

UM CASO INVULGAR DE DOR GENERALIZADA: PARAMILOIDOSE SIMULANDO FIBROMIALGIA

Cláudia Vaz,* Maura Couto,* Cátia Duarte,* Maria João Salvador,** Luís Inês,** Armando Malcata****

Resumo

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 52 anos previamente seguida em Consulta de Reumatologia, cumprindo critérios de classificação para Fibromialgia (FM). Cerca de 2 anos após esse diagnóstico, apresentou-se na consulta com queimadura de 2º grau numa mão, conseqüente a hipostesia térmica. Referia hipostesia distal dos membros superiores e inferiores, incontinência do esfíncter anal e diarreia crónica de agravamento progressivo. O electromiograma mostrou polineuropatia axonal sensitivo-motora, crónica, de gravidade moderada. A biopsia de músculo e nervo revelou deposição de substância amilóide. A pesquisa de TTR Met 30 foi positiva, confirmando o diagnóstico de Paramiloidose.

Este é o primeiro caso relatado de Paramiloidose no diagnóstico diferencial da FM.

Palavras-chave: Fibromialgia; Diagnóstico Diferencial; Paramiloidose.

Abstract

The authors report a case of a 52-year old female previously followed at the Outpatient Rheumatology Clinic with the diagnosis of Fibromyalgia (FM). Approximately 2 years after this diagnosis, she presents with a 2nd degree burn in a hand, as a result of thermal hyposthesia. The patient described hyposthesia of the distal upper and lower limbs, incon-

tinence of the anal sphincter and chronic diarrhoea with progressive worsening. The electromyography showed sensory-motor axonal polyneuropathy, chronic, moderate to severe. The muscle and nerve biopsy showed deposition of amyloid substance. The search for TTR Met 30 was positive, confirming the diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy. This is the first reported case of familial amyloidotic polyneuropathy as part of the differential diagnosis of fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia; Differential Diagnosis; Familial Amyloidotic Polyneuropathy.

Introdução

A Dor generalizada crónica é um dos quadros clínicos mais comuns na prática reumatológica. A esmagadora maioria destes casos corresponde ao diagnóstico de Fibromialgia (FM). A atribuição a outras doenças reumáticas e não reumáticas de queixas que na realidade se devem a FM é um dos erros clínicos mais comuns em patologia reumática. Por outro lado, a exclusão de outras patologias em doentes com dor generalizada pode ser um problema clínico complexo.

A FM é uma síndrome clínica que se define por dor músculo-esquelética generalizada evoluindo há pelo menos três meses e dor à pressão de pelo menos 11 de 18 pontos específicos, sem causa orgânica identificável.¹ É comum nas mulheres entre os 30 e os 60 anos.^{2,3} A sua prevalência foi estimada em 2% da população geral, nos países ocidentais^{4,5} e admite-se que cerca de 4% da população feminina adulta padece de FM, considerando que esta afecção é muito mais frequente nas mulheres. Os critérios de classificação propostos por Wolfe *et al* (1990) permitem identificar os doentes com FM com uma sensibilidade de 88,4%, uma especificidade de 81,1% e uma exactidão de 84,9%.¹

Para além das manifestações nucleares que definem a doença, a FM inclui ainda manifestações

*Interna de Reumatologia, Serviço de Reumatologia dos Hospitais Universidade de Coimbra.

**Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia dos Hospitais Universidade de Coimbra.

***Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia dos Hospitais Universidade de Coimbra. Assistente Convidado de Reumatologia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior.

****Director do Serviço de Reumatologia dos Hospitais Universidade de Coimbra.

acessórias, algumas das quais ocorrem em mais de 75% dos casos: a fadiga crónica, alterações do sono tais como o sono não reparador e rigidez de movimentos de predomínio matinal. Como manifestações associadas, que ocorrem em mais de 25% dos doentes, destacam-se o cólon irritável, o fenómeno de Raynaud, cefaleias, edema subjectivo, parestesias, impotência funcional, alterações psicológicas tais como a ansiedade e sensibilidade exacerbada ao frio ou ao *stress*.

