

Síndrome anêmica em paciente com diagnóstico de paquidermoperiostose: um relato de caso

Anemic syndrome in a patient diagnosed with pachydermoperiostosis: a case report

Felipe Pessoa de Araújo¹. Giovany Gomes Capistrano^{1,2}.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Introdução: Paquidermoperiostose é a forma primária da osteoartropatia hipertrófica (OH), doença reumatológica rara, crônica e insidiosa. Por envolver o gene *SLCO2A1*, pode vir acompanhada da enteropatia crônica associada ao *SLCO2A1* (ECAS), ocasionando espoliação de ferro. **Relato de caso:** Investigação de um homem, 34 anos, com baqueteamento digital, derrame genicular bilateral, edema de membros inferiores e anemia de difícil diagnóstico e tratamento. Desde 2005, suas queixas de palidez, anorexia e cefaleia foram o fator motivador de acompanhamento com hematologista. Anos após, em internação hospitalar, o diagnóstico de OH foi feito. Buscaremos compreender a relação da anemia com quadro reumatológico descrito. **Objetivos:** Discutir síndrome anêmica e paquidermoperiostose. **Metodologia:** Pesquisa em prontuário - aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Ceará (UFC). **Discussão:** As principais manifestações da OH são: paquidermia, baqueteamento digital e periostose. Em geral, há relação direta com o gene *SLCO2A1*, o qual pode ser implicado com a ECAS. No caso, no entanto, não haviam alterações no trato gastrointestinal (TGI) que justificassem a gravidade da anemia. **Conclusões:** A OH geralmente acomete somente as articulações e pele. Porém, por sua etiopatogênese ser baseada em mutações no gene *SLCO2A1*, pode haver comprometimento do TGI e anemia.

Palavras-chave: Anemia. Osteoartropatia hipertrófica primária. Paquidermoperiostose.

ABSTRACT

Introduction: Pachydermoperiostosis is the primary form of Hypertrophic Osteoarthropathy (HO), a rare and chronic rheumatological disease. As it involves the *SLCO2A1* gene, it may be accompanied by chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* (CEAS), causing iron spoliation. **Case report:** Young man, 34 years old, with digital clubbing, bilateral genicular effusion, edema of the lower limbs and anemia, which had no diagnose and effective treatment so far. Since 2005, his complaints of pallor, anorexia and headache have been the motivating factor for clinical follow-up. Years later, while hospitalized, the diagnosis of HO was made. We will seek to understand the relation between anemia and the rheumatological condition. **Objectives:** To discuss anemic syndrome and Pachydermoperiostosis. **Methodology:** Medical record review - approved by the research ethics committee of the Universidade Federal do Ceará (UFC). **Discussion:** The main manifestations of HO are: pachydermia, digital clubbing and periostosis. Generally, there is a direct relation with the *SLCO2A1* gene, which can be implicated with CEAS. In this case, however, there was no injury in the gastrointestinal tract (GIT) that would justify the severity of the anemia. **Conclusions:** HO generally affects only the joints and skin. However, because its genetics mutations (*SLCO2A1* gene), there may be GIT involvement and anemia.

Keywords: Anemia. Osteoarthropathy, primary hypertrophic. Pachydermoperiostosis.

Autor correspondente: Felipe Pessoa de Araújo, Rua Thomaz Pompeu, nº 111, Meireles, Fortaleza, Ceará. CEP: 60160-080. Telefone: +55 85 3248-2859. E-mail: felipepessoadearaujo@hotmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 19 Jan 2022; Revisado em: 11 Out 2022; Aceito em: 14 Jun 2023.

