suspensão do tratamento ou estabilização apresentaram taxas mais baixas de DPI ou do nível de CK. Em contrapartida, no grupo de piora ou morte, a maioria dos pacientes apresentava combinação de DPI ou DPI-RP com nível elevado de CK, aproximadamente 42,1% dos pacientes eram positivos para anti-MDA5 e 64,5% eram positivos para anti-MAAs.

Discussão

Neste estudo, a análise hierárquica de grupos não supervisionada identificou três grupos entre 162 pacientes com DM com base em dados epidemiológicos, sorológicos e clínicos, com os pacientes apresentando diferenças significativas nas manifestações clínicas, exames laboratoriais e resultados clínicos entre os grupos.

Houve diferenças significativas nos perfis de anticorpos para miosite entre os três grupos, e os principais auto-anticorpos nos grupos 1, 2 e 3 foram ARS, anti-MDA5 e anti-Mi2/anti-TIF1 γ , respectivamente. No grupo 1, foram encontradas associações clínicas claras entre anticorpos anti-ARS e aumento do risco de DPI ou taxas mais baixas de DPI-RP. Assim como no grupo 2, semelhante ao observado em estudos anteriores de coorte de miosite em outros países,^{9,10} pacientes com MDA5+ DPI-RP com erupção cutânea específica típica de dermatomiosite e maior mortalidade foram agrupados, sugerindo que erupção cutânea heliotrópica, pápula de Gottron, DPI e anticorpos anti-MDA5 são

fatores de risco importantes para mau prognóstico na DM. TIF1 γ é uma proteína nuclear de 155 kDa descoberta por Targoff et al. através de imunoprecipitação,¹¹ e a maioria das pesquisas de coorte indicou que o anti-TIF1 γ está altamente associado ao aumento do risco de surgimento de neoplasia maligna na miosite.¹²⁻¹⁴ Nesse estudo de coorte, o anti-TIF1 γ foi considerado mais comum na DM de pequeno grau (grupo 3). Foi também analisado o fenótipo clínico de pacientes positivos para anti-TIF1 γ e descobriu-se que esses pacientes apresentavam menor taxa de DPI, artrite, artralgia, mialgia, úlcera cutânea, mão de mecânico ou alta taxa de achados cutâneos, como erupção cutânea heliotrópica e pápula de Gottron. Esses resultados foram parcialmente semelhantes aos de outra coorte de 134 casos de miosite descrita na Universidade de Stanford.¹⁵ Quanto ao anti-Mi2, foi reconhecido que pacientes com anticorpos anti-Mi2 positivos apresentam melhores respostas ao tratamento e prognóstico.¹⁶ Houve indicação de que o algoritmo classificou com precisão os anticorpos associados a melhor prognóstico (anti-TIF1 γ e anti-Mi2) no grupo de DM de pequeno grau, o que forneceu suporte adicional para estudos clínicos que classifiquem os pacientes com base em sua sorologia.

Os pacientes foram classificados artificialmente segundo diferentes desfechos clínicos, como suspensão, estabilização, piora ou morte. A proporção de piora ou morte ou taxa de mortalidade aumentou nos três grupos, indicando que a análise transversal dos dados após o tratamento foi capaz de dividir os pacientes em três estados: baixo, médio e alto risco de mau prognóstico (piora ou óbito), correspondendo ao grupo 3, grupo 1 e grupo

Tabela 2 Características clínicas de pacientes com DM com diferentes desfechos clínicos