O diagnóstico diferencial pode ser difícil dado que as suas manifestações principais são inespecíficas, subjectivas e outros sintomas menos típicos podem sugerir diagnósticos diversos. A avaliação clínica completa e os exames auxiliares de diagnóstico justificam-se para excluir outras entidades clínicas.^{6,7}

Caso clínico

Uma mulher de 50 anos recorreu a Consulta de Reumatologia por queixas de dor de carácter disestésico e parestesias, envolvendo os membros superiores e inferiores, de forma difusa e de predomínio distal, associada a lombalgia de ritmo mecânico. As queixas tiveram início insidioso, cerca de 2 anos antes e uma evolução crónica e contínua. Referia também insónia e cefaleias de tensão frequentes, anorexia e perda de peso progressiva (cerca de 17% ao longo dos últimos anos). Negou queixas de fadiga crónica, de sono não reparador e de síndrome depressiva. Efectuava as lides domésticas com alguma dificuldade, devido à dor.

Dos antecedentes pessoais, destacava-se internamento recente em Serviço de Neurologia de Hospital Central, para avaliação diagnóstica das queixas descritas. Tinha sido realizado electromiograma, que nos membros superiores apresentou alterações de compressão do nervo mediano a nível do canal cárpico direito, de gravidade ligeira a moderada e ainda anomalias inespecíficas bilaterais sugerindo possível neuropatia sensitiva axonal ou radiculopatia C7. O electromiograma dos membros inferiores apresentou anomalias inespecíficas (sugestivas de neuropatia sensitiva axonal). A TAC lombar revelava discartrose L4/L5 e L5/S1 e proclividade discal com possível compressão L5 direita. A RMN lombar evidenciava discartrose L4/L5 e L5/S1 sem evidência de compressão nervosa. A doente teve alta de Neurologia com exclusão de patologia neurológica, mas sem diagnóstico especí-

fico.

A doente referiu antecedentes de anexectomia unilateral, apendicectomia e dislipidémia. Negou a existência de antecedentes familiares patológicos relevantes. Tinha sido previamente medicada com analgésicos, incluindo tramadol, gabapentina e relaxantes musculares, sem alívio sintomático satisfatório.

A doente apresentava-se normonutrida e sem alterações ao exame objectivo geral. Ao exame reumatológico, referiu dor à pressão em 13 dos 18 pontos dolorosos, sem outras alterações. Ao exame neurológico sumário, apresentou sinal de Tinel positivo ao nível do túnel cárpico e társico bilateralmente, sendo o restante exame normal.

Dos exames complementares realizados, apresentava velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) de 40 mm/h e proteína C reactiva (PCR) de 0,5 mg/dl. Foram normais: o hemograma completo com plaquetas, a bioquímica sérica incluindo cálcio, fósforo e magnésio, creatinafosfoquinase, enzimas hepáticas, o proteinograma electroforético, as hormonas TSH e T4 livre.

Perante a situação clínica, foi estabelecido o diagnóstico de Fibromialgia. Efectuou-se esclarecimento da doente, recomendação de medidas terapêuticas não farmacológicas e medicou-se com amitriptilina, 25 mg à noite. Com estas medidas, obteve-se melhoria satisfatória das queixas dolorosas, que se manteve ao longo de mais de 1 ano.

Contudo, cerca de 2 anos após o diagnóstico inicial, a doente apresenta-se na Consulta de Reumatologia referindo instalação progressiva de diarreia crónica, até cerca de 6 dejectões diárias e enurese, com episódios diurnos e nocturnos. Fora já avaliada em consulta de Gastroenterologia e realizada colonoscopia, sem identificação de patologia orgânica. Referiu também o agravamento das queixas disestésicas e de hipossensibilidade térmica nas mãos, associadas a ocorrência frequente de queimaduras nas mãos ao cozinhar. Apresentou-se na consulta com queimadura do 2º grau do 4º dedo da mão direita. Foi internada no Serviço de Reumatologia para reavaliação diagnóstica.

À avaliação clínica em internamento, o exame objectivo mostrou sequelas de queimadura de 2º grau do 4º dedo da mão direita, com sinais sugestivos de celulite de todo o dedo e dor à pressão dos pontos dolorosos de Fibromialgia, sem outras alterações relevantes. Ao exame neurológico, detectou-se diminuição da sensibilidade álgica distal dos membros superiores e inferiores, sem

