

Polimialgia reumática, arterite temporal e síndrome mielodisplásico

Polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and myelodysplastic syndrome

*Alba Janeiro-Acabado**, *Paulo Ferreira***,
*Rita Gomes****, *Nápoles Sarmento*****

Resumo

Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino de 76 anos de idade, com o diagnóstico prévio de polimialgia reumática, que foi internado por síndrome febril. Após investigação clínico-laboratorial, diagnosticou-se uma arterite temporal e um síndrome mielodisplásico (anemia refractária com excesso de blastos).

O facto de se ter encontrado na literatura ao nosso alcance mais casos desta associação fez-nos debruçar sobre a fisiopatologia destas entidades, sugerindo-nos que esta associação não é mera coincidência.

Palavras chave: *polimialgia reumática, arterite temporal, síndromes mielodisplásicas, imunologia*

Abstract

The authors report a case of a 76 year old male patient, with a previous diagnosis of polymyalgia rheumatica, admitted because of fever. After investigation a giant cell arthritis and a myelodysplastic syndrome (refractory anemia with excess blasts), were diagnosed.

This association has been recently described by some authors. The physiopathology of these conditions suggest that there is a significant rather than a chance association.

Key words: *polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, myelodysplastic syndromes, immunology*

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Interno do Internato Complementar de Dermatologia

***Assistente Hospitalar de Medicina Interna

****Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa

Serviço de Medicina do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 13.05.97

Introdução

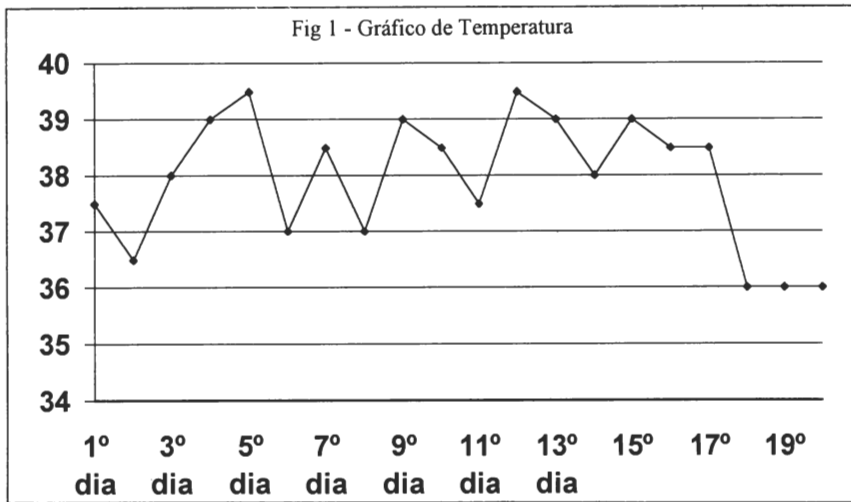
A polimialgia reumática (PMR) e a arterite temporal (AT) são síndromes mais frequentemente diagnosticadas em doentes com mais de 50 anos. É comum encontrarem-se estas duas entidades associadas, referindo muitos autores ser a polimialgia reumática uma manifestação da arterite temporal e, portanto, serem as duas uma mesma entidade. A etiopatogenia é desconhecida, sabendo-se, contudo, que estão implicados mecanismos imunológicos.

Os síndromes mielodisplásicas (SMD) são entidades associadas a alterações das células germinais hematopoéticas, que levam ao aparecimento de hematopoiese ineficaz, com citopenias periféricas com diversas expressões clínicas e alta probabilidade de transformação em leucemia aguda não linfocítica. Também estes síndromes são mais frequentemente diagnosticados em idades avançadas e neles existem alterações da imunidade humoral e celular, tais como linfócitos e monócitos alterados que libertam linfocinas que poderão condicionar alterações em diversos órgãos-alvo, nomeadamente no endotélio vascular. Poderá ser este um dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela associação destes síndromes com patologia do foro imunológico e reumatológico já várias vezes descrita^{1,2}.

Os autores descrevem o caso de um doente de 76 anos de idade, com o diagnóstico prévio de PMR, que foi internado por síndrome febril. Excluídas causas infecciosas, admitiu-se a hipótese de uma associação com AT, com base numa elevação da velocidade de sedimentação e queixas de diminuição da acuidade visual por arterite da artéria central da retina, o que foi apoiado pela resposta terapêutica aos corticóides. Concomitantemente, diagnosticou-se uma pancitopenia não iatrogénica, cujo estudo revelou tratar-se de um SMD (anemia refractária com excesso de blastos — AREB).