Variáveis	Suspensão do tratamento ou estabilização n = 86	Piora ou morte n = 76	p-valor
Informação geral			
<i>Sexo feminino, n (%)</i>	63 (73,3)	58 (76,3)	0,790
<i>Idade (> 50 anos), n (%)</i>	43 (50,0)	43 (56,6)	0,497
<i>Evolução da doença, mediana (intervalo), meses</i>	6,5 (3, 17,5)	6 (2, 24)	0,547
<i>Seguimento, mediana (intervalo), meses</i>	18,5 (11,2, 38,8)	13 (1, 38)	0,031
Manifestações clínicas			
<i>Pele</i>			
Úlcera cutânea, n (%)	14 (16,3)	13 (17,1)	1,000
Erupção cutânea heliotrópica, n (%)	53 (61,6)	47 (61,8)	1,000
Pápula de Gottron, n (%)	57 (66,3)	47 (61,8)	0,672
Mão de mecânico, n (%)	5 (5,81)	7 (9,21)	0,601
<i>Músculo e articulação</i>			
Mialgia, n (%)	20 (23,3)	14 (18,4)	0,575
Fraqueza muscular, n (%)	58 (67,4)	38 (50,0)	0,036
Artrite, n (%)	6 (7,0)	12 (15,8)	0,126
Artralgia, n (%)	32 (37,2)	27 (35,5)	0,953
<i>Pulmão</i>			
DPI, n (%)	73 (84,9)	73 (96,1)	0,035
DPI-RP, n (%)	0 (0,0)	27 (35,5)	< 0,001
Níveis elevados de CK, n (%)	32 (37,2)	52 (68,4)	< 0,001
Níveis aumentados de VHS ou PCR, n (%)	35 (40,7)	31 (40,8)	1,000
<i>Autoanticorpo</i>			
MSA, n (%)	48 (55,8)	40 (52,6)	0,804
Anti-Mi2, n (%)	6 (7,0)	2 (2,6)	0,284
Anti-TIF1 γ , n (%)	10 (11,6)	2 (2,6)	0,060
Anti-MDA5, n (%)	29 (33,7)	32 (42,1)	0,349
Anti-NXP2, n (%)	3 (3,5)	2 (2,6)	1,000
Anti-SAE, n (%)	0 (0,0)	2 (2,6)	0,219
Anti-Jo1, n (%)	4 (4,7)	7 (9,2)	0,402
Anti-PL7, n (%)	3 (3,5)	5 (6,6)	0,476
Anti-PL12, n (%)	3 (3,5)	0 (0,0)	0,248
Anti-EJ, n (%)	2 (2,3)	0 (0,0)	0,499
Anti-OJ, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
MAA	39 (45,3)	49 (64,5)	0,023
Todos negativos, n (%)	17 (19,8)	11 (14,5)	0,496

Os dados foram apresentados como mediana (intervalo) ou como número e porcentagem. Níveis elevados de CK foram definidos como > 200 U/L. O nível aumentado de VHS foi definido como > 20 mm/h (feminino) ou > 15 mm/h (masculino). O nível aumentado de PCR foi definido como > 10 mg/L.

VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C-reativa; DPI, doença pulmonar intersticial; DPI-RP, doença pulmonar intersticial rapidamente progressiva; CK, creatina quinase; MSA, autoanticorpos miosite específicos; Mi2, complexo Mi-2 de remodelamento de nucleossomas e histona desacetilase; TIF1 γ , fator intermediário de transcrição 1- γ ; MDA5, proteína 5 associada à diferenciação do melanoma; NXP2, proteína da matriz nuclear-2; SAE, enzima ativadora da subunidade SAE de SUMO, Jo1, histidil-RNAt sintetase; PL7, treonina-RNAt-sintetase; PL12, alanina-RNAt-sintetase; EJ, glicil-RNAt-sintetase; OJ, isoleucil-RNAt-sintetase; MAA, autoanticorpos associados à miosite.

Fonte em negrito para $p \leq 0,05$.

2, respectivamente. Na verdade, o International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS) desenvolveu e validou medidas padronizadas para avaliar a atividade da doença e os desfechos, conhecidas como medidas de *core sets*, utilizadas principalmente em ensaios clínicos.^{17,18} Entretanto, em virtude do grande número de itens nessas escalas, é difícil para os médicos completarem as medidas dentro do tempo limitado disponível para consultas ambulatoriais. Assim sendo, algoritmos de classificação não

supervisionados com base em testes sorológicos clínicos poderiam ser uma ferramenta promissora para avaliar de forma conveniente o desfecho.

As limitações deste estudo incluem: 1) Número de casos limitado para a posterior construção e validação de modelos preditivos. Os resultados seriam mais representativos se dados de coortes multicêntricas estivessem disponíveis. 2) Como este é um estudo de coorte retrospectivo, não foi possível revisar detalhadamente todos os sintomas cutâneos ou

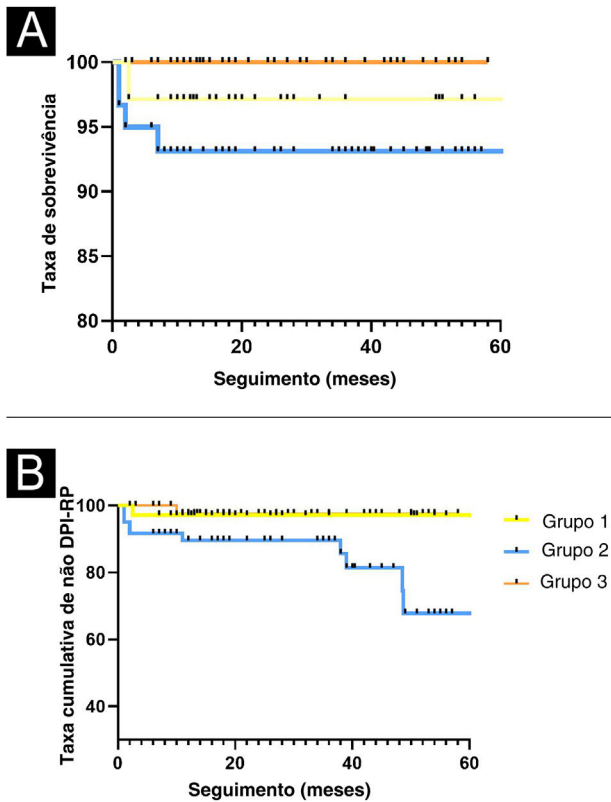


Figura 4 Taxas de sobrevivência e taxas cumulativas de não DPI-RP nos três grupos. Comparado com os outros dois grupos, o grupo 2 tem a menor taxa de sobrevivência cumulativa (A) e taxa de não DPI-RP (B).

