

CONDROCALCINOSE FAMILIAR: UMA HISTÓRIA PARA DOIS IRMÃOS

C Ambrósio,* J Garcia,* MJ Salvador,* A Malcata*

Resumo

A doença por depósitos de cristais de pirofosfato de cálcio (CPPD) é uma artropatia cuja forma de apresentação pode ser muito variada sendo a mais frequente a assintomática, seguida da monoartrite.

Os autores relatam dois casos clínicos de condrocalcinose relativos a dois irmãos, com forma de apresentação pouco usual, mimetizando uma artrite reumatóide. Salientam-se algumas particularidades das formas familiares, quando comparadas com as formas esporádicas.

Palavras-chave: Condrocalcinose; Familiar; Poli-artrite; Pseudo-reumatóide; Pirofosfato de Cálcio.

Abstract

Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition is frequently an asymptomatic disease. However, it may cause severe acute attacks of inflammatory arthritis, as well as chronic arthropathies.

The authors present two case reports of two brothers with chondrocalcinosis and an unusual presentation that mimics rheumatoid arthritis. Special considerations are made about the differences between the familiar and idiopathic forms.

Keywords: Chondrocalcinosis; Familiar; Polyarthritis; Pseudo-rheumatoid; Calcium Pyrophosphate.

Introdução

A doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio (CPPD) é uma artropatia que se pode apresentar sob as formas esporádica, familiar ou relacionada com outras patologias e/ou condições. A forma esporádica, sendo mais frequente, é geral-

mente encontrada em indivíduos com mais de 65 anos de idade, pelo que a sua presença em indivíduos jovens, torna necessário o despiste de doença metabólica associada ou possível condição heredo-familiar.¹ Clinicamente, as suas formas de apresentação são variadas. Nos casos familiares encontramos, com maior frequência, quadros de poliartrite mimetizando a artrite reumatóide, enquanto as formas esporádicas, se sintomáticas, assumem geralmente, características de mono/oligoartrites recorrentes.²

Os autores apresentam dois casos clínicos de poliartrite simétrica de pequenas, médias e grandes articulações, com início antes dos 40 anos de idade, em irmãos, cujo estudo complementar permitiu o diagnóstico provável de artropatia por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio. Faz-se uma revisão do tema focando especialmente as particularidades das formas familiares desta patologia.

Caso clínico 1

Mulher, 72 anos, caucasiana. Aos 37 anos inicia artalgias de ritmo inflamatório envolvendo cotovelos, punhos, articulações metacarpofalângicas (MCF) e interfalângicas proximais (IFP), coxo-femorais e joelhos, de forma insidiosa e progressiva, acompanhadas de tumefacção articular e rigidez matinal com duração superior a 1 hora. As dores e tumefacção cediam com a toma de anti-inflamatórios não esteróides (AINE), com períodos assintomáticos durando semanas/meses e duração das crises de 2-3 semanas. Ao longo dos anos o quadro foi sofrendo agravamento clínico caracterizado por aumento da intensidade das queixas dolorosas, com componente mecânico mais evidente nos períodos inter-críticos e instalação ulterior de deformidade das pequenas articulações das mãos, limitação da mobilidade dos ombros e da capacidade de marcha, condicionando a necessidade de colocação de prótese total da anca (PTA) à esquerda aos 55 anos e à direita aos 65 anos. Negava despertares

*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

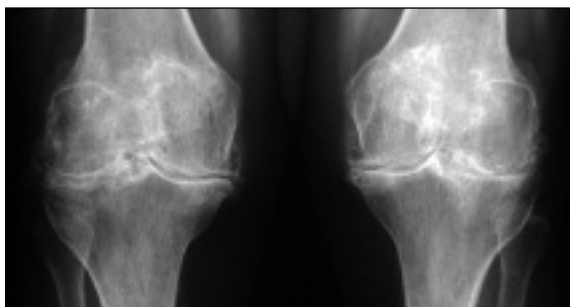


Figura 1. Caso clínico 1 – radiografia em carga dos joelhos revelou diminuição acentuada da entrelinha articular, osteofitose exuberante, quistos ósseos e calcificação meniscal bilateralmente.

nocturnos ou sintomas constitucionais associados. Dos antecedentes familiares salientavam-se duas filhas com artralrias de ritmo mecânico, envolvendo ombros e articulações coxo-femorais, bilateralmente e um irmão, de 59 anos, com artralrias de ritmo inflamatório envolvendo pequenas, médias e grandes articulações (ver caso clínico 2).

