



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Hemocromatose simulando artrite reumatoide: relato de caso[☆]

Fabiola Brasil Barbosa^{a,*}, Amanda Callegari^b, José Célsio Sarinho^b, Juliana Lucena^b,
Renielly Casagrande^b, Branca Dias Batista de Souza^{c,d}

^aCentro de Ensino Superior do Pará (CESUPA), Belém, PA, Brasil

^bSanta Casa de Misericórdia, São Paulo, SP, Brasil

^cFaculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

^dIrmandade da Santa Casa de Misericórdia (ISCMSp), São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 4 de dezembro de 2011

Aceito em 14 de maio de 2013

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Hemocromatose

Mutação puntual

RESUMO

Este é um relato de uma paciente que teve diagnóstico prévio de artrite reumatoide, não erosiva, fator reumatoide negativo, que apesar da terapêutica instituída apresentava piora progressiva do quadro articular e do estado geral. Após extensa investigação, apresentou diagnóstico de hemocromatose. Sintomas articulares são manifestações frequentes na hemocromatose. A artropatia da hemocromatose pode assemelhar-se a artropatias inflamatórias imitando a AR, particularmente nos sítios mais comuns, como 2^a e 3^a metacarpofalangeanas. Radiologicamente são observadas diminuição do espaço articular, esclerose subcondral, formação de cistos e condrocalcinose. O tratamento com drogas modificadoras de doença para artrite reumatoide tende a piorar o quadro clínico, uma vez que o fígado é o principal sítio de depósito de ferro na hemocromatose e essas medicações são sabidamente hepatotóxicas. O tratamento com flebotomia para hemocromatose é aparentemente ineficaz na reversão das manifestações articulares, sendo necessária a associação com medicações quelantes de ferro. Devido à dificuldade aparente de diferenciação entre as duas patologias, faz-se necessária uma triagem no perfil do ferro em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide com evolução atípica.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Hemochromatosis Simulating Rheumatoid Arthritis: A Case Report

ABSTRACT

This is a report of a patient who had a previous diagnosis of rheumatoid arthritis, non-erosive, rheumatoid factor negative, that despite the therapeutic approach presented progressive worsening of the articular and general condition. After extensive research, she had a diagnosis of hemochromatosis. Joint symptoms are common manifestations in hemochromatosis. The arthropathy of hemochromatosis may resemble inflammatory arthropathy mimicking RA, particularly in the most common sites as 2nd and 3rd metacarpophalangeal joints.

Keywords:

Arthritis Rheumatoid

Hemochromatosis

Point Mutation

[☆] Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp).

* Autor para correspondência.

E-mail: fbrasil.barbosa@yahoo.com.br (F.B. Barbosa).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.05.003>

phalangeal. Radiologically are observed decreased joint space, subchondral sclerosis, cyst formation and chondrocalcinosis. Treatment with disease modifying drugs for rheumatoid arthritis tend to worsen the clinical picture, since the liver is the major site of deposition of iron in hemochromatosis and these medications are known to be hepatotoxic. Phlebotomy treatment for hemochromatosis is apparently ineffective in reversing the articular manifestations, which requires the association with iron chelating drugs. Due to the apparent difficulty in differentiating between the two diseases, a screening profile of iron in patients with rheumatoid arthritis with atypical progression is necessary.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A hemocromatose (HH) é um distúrbio do metabolismo do ferro caracterizado pelo aumento da absorção intestinal de ferro e depósitos progressivos nos órgãos e tecidos, resultando em lesão e comprometimento funcional, em particular do fígado, pâncreas, coração, articulações e hipófise.¹ Acomete mais o sexo masculino, na quarta e quinta décadas. Schumacher, em 1964, foi o primeiro a reconhecer a relação entre HH e artrite.² Apesar de a artrite em segunda e terceira metacarpofalangeanas (MCF) frequentemente ser observada como achado típico da HH, praticamente todas as articulações podem ser afetadas com sintomas e sinais de osteoartrite.^{3,4} Algumas vezes pode-se observar artrite intermitente, levando ao errôneo diagnóstico de artrite reumatoide.⁵

A artrite reumatoide (AR) é uma poliartrite inflamatória crônica, simétrica, progressiva, autoimune, de causa desconhecida, que acomete cerca de 1% da população adulta. É mais comum no sexo feminino entre a quarta e a sexta décadas.