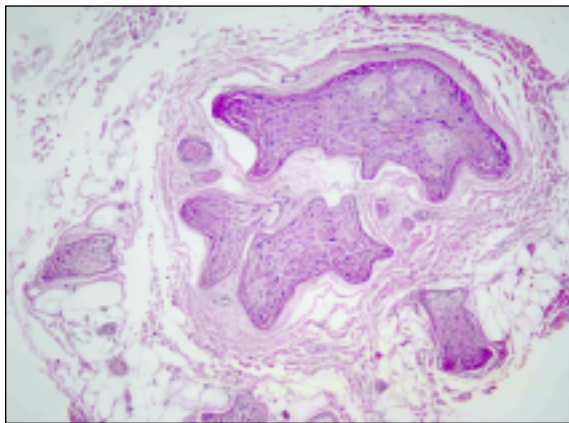


Figura 1. Biopsia de nervo: Secção de nervo com lesões severas de neuropatia axonal crónica. (coloração hematoxilina/ eosina; ampliação de 50x. Imagem cedida por Dr^a Olinda Rebelo – Neuropatologia – HUC)

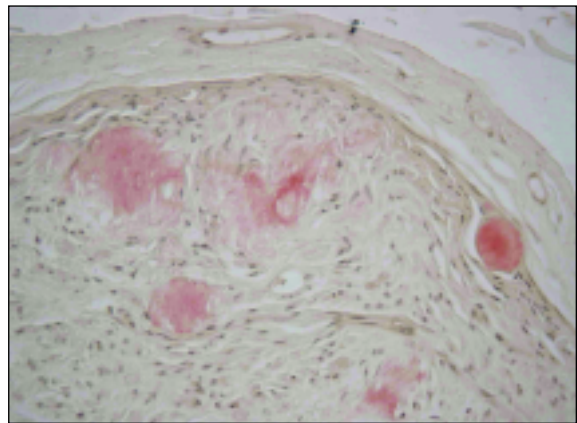


Figura 2. Biopsia de nervo: Secção de nervo com depósitos de substância amilóide. (coloração vermelho Congo; ampliação de 400x. Imagem cedida por Dr^a Olinda Rebelo – Neuropatologia – HUC)

outras alterações consistentes.

Analicamente, apresentava anemia normocítica normocrómica (Hb: 11,8 g/dl), VS: 44 mm/h, PCR: 0,11 mg/dl. O restante estudo analítico foi normal, incluindo bioquímica sérica completa, hormonas tiroideias, marcadores tumorais e anticorpos antinucleares. A radiografia do tórax e o ECG foram normais.

Realizou electromiograma dos membros inferiores que revelou polineuropatia axonal sensitivo-motora, crónica, de gravidade moderada. Foi submetida a biopsia de músculo e nervo peroneal que revelou deposição de substância amilóide (Figuras 1-3). A colonoscopia não revelou alterações. O estudo funcional do esfíncter anal demonstrou hipotonia.

Efectuou-se também RMN da mão direita, que mostrou aspectos compatíveis com celulite e osteíte do 4º dedo. Foi tratada com antibioterapia e.v., com resolução clínica.

Foi colocada a hipótese diagnóstica de Paramiloidose, pelo que foi efectuada pesquisa serológica de TTR Met 30, que foi positiva, confirmando o diagnóstico.

Só posteriormente a todo este estudo, a doente acabou por se recordar de um primo materno em 2º grau com uma doença semelhante, que veio a confirmar tratar-se de um caso já diagnosticado de Paramiloidose, a aguardar transplante hepático e também com 2 filhas com rastreio positivo para a doença.

A doente foi referenciada à Consulta de Transplante Hepático, tendo sido submetida a cirurgia

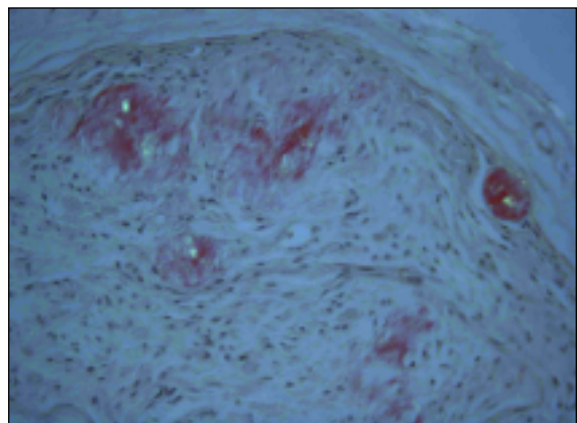


Figura 3. Biopsia de nervo: Secção de nervo com depósitos de substância amilóide. (coloração vermelho Congo com luz polarizada; ampliação de 400x. Imagem cedida por Dr^a Olinda Rebelo – Neuropatologia – HUC)

cerca de 1 ano após o diagnóstico. A doente faleceu durante o acto operatório. Foi realizado o rastreio de Paramiloidose na família, tendo uma das 2 filhas o teste positivo. Actualmente esta filha encontra-se em seguimento na consulta de Transplante Hepático.