INTRODUÇÃO

A osteoartropatia hipertrófica (OH) é uma doença genética rara em que o paciente apresenta baqueteamento digital das mãos e dos pés, aumento das extremidades secundário à proliferação óssea e de tecidos periarticulares, dor e edema articular, ptose palpebral bilateral, face leonina e pele espessada. Na sua etiopatogênese, ocorre mutação no gene *SLCO2A1*, o qual também é implicado em outras condições clínicas como a enteropatia crônica associada ao *SLCO2A1* (ECAS). Na avaliação histológica da OH, observa-se hiperplasia do tecido conjuntivo subcutâneo e reação periosteal, principalmente em ossos longos. Pode ser classificada nas formas: primária e secundária. Na forma primária ou idiopática, com provável herança autossômica recessiva, a condição pode ser denominada também de paquidermoperiostose. Já a forma secundária surge como consequência de doenças pulmonares crônicas, cardiopatias congênitas cianóticas, doenças hepatobiliares, síndromes paraneoplásicas, entre outras. O paciente portador de tal patologia em geral se queixa de alterações osteoarticulares e cutâneas, mas no contexto da ECAS, a anemia é uma das manifestações clínicas possíveis e esperadas. Ocorre devido sangramento insidioso pela mucosa intestinal com consequente depleção dos estoques de ferro do organismo. Há poucos dados na literatura médica sobre essa patologia e seus desdobramentos.¹

A anemia, por sua vez, é um dos principais motivos de atendimento médico em todas as faixas etárias, portanto uma condição amplamente conhecida pelos profissionais de saúde e população leiga. É reportada ao médico na consulta clínica de diferentes maneiras. O sintoma guia ou queixa principal pode ser: palidez, fadiga, letargia, baixa tolerância a exercícios, palpitações, dispneia. A diversidade de diagnósticos diferenciais torna a investigação muitas vezes um verdadeiro desafio para o clínico, pediatra ou geriatra. Inicialmente, na avaliação da síndrome anêmica, deve-se observar as características das hemácias (avaliação minuciosa dos valores de volume corpuscular médio [VCM], hemoglobina corpuscular média [HCM], amplitude de distribuição dos eritrócitos ou índice de anisocitose [RDW]) e os níveis de reticulócitos. A contagem reticulocitária, em geral, diferencia as anemias hipoproliferativas - destacando-se as carenciais e secundárias a invasão medular - das anemias hiperproliferativas, como as hemolíticas e secundárias a sangramento agudo. Após o entendimento das características básicas da anemia, as informações do exame físico e história da doença atual irão guiar o estudo específico do caso.^{2,3}

No presente estudo, portanto, temos o objetivo de compreender melhor como este paciente, que vinha sendo investigado por uma anemia hipoproliferativa, teve o diagnóstico de paquidermoperiostose, uma condição reumatológica rara. Número do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: 4.709.093.

RELATO DO CASO

No presente caso, o paciente de 34 anos, sexo masculino, negro, carpinteiro, procedente de Beberibe-CE, tinha história

desde 2005 de palidez, adinamia, cefaleia e anorexia. Neste mesmo ano, foi feito um hemograma com detecção de baixos índices de hemoglobina, com necessidade de internação médica para realização de hemotransfusões. Após, manteve seu acompanhamento com hematologista, porém sem resposta sustentada aos tratamentos oferecido (reposição oral de ferro e ácido fólico) desde então.

Relatava uma única internação, no ano de 2005, quando foi diagnosticada a anemia e iniciado tratamento com hemocomponentes. Referia hábito de beber cerveja, ocasionalmente, cerca de duas vezes ao ano. Negava cirurgias prévias, tuberculose, neoplasia, tabagismo.

Não tinha familiares com histórico de quadro semelhante ou de câncer. Seu pai era hígido (82 anos) e sua mãe faleceu por acidente vascular encefálico aos 50 anos.

No exame físico, apresentava alterações cutâneas em face com espessamento importante, baqueteamento digital e edema de membros inferiores desde a adolescência, sem saber precisar quando foi o início. Tais alterações na sua fisionomia, pele e extremidades nunca haviam sido investigadas e poderiam ser a chave para o melhor entendimento da etiologia da anemia. No seguimento com a hematologia, ao longo dos anos, o foco vinha sendo unicamente a síndrome anêmica, portanto as alterações observadas no exame físico não haviam sido antes reportadas pelo paciente, nem mesmo identificadas ou compreendidas pelos médicos assistentes anteriores.