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 76 anos, natural e residente na Sertã, reformado. Com o diagnóstico de PMR desde há três anos, medicado com baixas doses de metilprednisolona (8 mg em dias alternados), mantendo-se assintomático até oito dias antes do internamento. Nesta altura, iniciou quadro febril, acompanhado de vômitos alimentares, dois episódios de dejectões diarreicas, queixas de polaquíuria e um episódio de lipotimia. Recorreu ao médico assistente que o medicou com ciprofloxacina, com melhoria da sintomatologia. Na véspera do internamento, houve agravamento das queixas, com prostração, astenia, febre, vômitos e novo episódio de lipotimia, pelo que recorreu ao serviço de urgência. À observação, o doente estava vigil, confuso, prostrado, febril, desidratado, normotenso (TA: 110/50



mHg) pulso 76 ppm arr. A auscultação cardiopulmonar não revelava alterações; o abdômen era difusamente doloroso, sem organomegalias e com Murphy renal negativo; não tinha edema dos membros inferiores e o exame neurológico foi normal.

O laboratório detectou apenas ligeira anemia macrocítica (VGM - 108 fl) com Hg de 10.3 gr/dl. O leucograma, VS, contagem de plaquetas, bioquímica e urina II encontravam-se dentro dos valores de referência. A teleradiografia do tórax era normal e o ECG revelava apenas alterações inespecíficas da repolarização ventricular.

Foi internado com o diagnóstico clínico provável de infecção urinária e desidratação, e medicado com ampicilina e gentamicina, após colheitas para hemoculturas e uroculturas. Ao 4.º dia de internamento, mantinha febre alta e prostração. Foi-lhe detectada pancitopenia com: eritrócitos - 2.340000/m³; leucócitos - 2.300/m³, plaquetas - 87.000/m³. Os primeiros exames culturais foram negativos. Não havia história prévia de ingestão de fármacos com potencial toxicidade medular ou periférica para as séries hematopoiéticas. Após colheitas necessárias para exames culturais e serológicos e a realização de mielograma, suspendeu antibioterapia instituída, tendo iniciado esquema antibiótico para neutropênicos com piperacilina, norfloxacina e amicacina. As culturas bacteriológica, incluindo BK, foram negativas. A serologia para hepatite B e C, HIV, parvovírus, mononucleose, CMV, vírus respiratórios e entéricos foram negativas. O mielograma realizado ao 5.º dia, revelou uma medula rica em elementos do parênquima, hiperplasia da série mielóide, moderado desvio esquerdo da curva maturativa desta série com ligeiro aumento do número de mieloblastos (3%) e alguns assincronismos maturativos. As outras séries não revelavam alterações maturativas; não havia infiltração por elementos anormais; não se observavam sideroblastos. Os depósitos

de ferro estavam mantidos. A biópsia óssea realizada ao 8.º dia, revelou uma medula óssea de estrutura geral conservada e normocelular, reconhecendo-se elementos das três séries hematopoiéticas, com ligeiras dismorfias e ligeiro "desvio para a esquerda" na série vermelha e com ligeiras dismorfias na série megacariocítica. Observavam-se alguns elementos percursoros da série branca com localização central nos espaços intratrabeculares, bem como um ligeiro aumento do número de eosinófilos. De referir também alguns pequenos agregados linfocitários sem localização preferencial. Os depósitos de ferro

estavam ligeiramente aumentados, sem acentuação da reticulina. Ao 13.º dia de internamento e 9.º do esquema triplo de antibioterapia referido, o doente manteve-se febril, prostrado, referindo cefaleias e diminuição da acuidade visual. Mantinha anemia de 9,8 gr/dl e a VS era superior a 140 mm. A hipótese de se tratar de uma AT foi então equacionada, atendendo à frequente associação com PMR e ao facto de se poder apresentar apenas como um síndrome febril. Foi realizado exame oftalmológico que revelou uma palidez bilateral do disco óptico compatível com arterite da artéria central da retina. Fez-se um dia de janela terapêutica para novas colheitas de sangue e urina para exames culturais; avançámos cautelosamente com corticoterapia (metilprednisolona, na dose de 30 mg).

