

ARTRALGIAS, DORES ÓSSEAS, ANTICORPOS ANTI-NUCLEARES POSITIVOS E TROMBOCITOPENIA... DIAGNÓSTICO: DOENÇA DE NIEMANN-PICK

C. Ambrósio,* S. Serra,* M. Alexandre,** A. Malcata*

Resumo

O diagnóstico diferencial das doenças reumáticas é, por vezes, complexo, dada a inespecificidade de algumas manifestações clínicas. Um exame objectivo cuidado e o recurso aos vários exames complementares disponíveis permitem-nos diagnosticar patologias que surpreendem, pela sua raridade, despertando a nossa consciência para a necessidade de considerá-las na nossa lista de diagnósticos diferenciais.

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente enviada à consulta de Reumatologia por artralgias e dores ósseas. A avaliação clínica e os exames complementares conduziram-nos ao diagnóstico de doença de Niemann-Pick tipo B. Tecem-se considerações acerca do desafio diagnóstico deste caso, especialmente pela sua raridade na prática clínica quotidiana.

Palavras-chave: Niemann-Pick; Anticorpos antinucleares; Trombocitopenia; Artralgia; Dor óssea.

Abstract

The differential diagnosis of rheumatic diseases is sometimes very complex given the lack of specificity of some clinical manifestations. A careful physical examination with the aid of laboratory and radiographic findings can lead us to some rare conditions, reminding that they should never be forgotten in the differential diagnosis. The authors present a case report of a woman referred to the rheumatology department with joint and bone pain. Physical examination and laboratory findings lead us to the diagnosis of type B Niemann-Pick di-

sease. Some considerations about the diagnostic challenge of this rare clinical condition are made.

Keywords: Niemann-Pick; Antinuclear antibody; Thrombocytopenia; Arthralgia; Bone pain.

Introdução

Se é verdade que algumas manifestações clínicas de doenças reumatológicas são muito específicas de certas entidades clínicas, outras há que, pela sua elevada frequência em patologias não reumáticas, tornam mais difícil estabelecer um diagnóstico final.

O caso que apresentamos é um desses exemplos. A existência de artralgias, dores ósseas e anticorpos antinucleares (ANA) positivos levaram a doente à consulta de Reumatologia, com o diagnóstico de Síndrome de Sjögren mas, todo o processo de diagnóstico diferencial, bem como os exames complementares usados, conduziram ao diagnóstico de uma patologia pouco frequente e bem mais rara, a doença de Niemann-Pick.

Caso Clínico

Mulher de 31 anos de idade, caucasiana, com artralgias de ritmo misto envolvendo joelhos e tibio-társicas e dores ósseas nos membros inferiores com 11 anos de evolução, associadas a xerostomia que foi enviada à consulta com o diagnóstico provável de Síndrome de Sjögren primário, sob terapêutica com hidroxicloroquina e prednisolona 5 mg/dia, que fazia desde há 7 anos. Nos antecedentes familiares havia a salientar um sobrinho de 14 anos com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico (LES).

Ao exame objectivo geral não apresentava alterações da pele ou mucosas; sem adenopatias palpáveis; exame cervical normal; presença de saliva no pavimento bucal, sem cáries; auscultação car-

*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

**Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE

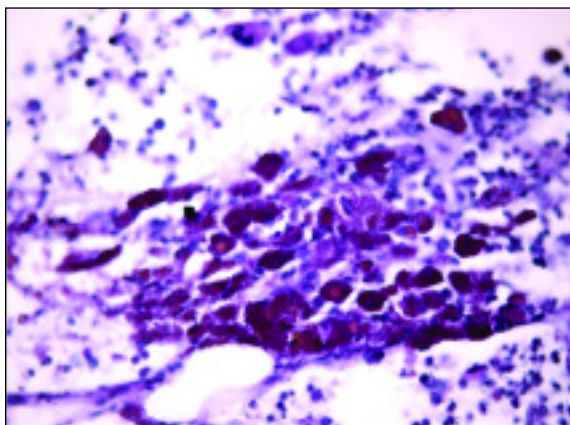


Figura 1. Biopsia óssea com coloração PAS 400x.

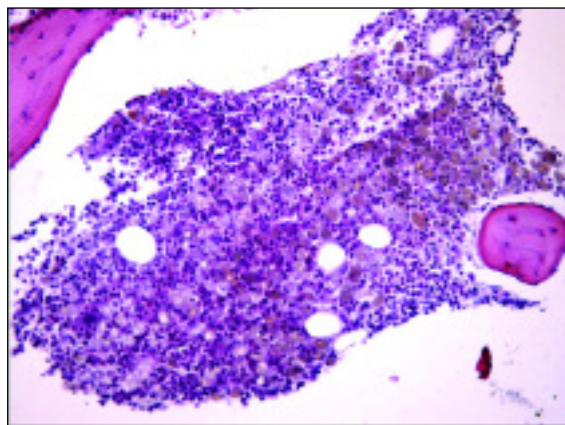


Figura 2. Biopsia óssea com coloração HE 200x.

dio-pulmonar sem alterações; ao exame abdominal constatou-se hepatoesplenomegalia; sem edemas dos membros inferiores.