Já havia sido observado ambulatorialmente que apresentava anemia hipoproliferativa com hemácias hipocrômicas e microcíticas, com RDW aumentado, com ferropenia importante. O mielograma apresentava-se destituído de fragmentos ósseos, hemodiluído, com diseritropoese. Na biópsia de medula óssea (MO) foi dado laudo de MO hipocelular para a idade com hiperplasia eritroide e linfoplasmocitose intersticial, alteração maturativa de megacariócitos. A imunohistoquímica mostrou-se hipocelular para idade, com retardo maturativo mieloide, hiperplasia eritroide, sem sinais de infiltração de neoplasia linfoide. Na investigação ambulatorial ainda realizou endoscopia digestiva alta (EDA) com mucosa gástrica apresentando edema e enantema discreto, com pólipos sesséis de até 1 cm (YAMADA II) em corpo gástrico; na biópsia os pólipos do corpo foram caracterizados como hiperplásicos; gastrite crônica corporal leve e inativa; teste da urease negativo. Trazia também colonoscopia normal; eletroforese de hemoglobina normal; provas de hemólise negativas; sem outras citopenias; sem alterações hepáticas; função renal normal; sorologias não reagentes; FAN e fator reumatoide negativos; autoanticorpos para pesquisa de doença celíaca negativos; ecocardiograma transtorácico normal; tomografia computadorizada de tórax normal. Assim optado por internação de caráter investigativo.

Na admissão hospitalar, foram identificadas e detalhadas as alterações cutâneas de espessamento cutâneo importante na face com acentuação dos sulcos faciais com circunvoluções

cutâneas (*cutis verticis gyrata*) em especial em região frontal (Figura 1), baqueteamento digital marcado em membros inferiores e superiores (Figura 2 e 3), além de derrame genicular bilateral volumoso. Segundo o paciente, sua face e suas extremidades foram paulatinamente, ao longo dos anos, sofrendo variações.

Figura 1. Observa-se espessamento cutâneo marcado na face, em especial na frente (*cutis verticis gyrata*).



Figura 2. Nota-se baqueteamento digital em pododáctilos, edema e paquidermia nos membros inferiores.



Figura 3. Baqueteamento digital em mãos.



Exames admissionais (Tabela 1) revelavam hemoglobina de 4,1 g/dL; com VCM e HCM reduzidos (67 fL; 18 pg - respectivamente); RDW aumentado (22%); reticulócitos diminuídos (76.000 por mm³); coombs direto negativo; linfopenia (617 por mm³); índice de saturação de transferrina de 5%; ferritina de 3 ng/mL; ferro sérico de 10 ug/dL; vitamina B12 <150 pg/mL, hipoalbuminemia e hipovitaminose D. Apresentava também homocisteína normal, anticorpos anti-células parietais e anti-fator intrínseco negativos. Assim, foi iniciada reposição parenteral de ferro e de vitamina B12. Nas radiografias havia evidência de alterações de periostose principalmente nos ossos longos dos membros superiores e osteopenia na coluna lombar. Derrame articular no joelho foi puncionado, sendo visto líquido amarelo turvo, 5 células/mL, 210 hemácias, neutrófilos 74%, linfócitos 26%, pH 7,8, proteínas 0,7 g/dL, albumina 0,4g/dL, globulina 0,3 g/dL, glicose 149 mg/dL. Diagnóstico dado foi de osteoartropatia hipertrófica primária ou paquidermoperiostose.

Paralelamente, na investigação da anemia, foram realizados procedimentos endoscópicos. Na avaliação, havia a hipótese diagnóstica principal enteropatia crônica relacionada ao SLC02A1. Também foi aventada possibilidade de Doença Celíaca com apresentação atípica. Na EDA foi vista gastrite antral erosiva leve, pólipos gástricos Yamada II, sendo realizada polipectomia e biópsia de antro, corpo e de duodeno. Na análise histopatológica do antro, havia gastrite crônica

leve, hiperplasia faveolar e deposição de mucina no córion. Já o estudo do corpo gástrico se mostrava apenas com gastrite leve. O produto de biópsia de pólipos gástricos foi compatível com pólipos hiperplásicos. No duodeno, foi identificada duodenite crônica leve inespecífica. Já a colonoscopia teve resultado completamente normal, sem alterações nas biópsias realizadas em cólon direito, transverso e esquerdo. O produto

da biópsia endoscópica da mucosa retal foi compatível com espessamento da membrana basal tipo colite microscópica colagenosa. A êntero-tomografia de abdome também obteve resultado normal. A EDA com colonoscópio teve achados semelhantes a EDA com endoscópio. Em resumo, nos exames não havia presença de ulcerações, estenoses ou massas que justificassem as alterações laboratoriais encontradas.