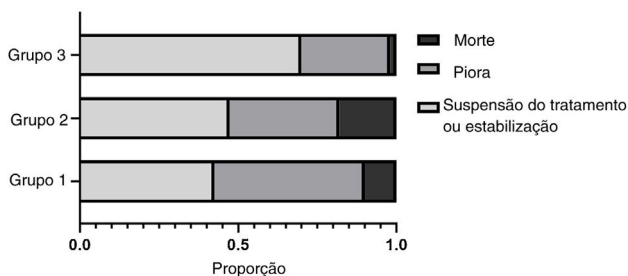


Figura 5 Proporção de diferentes desfechos clínicos nos três grupos. A proporção de "Morte" aumentou sucessivamente nos três grupos (grupo 3 < grupo 1 < grupo 2).

alterações patológicas, ou avaliar melhor as lesões. Manter registros mais detalhados dos sinais físicos forneceria mais informações para análises clínicas.

Conclusão

Uma análise de agrupamento hierárquica não supervisionada de 162 casos com DM identificou três grupos distintos com diferentes riscos de mau resultado com base em perfis clínicos diversos. A análise hierárquica de agrupamento com base em manifestações clínicas e testes sorológicos tem o potencial de distinguir os diferentes fenótipos. Os novos subgrupos clínicos assim analisados fornecem uma referência importante para explorar ainda mais a ocorrência e o desen-

volvimento da doença e contribuir para a implementação de tratamento individualizado com melhores resultados para os pacientes.

Disponibilidade de dados

Mais dados anonimizados podem ser disponibilizados a investigadores qualificados mediante solicitação ao autor correspondente.

Suporte financeiro

O estudo recebeu apoio financeiro da National Natural Science Foundation of China, China (n° 81771765).

Contribuição dos autores

Ting Huang: Concepção e planejamento do estudo; obtenção e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Ting Ding: Obtenção de dados; Participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Liqing Ding: Obtenção de dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Shasha Xie: Obtenção de dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Xiaojing Li: Obtenção de dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Qiming Meng: Obtenção de dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Xiaomeng Wu: Obtenção de dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Hui Luo: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Hongjun Zhao: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Departamento de Reumatologia e Imunologia do Xiangya Hospital por sua participação, incluindo o recrutamento de pacientes. Agradecimentos a Xianhui Cao pela orientação detalhada sobre escrita de código.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2024.01.005](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.01.005).

Referências

1. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:86.
2. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:267–81.
3. Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, Kalmijn S, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1456–61.
4. You H, Wang L, Wang J, Lv C, Xu L, Yuan F, et al. Time-dependent changes in RPILD and mortality risk in anti-MDA5+ DM patients: a cohort study of 272 cases in China. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62:1216–26.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344–7.
6. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:403–7.
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official american thoracic society/european respiratory society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733–48.
8. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168:79–83.
9. Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, Leroux G, Gallay L, Marquet A, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: study of 121 cases. *Neurology*. 2020;95:e70–8.
10. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Tincani A, Selmi C, et al. Prevalence and clinical significance of anti-MDA5 antibodies in European patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:891–7.
11. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3682–9.
12. De Vooght J, Vulsteke JB, De Haes P, Bossuyt X, Lories R, De Langhe E. Anti-TIF1-gamma autoantibodies: warning lights of a tumour autoantigen. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:469–77.
13. Yang H, Peng Q, Yin L, Li S, Shi J, Zhang Y, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:259.
14. Zhao L, Xie S, Zhou B, Shen C, Li L, Pi W, et al. Machine learning algorithms identify clinical subtypes and cancer in anti-TIF1gamma+ myositis: a longitudinal study of 87 patients. *Front Immunol*. 2022;13:802499.
15. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, Zaba L, Li S, Casciola-Rosen L. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1gamma antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:449–55.
16. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2011;147:391–8.
17. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, et al. 2016 american college of rheumatology/european league against rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: an international myositis assessment and clinical studies group/paediatric rheumatology international trials organisation collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:792–801.
18. Rider LG, Aggarwal R, Machado PM, Hogrel JY, Reed AM, Christopher-Stine L, et al. Update on outcome assessment in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:303–18.