Ao exame físico apresentava limitação da abdução e elevação dos membros superiores, com dor à mobilidade activa e passiva dos ombros e manobras de exploração da coifa dos rotadores negativas. Punhos indolores e não tumefactos, com limitação da extensão. Tumefacção elástica e dor à exploração das 1ª e 2ª MCF direitas e 2ª MCF esquerda. Sem atrofia musculares ou deformidades nas mãos. Limitação da rotação interna e externa das coxo-femorais, indolor, sem limitação à extensão ou flexão da coxa. Joelhos com crepitações grosseiras à mobilização, indolores e sem choque de rótula. Discreta atrofia quadricipital à direita. Tibio-társicas dolorosas à extensão e flexão, não tumefactas. Sub-astragalina indolor à exploração e com mobilidade conservada. Marcha sem alterações. Sem assimetrias ou alterações da estática. Ausência de nódulos ou calcificações sub-cutâneas.

O estudo radiológico revelou, nos joelhos, diminuição acentuada da entrelinha articular bilateralmente, assimétrica à direita, com osteofitose exuberante, quistos ósseos e calcificação meniscal bilateralmente (Figura 1). Apresentava ainda calcificação dos ligamentos triangulares dos carpos bem como de algumas cartilagens hialinas nomeadamente a nível das MCF e carpos, caracterizada por uma banda linear, radiopaca e paralela aos rebordos ósseos. Quistos ósseos nalgumas MCF e IFP e diminuição das entrelinhas articulares rádio-



Figura 2. Caso clínico 1 – radiografia das mãos onde se identifica calcificação dos ligamentos triangulares dos carpos e de algumas cartilagens hialinas nomeadamente a nível das MCF e carpos.

cárpicas, articulações do carpo e algumas MCF e IFP (Figura 2). Calcificação da sínfise púbica. Analiticamente apresentava hemograma, leucograma e plaquetas normais, velocidade de sedimentação (VS) de 10 mm à 1ªh, proteína C reactiva (PCR) 0,7 mg/dL. Os valores séricos do magnésio, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, ferritina, saturação transferrina e paratormona (PTH) eram normais, bem como o estudo da função tiroideia. Foi medicada com AINE, com melhoria das queixas álgicas.

Caso clínico 2

Homem, 59 anos, caucasiano, irmão da doente anterior. Aos 18 anos inicia artralrias de ritmo inflamatório envolvendo pequenas articulações das mãos, cotovelos, ombros, joelhos e coxo-femorais, de forma simétrica, sem tumefacção articular, com rigidez matinal de 20 minutos e vários despertares nocturnos. Duração das crises \pm 48-72 h, alternando com períodos assintomáticos de 1 semana, com atingimento de várias articulações (>4) em cada crise. Melhoria das queixas álgicas com a toma de AINE. Sem manifestações sistémicas. O quadro foi sofrendo agravamento com aumento da intensidade das queixas dolorosas e diminuição dos períodos assintomáticos, condicionando actualmente limitação funcional especialmente dos ombros e joelhos, com necessidade de AINE diários para alívio e resolução das queixas álgicas.

Ao exame reumatológico apresentava marcha

sem alterações, mobilidade da coluna cervico-dorso-lombar conservada e indolor, sem assimetrias ou anomalias da curvatura. Dor e limitação à mobilização activa e passiva dos ombros, especialmente à direita, com manobras de exploração de patologia da coifa dos rotadores negativas. A exploração dos cotovelos era indolor, revelando crepitações grosseiras bilateralmente, com flexo de 10° à direita e 15° à esquerda, sem tumefacção articular. Punhos com limitação da mobilidade em todas as manobras, especialmente à extensão, não tumefactos. Atrofia discreta dos músculos interósseos dorsais. Sem tumefacção ou dor nas pequenas articulações das mãos. Hiperextensão de algumas IFP com hiperflexão das IPD («dedos em colo de cisne»). Contractura de Dupuytren à direita. Desvio cubital dos dedos da mão esquerda em «rajada de vento». Limitação da rotação interna das coxo-femorais, indolor, bilateralmente, com restantes manobras normais. Crepitações grosseiras à mobilização dos joelhos e ausência de choque de rótula. Limitação da flexão e extensão da tibiotársica direita, indolor e sem tumefacção.