Tabela 1. Comparação dos valores encontrados nos exames admissionais do paciente com os valores de referência.^{4,5}

Exame	Resultado	Valor de referência
Hemoglobina	4,1 g/dL	13-17 g/dL
VCM	67 fL	80-100 fL
HCM	18 pg	27-33 pg
RDW	22%	12-16%
Reticulócitos	76.000/mm ³	20.000-90.000/mm ³
Ferro sérico	10 ug/dL	50-150 ug/dL
Índice de saturação de transferrina	5%	30-50%
Ferritina	3 ng/mL	50-200 ng/mL
Vitamina B12	<150 pg/mL	200-800 pg/mL

DISCUSSÃO

No presente caso, como o paciente apresentava paquidermia, periostose, derrame articular nos joelhos e baqueteamento digital, clinicamente foi dado diagnóstico de OH primária (ou paquidermoperiostose). Porém o caso era um pouco mais complexo porque o paciente apresentava também anemia com ferropenia severa, hipoalbuminemia e deficiências vitamínicas, o que inicialmente não poderia ser justificado pela paquidermoperiostose. Assim, diante de um paciente com tal diagnóstico e uma síndrome anêmica ainda não esclarecida houve a suspeita de ECAS.

A OH é uma doença genética sistêmica rara, que geralmente se apresenta clinicamente no início da adolescência ou da vida adulta de forma insidiosa, levando ao surgimento de paquidermia, baqueteamento digital e periostose. Acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, e a maioria dos pacientes com esta condição tem herança autossômica dominante com penetração variável de mutações no gene *SLCO2A1*. Esse gene codifica uma proteína transportadora de prostaglandina, e os pacientes com essas mutações aumentam os níveis de prostaglandina E2, o que está de acordo com a etiologia proposta da OH como um distúrbio do metabolismo da prostaglandina. Sabe-se também que na fisiopatologia da doença há participação de outros fatores, como a fragmentação e a agregação plaquetária, além da ativação das células endoteliais, que levam à liberação de fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP) e outros fatores que induzem à proliferação celular. Também foram relatados níveis plasmáticos aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral-alfa (TNF-

alfa), interleucina-6 (IL-6) e fator de crescimento endotelial vascular (FCEV). Acredita-se, assim, que o ponto central da patogênese gira em torno desse distúrbio da interação plaqueta-endotélio, havendo proliferação do tecido conectivo e periosteal após estímulo das citocinas e fatores de crescimento citados.^{8,9,10}

O diagnóstico é feito pelo quadro clínico, com presença dos seguintes achados: baqueteamento digital, periostose (proliferação de tecido periarticular e neoformação óssea periosteal) e paquidermia (espessamento e enrugamento da pele na face e couro cabeludo, em especial). A neoformação cutânea pode gerar a acentuação dos sulcos faciais, dando aspecto semelhante aos giros cerebrais, denominada *cutis vertis gyrata*. Outras manifestações podem fazer parte do quadro clínico, como acne, edema de membros inferiores, artrite, derrame articular, emagrecimento.^{10,11}

Na forma primária da OH ou paquidermoperiostose, o tratamento envolve basicamente a educação em saúde sobre a doença e o alívio sintomático, caso haja artrite. Em geral, são empregados analgésicos comuns e anti-inflamatórios. Na forma secundária, a mais comum – mais de 90% dos casos, deve ser investigada a doença de base associada para tratamento direcionado. Há grande diversidade de patologias associadas, com ênfase para as doenças pulmonares crônicas, cardiopatias congênitas cianóticas, doenças hepatobiliares e síndromes paraneoplásicas. Faz parte da propeidética nos casos de OH, a solicitação de ecocardiograma, tomografia de tórax e ultrassom abdominal.¹¹