Ao 3.º dia desta terapêutica, o doente encontrava-se apirético (Fig. 1), o que apoiava indiscutivelmente o diagnóstico clínico de AT. Infelizmente, não foi possível a realização de biópsia da artéria temporal para confirmação histológica. Teve alta para a nossa consulta, com os diagnósticos de AT e PMR; SMD(?).

Um mês após a alta, o doente começa a referir astenia e anorexia marcadas e apresentava-se febril, pálido e, à auscultação, com crepitações dispersas em ambos os hemitóraxes. A teleradiografia do tórax revelou hiperdensidade heterogênea de ambas as bases. Foi então reinternado com o diagnóstico de pneumonia. O hemograma revelava nesta altura: GV 3.050.000/m³; HG 12.0 gr/dl; HtC 34.5%; plaquetas 192.000/m³; GB 35.000/m³ (N 51%; L 26%; E 0%, B 0%; M 12%). O esfregaço de sangue periférico revelava: 2% de mieloblastos; 1% promielócitos, 3% de mielócitos; 5% de metamielócitos e neutrófilos com hipossegmentação dos núcleos e hipogranulação. A fosfatase alcalina leucocitária era normal e a pesquisa do cromossoma de Filadélfia foi negativa. Realizou novo mielograma que revelou uma medula com celularidade normal, sem desvios da relação leucoeritro-

blástica. Na série eritrocítica, havia raros sinais de diseritropoiese (núcleos bosselados). Na série granulocítica, havia desvio esquerdo da curva maturativa por aumento de mieloblastos e promielócitos (15% da celularidade total). Havia ainda evidentes sinais de disgranulopoiese (hipogranulação e hiposegmentação do núcleo dos neutrófilos). Os megacariócitos estavam em número normal. A coloração de Perl's revelou depósitos de hemossiderina

normais, raros sideroblastos e siderófagos. Era, pois, em resumo, uma medula normocelular com sinais de mielodisplasia, com 15% de mieloblastos e promielócitos, compatível com SMD — AREB. O doente foi medicado com ampicilina e gentamicina, obtendo-se uma melhoria clínica significativa, com apirexia e desaparecimento da sintomatologia geral, bem como das imagens radiológicas, mantendo-se, no entanto, a leucocitose. Teve alta para a consulta de Hematologia do hospital de dia com os diagnósticos finais de PMR, AT e AREB.

Discussão

A AT é uma panarterite que afecta a artéria temporal, outros ramos da carótida e menos frequentemente outras artérias. Clinicamente, é caracterizada, em grau variável, por mialgias, artralguas, cefaleias, claudicação dos músculos da mastigação e alterações visuais, mas, por vezes, apenas com febre, como foi o caso do nosso doente. A associação com a PMR é conhecida desde há várias décadas¹. A caracterização e diferenciação das células T constituem factor importante na progressão da PMR para AT; nos doentes com PMR não se desenvolve um clone de linfócitos T CD4, que existe na arterite de células gigantes, factor primordial que condiciona o desenvolvimento dos fenómenos de vasculite³. Trata-se de patologias frequentemente encontradas no doente idoso, com etiopatogenia desconhecida, sabendo-se, contudo, que estão implicados mecanismos genéticos e imunológicos. Recentemente, foi descrita a associação entre os SMD, que são também mais frequentes nos idosos, e várias situações reumatológicas⁴, nomeadamente a PMR¹, como aconteceu no nosso caso, que tinha também uma AT.

Os SMD englobam síndromes de disfunção hematopoiética, em que uma alteração das células germinais conduz a anomalias nos processos de maturação e di-

Quadro I

Humoral	Celular
Hipergamaglobulinemia policlonal	Linfopenia (↓ nº cel T)
Hipogamaglobulinemia	Inversão CD4/CD8
Gamapatia monoclonal	Alt. da resposta das cel T aos mitogénios
Ac antiglóbulos vermelhos	Alt. da produção de INFγ in vitro
	Alt. função dos linfócitos B
	↓ do nº e imaturidade funcional das NK cells
	Alt. funcionais da linha monócitos-macrófagos (↓ capacidade de reconhecer e apresentar antígenos, alt. na resposta às linfocinas)

ferenciação celular que levam ao aparecimento de citopenias periféricas, com medula óssea normo ou hiper-celular e alta probabilidade de transformação leucémica. Estas doenças atingem caracteristicamente o grupo etário acima dos 60 anos, com prevalências semelhantes entre os sexos masculino e feminino. Actualmente, definem-se 5 variedades de SMD: anemia refractária, anemia refractária com sideroblastos em anel, anemia refractária com excesso de blastos, a encontrada no nosso doente, leucemia mielomonocítica crónica e anemia refractária com excesso de blastos em transformação. A forma de apresentação inicial mais frequente é a anemia, mas em 10 a 15% dos casos é uma infecção e/ou discrasia hemorrágica.