Este trabalho tem por objetivo relatar um caso de HH com diagnóstico prévio de AR.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 56 anos, branca, casada, natural de Minas Gerais, residente em São Paulo, do lar, com queixa de artralgia em mãos e joelhos associada à rigidez matinal maior que 1 h. Ao exame físico foi observada sinovite em 2ª interfalangeana proximal (IFP) direita (D) e esquerda (E), 3ª IFPE, 2ª e 3ª MFC D e E, punhos, joelho (D) e articulação esternoclavicular (E). Radiografias (RX) de mãos, joelhos e pés evidenciaram rarefação óssea difusa com espaço preservado em mãos; espinha tibial proeminente, cistos subcondrais, osteófitos e diminuição do espaço articular em joelhos; laboratorialmente observou-se um aumento de transaminases TGP: 207 (n = 7-35 U/L), TGO: 127 (n = 8-33 U/L) e VHS aumentado 41 (n = 0-10 mm), sem outras alterações, incluindo sorologias. Suspeitou-se de AR, sendo indicados à paciente difosfato de cloroquina 250 mg/dia e corticoide de depósito no momento da consulta. Além disso, foi solicitado ultrassom de abdome devido ao aumento de transaminases, com resultado normal.

Ao retornar em consulta, a paciente não apresentava melhora clínica significativa. Laboratorialmente apresentava fator reumatoide negativo, normalização de transaminases

e redução de VHS; TGO, 23; TGP, 25; VHS, 21. Nesse momento, teve diagnóstico de AR não erosivo, com fator reumatoide negativo, sendo prescrito metotrexato (MTX) 15 mg/semana. Após 6 meses, a paciente retorna mantendo o quadro clínico e laboratorial. Optamos por aumentar a dose do MTX para 20 mg/semana, sem resposta clínica. Em associação ao quadro de artrite a paciente apresentava, nessa consulta, máculas acinzentadas, equimoses e pequenos vasos ectasiados em membros inferiores (MMII). Devido às alterações de pele e à falta de resposta ao tratamento com DMARD e corticoide, optamos por investigar o perfil de ferro da paciente, sendo observado: ferro: 224 (n = 37-170 ug/dL), capacidade de ligação do ferro: 244 (n = 250-450 ug/dL), saturação de transferrina: 91,8 (n = 20%-60%), ferritina: 2140 (n = 11,1-264 ng/mL), hemograma sem alterações; TGO, 53; TGP, 83; VHS, 17. Foi então levantada a hipótese de hemocromatose. Solicitamos ressonância nuclear magnética do fígado com depósito de ferro, que se apresentou alterada: 250 µmCl/g (n = 36 µmCl/g), e pesquisa das mutações C282Y e H63D no gene HFE, tendo como resultado genótipo homozigoto mutado para C282Y e ausência da mutação H63D, confirmando o diagnóstico.

Neste momento foi suspenso MTX e feita retirada gradual do corticoide, com encaminhamento da paciente ao ambulatório de hematologia, onde está sendo acompanhada, realizando sessões de sangria terapêutica e usando quelante de ferro (desferroxamina).

Atualmente, após oito sangrias a paciente mantém quadro de sinovite apenas em 2ª e 3ª IFPD e E, e episódios intermitentes de artralgia em joelhos, sem rigidez matinal. Testes laboratoriais: Fe, 234; saturação de transferrina, 57%; ferritina, 975; TGO, 38; TGP, 44; hemograma sem alterações.

Discussão

Hemocromatose familiar é a mais comum doença hereditária autossômica recessiva, com uma prevalência de aproximadamente 1:400 na população europeia, sendo frequentemente subdiagnosticada como causa de artropatia. Esta doença é causada por uma mutação no gene HFE localizado no cromossomo 6.⁶ A proteína HFE se liga ao receptor de transferrina, reduzindo a afinidade do receptor ao íon FE, interferindo desse modo em seu metabolismo.^{1,3} Duas mutações foram identificadas no HFE: uma resulta na substituição do aminoácido cisteína da posição 282 pelo aminoácido tirosina (C282Y), e a outra resulta na substituição do aminoácido histidina, na posição 63, pelo ácido aspártico (H63D). Tem sido demonstra-

do que a maioria dos pacientes com manifestações clínicas de HH é homozigota para a mutação C282Y, como observado na paciente do caso, e cerca de 5% são heterozigotos C282Y/H63D.^{4,5} Estudos recentes revelaram que a prevalência da mutação C282Y em pacientes com AR não se diferencia da população-controle.^{7,8} Por outro lado, a mutação H63D é mais frequente nos pacientes AR que na população sadia.⁸ Entretanto, em contraste com a mutação C282Y, a mutação H63D não está associada ao metabolismo do ferro.^{2,8}

Sintomas articulares são manifestações frequentes na HH (cerca de 30% dos pacientes), algumas vezes sendo relatados como primeiro sintoma da doença, semelhante ao observado em nossa paciente. Tipicamente a 2ª e a 3ª MCF são envolvidas, porém outras articulações, como punhos, joelhos, quadril, ombros e tornozelos, também podem ser afetadas^(9,10). Radiologicamente são observadas diminuição do espaço articular, esclerose subcondral, formação de cistos e condrocalcínose. O tratamento com flebotomia para HH é aparentemente ineficaz na reversão das manifestações articulares e, em alguns pacientes, tem sido descrita progressão desses sintomas com a diminuição dos níveis de ferro.¹¹ Nossa paciente, a princípio, apresentou melhora clínica após o início da sangria terapêutica.