O estudo analítico, incluindo hemograma, leucograma, plaquetas, VS, PCR, magnésio, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, ferritina, saturação transferrina, hormonas tiroideias e PTH, não revelava alterações. Radiologicamente apresentava calcificação linear paralela ao rebordo ósseo da cartilagem hialina dos ombros, ossos do carpo, MCF e coxo-femorais, bilateralmente, bem como calcificação dos meniscos, sínfise púbica e ligamento triangular do carpo. Diminuição da entrelinha coxo-femural, assimétrica, com proliferação osteofitária. Volumoso quisto ósseo na porção distal do rádio direito (Figuras 3, 4, 5).

Discussão

A artropatia por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio foi pela primeira vez reconhecida como entidade nosológica independente em 1960.³ Na maioria dos casos é idiopática ou esporádica podendo, contudo, serem encontradas algumas formas familiares e outras relacionadas com a presença de alterações metabólicas como a hemocromatose, hiperparatiroidismo, hipofosfatase e hipomagnesémia.^{4,5}

Os casos esporádicos podem apresentar-se sob uma das seguintes formas: assintomática, monoartrite recorrente («pseudo-gota»), artrite crónica



Figura 3. Caso clínico 2 – radiografia do ombro mostrando calcificação linear da cartilagem hialina.



Figura 4. Caso clínico 2 – radiografia das mãos onde é possível observar, para além das alterações degenerativas, calcificação do ligamento triangular do carpo e volumoso quisto ósseo na porção distal do rádio direito.



Figura 5. Caso clínico 2 – a radiografia da bacia revela calcificação da cartilagem hialina das coxo-femorais e da sínfise púbica.

degenerativa («pseudo-osteoartrose» por vezes em localizações atípicas), poliartrite crónica simétrica

(«artrite pseudo-reumatóide»), hemartrose aguda recorrente, doença sistémica («pseudo-polimialgia reumática» ou febre de origem desconhecida), artrite erosiva de insuficiência renal crónica em diálise, síndrome do túnel cárpico, pseudo-gota tofácea ou envolvimento axial.¹ Pelo contrário, as formas familiares apresentam-se geralmente sob duas formas: poliarticular, habitualmente em idades mais jovens, com crises de artrite recorrente e início súbito, evoluindo frequentemente para artropatia crónica e deformante e a forma oligoarticular, de início mais tardio e insidioso, com uma evolução e prognóstico mais benignos.^{2,6}

O mecanismo subjacente às formas familiares está, na maioria dos casos, dependente duma mutação genética da síntese da proteína transmembranar ANKH (de transmissão autossómica dominante, com penetrância incompleta), responsável pela regulação da concentração de pirofosfato inorgânico.^{7,8} Estudos moleculares permitiram identificar duas formas de CPPD familiar. A primeira, ligada ao braço longo do cromossoma 8 e uma segunda, no braço curto do cromossoma 5 no entanto, casos houve em que nenhuma mutação foi identificada, nomeadamente em famílias na Tunísia.⁹ Por outro lado, estudos mais recentes revelam a presença de mutação no gene codificador da ANKH em formas esporádicas de CPPD parecendo, no entanto, tratar-se de polimorfismos diferentes dos das formas familiares, condicionando o aparecimento de diferentes fenótipos e graus de gravidade da doença.¹⁰

O diagnóstico, que implica a demonstração de cristais de CPPD no líquido ou tecido sinovial por método definitivo (difracção de raio X ou análise química) ou a identificação de cristais compatíveis com CPPD na microscopia com luz polarizada associada a alterações radiológicas características (calcificações ponteadas e lineares das fibrocartilagens e das cartilagens hialinas articulares), pode ser considerado como provável na presença de alterações radiológicas características de condrocalcinose sem identificação de cristais compatíveis com CPPD, como nos casos apresentados.¹¹ A avaliação diagnóstica deve incluir também a pesquisa de possíveis distúrbios metabólicos associados.¹²

O tratamento assenta em medidas gerais como o uso de ortóteses e reabilitação funcional, e terapêutica medicamentosa (analgésicos, AINE, colchicina e corticóides intra articulares e sistémicos). Nalguns casos pode ser necessário o recurso

a cirurgia (artroscopia, condroplastia e colocação de próteses articulares). Mais recentemente é já possível encontrar alguns registos de novas abordagens terapêuticas, nomeadamente com probenidol,¹³ hidroxicloroquina,¹⁴ metotrexato¹⁵ e anakinra,¹⁶ que parecem apresentar resultados promissores.