No exame reumatológico não apresentava articulações tumefactadas ou dolorosas. O teste de Schirmer era de 15 mm bilateralmente.

Hemograma e leucograma normais, trombocitopenia de 111 G/L. Apresentava valores de transaminases e bilirrubinas normais, bem como o colesterol total, colesterol HDL, LDL e triglicérides. ANA positivo++ padrão mosqueado, com anti-SSA positivo forte.

A ecografia abdominal com *ecodoppler* visceral revelou hepatomegalia moderada, fígado de contornos regulares e de textura homogênea; esplenomegalia volumosa (20x19x7,5cm) com ectasia do hilo esplênico e ectasia da veia porta, bem como da veia esplênica; boa permeabilidade da veia porta, sem dilatação das vias biliares intra ou extra-hepáticas.

As radiografias do tórax, bacia, joelhos, pés e mãos eram normais.

Realizou biopsia óssea que mostrou infiltração de células histiocitárias (Figuras 1, 2 e 3), sendo o estudo bioquímico lisossomal compatível com doença de Niemann-Pick, tipo B, confirmado posteriormente pela cultura de fibroblastos.

A cintigrafia e a biopsia das glândulas salivares não mostraram alterações.

Realizou ainda TAC torácica de alta resolução (Figura 4) que revelou espessamento micro-nodular do interstício peri-broncovascular, septal e sub-pleural, em toda a altura dos campos pulmonares, com preservação da arquitetura pulmonar, com provas funcionais ventilatórias e DLCO normais.

A densitometria óssea revelou a presença de osteoporose, com *Z-score* total da coluna lombar de -2,7 e do colo do fémur -2,5.

Foi observada em consulta externa de Oftalmologia, onde não foram encontradas alterações sugestivas de doença de Niemann-Pick («manchas vermelho cereja» ou halos na mácula, opacidade da córnea ou descoloração acastanhada da lente) ou de queratoconjuntivite seca.

Discussão

A doença de Niemann-Pick é uma doença lisossômica de deposição, por deficiência enzimática da esfingomielinase. Existem os sub-tipos A, B, C ou D (variante do tipo C), de acordo com a apresentação clínica e órgãos afectados, sendo os tipos A e B de transmissão autossômica recessiva.¹

O tipo A, hoje designado por IA, é a forma mais frequente, com uma incidência de 1/40.000 entre os judeus Ashkenazi, não existindo, no entanto, dados sobre a sua prevalência noutras populações, nomeadamente europeus. Apresenta-se sob uma forma aguda neuronopática, com uma profunda e rápida perda das funções cognitivas, com a morte entre os 2-3 anos de vida.²

No tipo B, mais raro (incidência em judeus Ashkenazi de 1/80.000), não há atingimento neurológico, e caracteriza-se pela presença de hepatoesplenomegalia, dislipidémia, envolvimento pulmonar e ocular,³ citopenias, dor e disfunção gastrointestinal, dores ósseas, articulares e fracturas.⁴⁻⁶

As irregularidades no sistema imune nos indi-

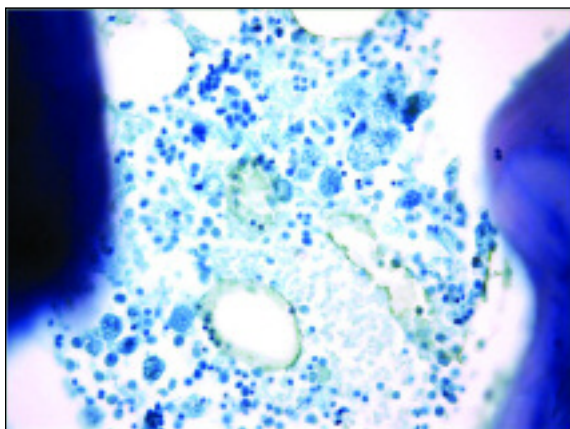


Figura 3. Biopsia óssea com coloração Giemsa 400x.

víduos com doenças de deposição lisossômica são ainda difíceis de compreender. Parece existir, nomeadamente no Niemann-Pick tipo C, uma hiperactividade do sistema imune, cuja importância clínica é ainda discutível.⁷

A presença de autoanticorpos nesta doente carece ainda de uma melhor compreensão. A positividade dos ANA noutras doenças de acumulação foi já relatada, nomeadamente na Doença de Gaucher, mas, e apesar dos elevados títulos encontrados, parecem tratar-se de autoanticorpos não específicos e não patogénicos.⁸ No caso particular da nossa doente, foi feita a pesquisa da possibilidade da coexistência de uma doença autoimune, nomeadamente Síndrome de Sjögren, sem que, no entanto, tivessem sido encontradas alterações sugestivas de tal, à excepção da positividade do anti-SSa, não preenchendo pois critérios de diagnóstico.