A artropatia da hemocromatose pode se assemelhar à artrite reumatoide, uma vez que pode se apresentar como artrite simétrica MCF; o fator reumatoide pode ser positivo; ferritina, um marcador de sobrecarga de ferro, pode estar aumentada em outras condições inflamatórias, tais como AR.¹² Assim, dificuldades diagnósticas podem surgir na diferenciação entre AR e artropatia da HH, atrasando o tratamento adequado.

O tratamento clínico de pacientes com HH e diagnóstico prévio de AR é dificultado pelo fato de 83% dos pacientes apresentarem acometimento hepático, sendo o fígado um dos principais sítios de depósito de ferro. Ao mesmo tempo, muitos DMARDS utilizados no tratamento da AR têm elevada hepatotoxicidade. Além disso, tem-se demonstrado que DMARDS como MTX são capazes de elevar os níveis séricos do ferro.¹³ O ferro, por sua vez, é conhecido por catalisar reações oxidativas com subsequente formação de radicais hidroxila e peroxidação de lipídios, os quais podem causar inflamação e dano tecidual. Além disso, tem sido demonstrado que o ferro estimula a síntese de DNA em células sinoviais, apresentando um efeito aditivo na proliferação celular juntamente com citocinas como IL-1 β e TNF- α , salientando o papel do ferro como modulador da atividade da doença na AR. A hipótese seria que o tratamento do paciente com MTX resultaria em um aumento nos níveis séricos de ferro, ativando uma HH latente, levando ao aumento de manifestações articulares.¹⁴ Esse fato foi observado na paciente em questão, que apresentou piora do quadro clínico articular após introdução do MTX.

Devido à alta prevalência de AR e HH na população geral, reforça-se a utilidade da triagem da mutação do gene HFE em

pacientes com AR e desenvolvimento atípico da doença, bem como em pacientes com artrite indiferenciada.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Feder JN, Penny DM, Irrinki A, Lee VK, Lebron JA, Watson N, Tsuchihashi Z, Sigal E, Bjorkman PJ, Schatzman RC. The haemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:1472-1477.
2. Schumacher HR, Straka PC, Krikker MA, Dudley AT. The arthropathy of haemochromatosis: recent studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1988; 526:224-234.
3. Lebron JA, Bennett JM, Vaughan DE, Chirino AJ, Snow PM, Mintier GA, Feder JN, Bjorkman PJ. Crystal structure of haemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell*. 1998; 93:111-1.
4. Cox TM, Kelly AL. Haemochromatosis: an inherited metal and toxicity syndrome. *Curr Opin Genet Develop*. 1998; 8: 274-281.
5. Ramrakhiani S, Bacon BR. Haemochromatosis advances in molecular genetics and clinical diagnosis. *J Clin Gastroenterol*. 1998; 27: 41-46.
6. Schedel J, Wimmer A, Friedrich A, Büttner R, Schölmerich J, Müller-Ladner U. Unusual co-occurrence of Heberden's and Bouchard's osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and haemochromatosis. *Rheumatol*. 2003; 42: 1109-1111.
7. Willis G, Scott DGI, Jennings BA, Smith K, Bukhari M, Wimperis JZ. HFE mutations in an inflammatory arthritis population. *Rheumatology*. 2002; 41:176-179.
8. Li J, Zhu Y, Singal DP. HFE gene mutations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000; 27:2074-2077.
9. Ines LS, da Silva JA, Malcata AB, Porto AL. Arthropathy of genetic hemochromatosis: a major and distinctive manifestation of the disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:98-102.
10. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med*. 1991;90:445-9.
11. Hamilton E, Bomford A, Laws J, Williams R. The natural history of arthritis in idiopathic haemochromatosis: progression of the clinical and radiological features over ten years. *Q J Med*. 1981; 50:321-32.
12. Lonardo A, Neri P, Mascia MT, Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis masquerading as rheumatoid arthritis. *Ann Ital Med Int*. 2001; 16:464-469.
13. Connolly KM, Stecher VJ, Danis E, Pruden DJ, LaBrie T. Alteration of interleukin-1 production and acute phase response following medication of adjuvant arthritis with cyclosporine A or methotrexate. *Int J Immunopharmacol*. 1988; 10:717-728.
14. Nishiya K. Stimulation of human synovial cell DNA synthesis by iron. *J Rheumatol* 1994; 21:1802-7.