Os autores descreveram dois casos clínicos de condrocalcinose, em irmãos, com forma de apresentação pouco usual, com manifestações clínicas mimetizando uma artrite reumatóide. O diagnóstico de CPPD e a pesquisa de cristais de pirofosfato de cálcio no líquido sinovial não deve pois ser esquecido no diagnóstico diferencial de uma poliartrite não esclarecida. Por outro lado, a sua confirmação em doentes jovens deve levar a considerar a hipótese de se tratar de uma forma familiar.

Correspondência para

Ana Catarina de Almeida Ambrósio Duarte Coelho
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da
Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto, 3000 Coimbra
E-mail:catambrosio1@netcabo.pt

Referências

1. Terkeltaub R. Diseases associated with articular deposition of calcium pyrophosphate dihydrate and basic calcium phosphate crystals. In: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1430-1445
2. Balsa A, Martin-Mola E, Gonzalez T, Cruz A, Ojeda S, Gijon-Banos J. Familial articular chondrocalcinosis in Spain. *Ann Rheum Dis* 1990;49:531-535
3. Kohn N, Hughes RE, McCarty DJ, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystal in synovial fluid of arthritic patients: the «pseudogout syndrome» II. *Ann Intern Med* 1962;56:738-745
4. Fam AG. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and other crystal deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:364-368
5. Timms AE, Sathananthan R, Bradbury L, Athanasou NA, Wordsworth BP, Brown MA. Genetic testing for haemochromatosis in patients with chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:745-747
6. Doherty M, Dieppe PA, Watt I. Pyrophosphate arthropathy: a prospective study. *Br J Rheumatol* 1993;32:189-196
7. Williams CJ, Zhang Y, Timms A et al. Autosomal dominant familial calcium disease is caused by mutation in the transmembrane protein ANKH. *Am J Hum Genet* 2002; 71:985-991
8. Beja I, Rtibi I, Touzi M, Zrour S, Younes M, Naceur B. Familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. ATunisian kindred. *Joint Bone Spine* 2004; 71:401-408

9. Netter P, Bardin T, Bianchi A, Richette P, Loeuille D. The ANKH gene and familial calcium pyrophosphate dehydrate deposition disease. *Joint Bone Spine* 2004;71:365-368
10. Zhang Y, Johnson K, Russel G et al. Association of sporadic chondrocalcinosis with a 4-basepair G-to-A transition in the 5'-untranslated region of ANKH that promotes enhanced expression of ANKH protein and excess generation of extracellular inorganic pyrophosphate. *Arthritis Rheum* 2005;52:1110-1117
11. Resnick D, Nywayama G, Goergen TG et al. Clinical, radiographic and pathologic abnormalities in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Diagn Radiol* 1977;122:1-15
12. Hammoudeh M, Siam AR. Pseudogout in a young patient. *Clin Rheumatol* 1998; 17:242-245
13. Rosenthal AK, Ryan LM. Probenecid inhibits transforming growth factor-beta 1 induced pyrophosphate elaboration by chondrocytes. *J Rheumatol* 1994;21:896-900
14. Rothschild BM, Yakubov LE. Prospective six month, double-blind trial of hydroxychloroquine treatment of calcium pyrophosphate deposition disease. *Contemp Ther* 1997;23:327-331
15. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:688-692
16. McGongle D, Tan AL, Madden J, Emery P, McDermott MF. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum* 2008;58:631-633

ACR/ARHP Annual Scientific Meeting

EUA, San Francisco
24-29 de Outubro de 2008

IOF World Congress on Osteoporosis

Tailândia, Banguécoque
3-7 de Dezembro de 2008