Discussão

A doente apresentava inicialmente um quadro clínico caracterizado por dor de carácter disestésico e parestesias dos membros superiores e inferiores, lombalgia mecânica, insónia, cefaleias, anorexia e

perda de peso, com 2 anos de evolução. Cumpria critérios de Classificação de FM pois a dor verificava-se à esquerda, à direita, acima e abaixo da cintura associada a dor no esqueleto axial e dor à palpação digital em 13 dos 18 pontos. Para além das manifestações nucleares, caracterizadas por dor generalizada e pontos dolorosos sensíveis à pressão, apresentava manifestações acessórias, tais como insónia e cefaleias, que são comuns na FM.

A anorexia e a perda de peso na avaliação inicial não foram muito valorizadas pois a doente encontrava-se normonutrida e sem alterações relevantes ao exame objectivo e analítico. Para além do estudo analítico geral foram excluídas patologias do metabolismo fosfo-cálcico, patologia tiroideia, miopatia com elevação da CPK e Mieloma Múltiplo. Quanto às parestesias dos membros superiores, foi considerado tratar-se de um síndrome do túnel cárpico com manobra de Tinel positiva e Electromiograma comprovativo, tendo sido orientada para a consulta de Ortopedia. Relativamente às parestesias dos membros inferiores, foi valorizada a avaliação em internamento recente em Serviço de Neurologia com exclusão de patologia neurológica.

A dor referida pelos doentes com FM pode assumir carácter diverso, incluindo parestesias. A maioria destes doentes refere parestesias bilaterais quer das extremidades superiores quer das inferiores. Nalguns estudos, as queixas parestésicas na avaliação inicial destes doentes ronda os 84%.⁸ As parestesias podem simular um distúrbio neurológico, incluindo as polineuropatias periféricas (crónicas, agudas, axonais ou desmielinizantes), a doença do neurónio motor, as doenças da junção neuromuscular como a *Myasthenia gravis* e as miopatias inflamatórias. Nestes casos, o electromiograma e a biopsia de nervo ou músculo podem ser necessárias na avaliação destes doentes.

Os sinais de alarme para patologia orgânica neste caso clínico foram valorizados apenas 2 anos após o diagnóstico de Fibromialgia, quando a doente relata episódios de diarreia crónica e queimaduras dos dedos que fizeram suspeitar de envolvimento neurológico. No entanto, já anteriormente existiam sinais de alerta para possível envolvimento orgânico: perda de peso significativa, VS elevada e anomalias no EMG. Após instalação de alterações do trânsito intestinal, a doente foi submetida a colonoscopia não tendo sido identificada patologia entérica orgânica. Ao exame

objectivo no internamento detectou-se diminuição da sensibilidade álgica distal dos membros superiores e inferiores. O electromiograma dos membros inferiores revelou polineuropatia axonal sensitivo-motora, crónica de gravidade moderada. De entre as polineuropatias axonais e crónicas, foram consideradas causas metabólicas, causas associadas a doenças como a Insuficiência Renal Crónica, a Diabetes Mellitus, o Hipotireoidismo, o défice de Vitamina B12 e ácido fólico, causas paraneoplásicas e neuropatias imuno-mediadas. A biopsia de músculo e nervo peroneal revelou deposição de substância amilóide, sugerindo neuropatia imuno-mediada do tipo paraproteinémia – a amiloidose. Neste caso, foi colocada a hipótese de Paramiloidose pelo que foi efectuada pesquisa serológica de TTR Met 30, que foi positiva, confirmando o diagnóstico.