Têm sido demonstradas alterações da imunidade celular e humoral nos SMD (Quadro I), assumindo o compromisso da imunidade celular um papel preponderante. Entre as principais alterações, destacamos a existência de linfopenia, a inversão da relação CD4/CD8, alteração da produção de INFγ "in vitro", diminuição do número e maturidade funcional das NK cells, bem como alterações funcionais da linha monócito-macrofágica (diminuição da capacidade de reconhecer e apresentar antígenos, alteração na resposta às linfocinas). De acordo com dados da literatura, o valor absoluto das subpopulações de células T (CD3+, CD4+ e CD8+) poderá ter implicações quanto ao prognóstico dos SMD: quanto mais baixas as contagens daquelas populações, pior o prognóstico⁵. Entre as alterações da imunidade humoral, destacamos hipergamaglobulinemia policlonal, com aumento dos níveis de IgA e IgG⁶.

A existência destas alterações imunológicas nos SMD fizeram com que alguns autores associassem esse facto à coincidência de doenças e fenómenos auto-imunes no decurso destes síndromes⁴, nomeadamente anemia perniciosa, hipotiroidismo, artrite reumatóide serone-

gativa, colite ulcerosa, vasculite imune e outras^{6,7}. As alterações no microambiente medular, com o espectro de consequências imunológicas e clínicas resultante, poderiam favorecer a expressão de doenças do foro reumatológico⁴, nomeadamente PMR. Kohli e Bennett descreveram três casos desta última associação¹. Os linfócitos e monócitos alterados libertariam linfocinas que iriam produzir alterações nos órgãos-alvo, nomeadamente no endotélio vascular, pele, nervos periféricos e tecido sinovial², podendo ser este um dos vários mecanismos fisiopatológicos implicados que explicariam as referidas associações.

Na maioria dos casos descritos e tal como aconteceu no nosso caso, as manifestações do foro reumatológico

precedem a instalação dos SMD e persistem ao longo da evolução destes². No entanto, o intervalo entre a apresentação da doença reumática e o diagnóstico da doença hematológica é variável⁴. Esta associação é particularmente frequente nos doentes com AREB e AREB-T, já por si com prognóstico reservado, havendo quem aceite serem as manifestações reumáticas nestes doentes um indicador de mau prognóstico².

Pensamos que já foi descrito um número suficiente de casos da associação de SMD e PMR para se poder pôr em causa tratar-se de uma simples coincidência. É possível que existam mais casos semelhantes, ainda não descritos porque os clínicos ainda não foram para ela alertados.

Bibliografia

1. Kohli M and Bennett. An Association of Polymyalgia Rheumatica With Myelodysplastic Syndromes. *J Rheumatol* 1994; 21: 1357-1359
2. Castro M, Conn DL et al. Rheumatic manifestation in Myelodysplastic Syndromes. *J Rheumatol* 1991; 18: 721-727.
3. Weyand C and Jorg J. Molecular approaches Toward Pathologic Mechanisms in Giant Cell Arteritis and Takayasu's arteritis. *Current Opinion in Rheumatology* 1995; 7: 30-36.
4. Kuzmich PV, George A, Karsh J. Rheumatic Manifestations in Patients with Myelodysplastic and Myeloproliferative Diseases. *J Rheumatol* 1994; 21: 1649-1654.
5. Colombat PH, Renoux M, Lamagnere JP, Renoux G. Immunologic Indices in Myelodysplastic Syndromes. *Cancer* 1988; 61: 1075-1081.
6. Mufti Gj, Figes A, Hamblin TJ, Oscier DG, Copplestone. Immunological Abnormalities in Myelodysplastic Syndromes. I Serum Immunoglobulins and Autoantibodies. *Br J Hematol* 1986; 63: 143-147.
7. Hamblin TJ. Immunological Abnormalities in Myelodysplastic Syndromes. cap 8. *The Myelodysplastic Syndromes*. Edit by G, J Mufti; Da Galton - Curchill Livingstone-NewYork 1992: 97-114.