Nestes doentes, a existência de trombocitopenia parece dever-se à infiltração medular por histiócitos e existência de hiperesplenismo; no entanto, o recurso à esplenectomia é ainda muito controverso já que, a remoção do baço pode acelerar o depósito de glicolípidos noutros órgãos, como se crê acontecer na Doença de Gaucher.⁹ As manifestações esqueléticas apresentadas pelos doentes com doenças de deposição lisossômica, nomeadamente na Doença de Gaucher, devem-se aos efeitos secundários da deficiência da beta-glicocerebrosidase sob a mineralização óssea, podendo incluir osteoporose, necrose avascular, especialmente da cabeça do fémur e fracturas patológicas.¹⁰

Não há tratamento específico para a doença de Niemann-Pick, podendo o transplante de fígado

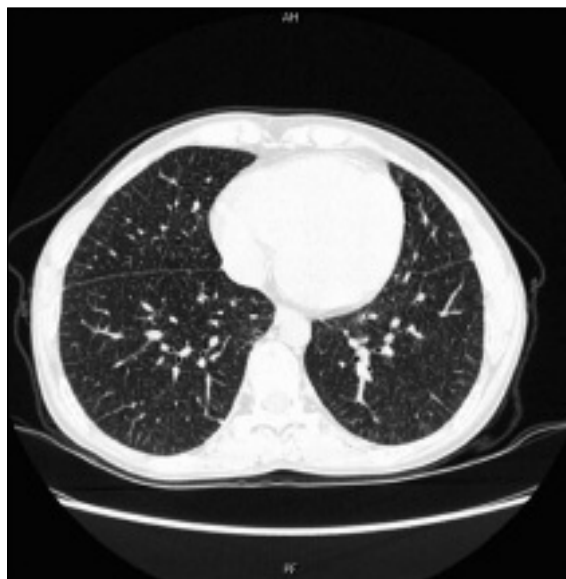


Figura 4. TAC torácica de alta resolução.

ajudar na correcção da disfunção hepática. A correcção da dislipidémia pode ser conseguida com agentes hipolipidémiantes, mas não altera a evolução da doença. Estão em curso novas pesquisas terapêuticas mas cujos alvos são as variantes A e C da doença.

Com este caso pretendemos ilustrar que nem sempre os diagnósticos são lineares e que sempre que uma peça do «puzzle» de sinais e sintomas parece não «encaixar», no caso concreto a hepatoesplenomegália, os diagnósticos devem ser questionados (ou re-equacionados).

Correspondência para

Catarina Ambrósio

Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto, Coimbra

E-mail: catambrosio1@netcabo.pt

Referências

1. Fotoulaki M, Schuchman EH, Simonaro CM et al. Acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease: novel findings in a Greek child. *J Inher Metab Dis* 2007 Sep 17 (Epub)
2. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick disease: A frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients. *Proc Natl Acad Sci USA* May 1991;88:3748-3752
3. McGovern M, Wasserstein MP, Aron A, Desnick RJ, Schuchman EH, Brodie SE. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. *Ophthalmology*

- 2004;111:1424-1427
4. Schuchman E. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inher Metab Dis* 2007;30:654-663
 5. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 2004;114:672-677
 6. Volders P, Van Hove J, Lories RJ. Niemann-Pick disease type B: an unusual clinical presentation with multiple vertebral fractures. *Am J Medical Genetics* 2002;109:42-51
 7. Castaneda JA, Lim MJ, Cooper JD, Pearce DA. Immune system irregularities in lysosomal storage disorders. *Acta Neuropathol* 2008;115:159-174
 8. Shoenfeld Y, Beresovski A, Zharhary D et al. Natural Autoantibodies in sera of patients with Gaucher's Disease. *J Clin Immunology* 1995;15:363-372
 9. Kyllerman M, Conradi N, Månsson JE, Percy AK, Svennerholm L. Rapidly progressive type III Gaucher disease: deterioration following partial splenectomy. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:448
 10. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, Lorberboym AM. Gaucher disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol* 1997;12:687-696
-

EULAR Congress 2009

**Copenhaga, Dinamarca
10-13 de Junho de 2009**

2nd World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference. Psoriasis – Skin and Beyond

**Estocolmo, Suécia
24-28 de Junho de 2009**