A Paramiloidose, Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), Doença dos Pezinhos ou ainda Doença de Corino de Andrade são designações de uma doença descrita pela primeira vez em Portugal, com maior frequência no norte do país. Trata-se de uma patologia neurológica, hereditária de transmissão autossómica dominante que afecta predominantemente o sistema nervoso periférico nas suas componentes motora, sensitiva e autonómica. Habitualmente, a idade de início é entre os 20 e 35 anos, inicia-se nos membros inferiores, afectando a sensibilidade e a capacidade motora, sendo fatal, com evolução em média, entre 7 a 10 anos. É uma doença que resulta da alteração na estrutura de uma proteína – transtirretina (TTR), consequência de uma mutação no seu gene, que está localizado ao nível do cromossoma 18 (18q12.1-q12.2). A TTR mutada forma fibras de amilóide que afectam também o sistema cardiovascular e gastrointestinal, entre outros. A Paramiloidose pode ser diagnosticada precocemente, através de um diagnóstico genético. É possível fazer o rastreio da PAF por análise sanguínea, verificando se o indivíduo é portador ou não da mutação. No que diz respeito à terapêutica, como a TTR é essencialmente fabricada no fígado, local onde também é degradada, o transplante deste órgão tem sido a forma mais usual de atenuar os sintomas durante algum tempo. Não elimina, porém, os danos já existentes nem os que venham a aparecer, visto a TTR ser também sintetizada no plexo coroideu e retina. Actualmente estão a ser desenvolvidas novas terapias, sendo o tratamento com Diflunisal um dos mais prometedores, ainda em

fase experimental,⁹ continuando a ser o transplante de fígado o tratamento de eleição.

Na avaliação diagnóstica diferencial de doentes com hipótese clínica de FM, é fundamental efectuar sistematicamente o despiste clínico de patologia orgânica alternativa ou concomitante. Nessa avaliação, todos os possíveis sinais de alarme devem ser cuidadosamente valorizados, ainda que o diagnóstico de FM pareça evidente. Este caso clínico de desfecho trágico ilustra bem a importância desta regra, dado que a investigação de alguns sinais iniciais poderia ter permitido um diagnóstico mais precoce. A lista de diagnóstico diferencial da FM é extensa e este caso clínico permite aumentá-la. Esta é a primeira descrição de Paramiloidose simulando FM, pelo que os autores alertam para esta possibilidade, a considerar adequadamente noutros casos.

Correspondência para

Cláudia Vaz
Serviço de Reumatologia
Hospitais Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E-mail: claudiavaz@gmail.com

Referências

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;3:160-172
2. Figueiredo G et al. Fibromialgia- Prevalência em Clínica Reumatológica (abstract) *Acta Reuma Port* 1992;75
3. White KP, Nielson WR. Cognitive behavioural treatment of fibromyalgia syndrome: A follow up assessment. *J Rheumatol* 1995;22:717-721
4. Branco JC. Fibromialgia: Modelo humano de dor, fadiga e incapacidade crónicas. Teses de Doutoramento. Edição do autor. Lisboa, 1997
5. Wolfe F. When to diagnose fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20: 485-501
6. Hench PK. Evaluation and differential diagnosis of fibromyalgia. Approach to diagnosis and management. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:19-29
7. Bennett RM. Confounding features of the fibromyalgia syndrome: A current perspective of differential diagnosis. *J Rheumatol* 1989;16:58-61
8. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427
9. Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the Treatment of Amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2413-2415
10. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia-a different type of pain needing a different type of treatment. *Nature Clin Pract Rheumatol* 2006;2:364-372.
11. Bengtsson A. The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:721-724
12. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
13. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurological disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988;15:1271-1273
14. Gur A, Oktayoglu P. Central Nervous System Abnormalities in Fibromyalgia Syndrome: New Concepts in Treatment. *Curr Pharma Des* 2008;14:1274-1294
15. Perrot S. Fibromyalgia Syndrome: a relevant recent construction of an ancient condition? *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:122-127
16. Arias M. Is Fibromyalgia a neurological disease? *Neurologia* 2008;23:593-601
17. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russell IJ, Clauw DJ. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008;10: 211 Epub 2008 Aug 8
18. Amante MF, Trigo P, Lendoire J, Inventarza O, Parisi C. Transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy: histopathological study of explanted livers. *Ann Hepatol* 2003;2:171-174
19. Sousa MM, Ferrão J, Fernandes R et al. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest* 2004;84:865-873
20. Sousa MM, Cardoso I, Fernandes R, Guimarães A, Saraiva MJ. Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloid polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. *Am J Pathol* 2001;159:1993-2000
21. Ando Y. Liver transplantation and new therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Med Mol Morphol* 2005;38:142-154
22. Monteiro E, Perdigoto R, Furtado AL. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:1375-1380
23. Lobato L. Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M). *J Nephrol* 2003;16:438-442
24. Saraiva MJ, Costa PP, Goodman DS. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Family studies on the transthyretin (prealbumin)-methionine-30 variant. *J Clin Invest* 1985;76:2171-2177
25. Saraiva MJ, Alves IL, Costa PP. Simplified method for screening populations at risk for TTR Met 30-associated familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Chem* 1989 Jun;35:1033-1035