Além das alterações já descritas, o gene *SLCO2A1* também é relacionado com o surgimento de múltiplas úlceras crônicas inespecíficas à análise histopatológica no intestino delgado, atualmente chamado de enteropatia crônica relacionada ao gene *SLCO2A1*. Tal condição acomete prioritariamente mulheres e é caracterizada pelo acometimento do trato gastrointestinal, com formações ulcerosas que levam ao sangramento crônico. Em alguns casos, pode estar presente no quadro clínico dor abdominal, fadiga, hipoalbuminemia e edema de membros inferiores. Os achados endoscópicos são de múltiplas úlceras superficiais circulares, longitudinais ou oblíquas com margens discretas no íleo, que se assemelham à Doença de Crohn ou à tuberculose intestinal, porém, histologicamente não se apresentam como uma granulomatose.¹²

Foi pesquisada Doença Celíaca associada ao quadro de paquidermoperiostose no diagnóstico diferencial, a fim de justificar a anemia, osteopenia, hipoalbuminemia e

as deficiências vitamínicas. Porém os resultados dos autoanticorpos foram negativos e a biópsia de delgado não foi compatível com tal condição.

CONCLUSÕES

A OH é uma doença genética rara que tem apresentação clínica geralmente restrita às articulações e à pele. No entanto, por sua etiopatogênese ser baseada em mutações no gene *SLCO2A1*, em alguns pacientes podem ser vistas formas clínicas com acometimento importante do TGI, o que é denominado ECAS. Nesses casos, de grande raridade, pode haver da anemia de difícil diagnóstico, pois requer vasto conhecimento médico sobre patologias pouco prevalentes, como as descritas. Vale ressaltar que é necessário que o clínico faça avaliação completa de um paciente com diagnóstico de OH, visto que em diversas situações tem comportamento multissistêmico.

REFERÊNCIAS

1. Batista, AP, Bianco JA, Batista AP, Alves, LR, Afonso A, Lima HS, et al. Osteoartropatia hipertrófica primária: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Radiol Bras.* 2003;36(3):183-6.
2. Duarte AP, ABUASSI C. Abordagem do adolescente com anemia. *Rev Adolesc Saúde.* 2009;6(3):41-6.
3. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR. *Current Medical Diagnosis and Treatment.* 62th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2023.
4. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LONGO DL, Loscalzo J. *Harrison's Manual of Medicine.* 20th ed. New York: McGraw Hill; 2020.
5. Oliveira RA. *Hemograma: como fazer e interpretar.* São Paulo: Livraria Médica Paulista; 2007.
6. Guerini MB, Sá NB, Barbato MT, Nunes DH, Zeni PR. Paquidermoperiostose - forma completa da síndrome. *Rev An Bras Dermatol.* 2011;86(3):582-4.
7. Zanon AB, Faccin MP, Anti SM, Cruz FJ, Rosa RF. Osteoartropatia hipertrófica idiopática: relato de caso e revisão da literatura. *Bras J Rheumatol.* 2009;49(4):447-55.
- 8- Mangupli R, Daly AF, Cuauro E, Camperos P, Krivoy J, Beckers A. Primary hypertrophic osteoarthropathy due to a novel *SLCO2A1* mutation masquerading as acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017;2017:17-0013.
9. Kelle B, Yildiz F, Paydas S, Bagir EK, Ergin M, Kozanoglu E. Coexistência de osteoartropatia hipertrófica e mielofibrose. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(5):472-4
10. Lage RC, Bomtempo CA, Ferreira GA, Carvalho MA. Paquidermoperiostose: relato de caso. *Rev Med Minas Gerais* 2004;14(4):275-7
11. Honório ML, Bezerra GH, Costa VL. Forma completa da paquidermoperiostose. *An Bras Dermatol.* 2020;95(1):98-101.
12. Sonoda A, Wada Y, Togo K, Mizukami K, Fuyuno Y, Umeno J, et al Characteristic Facial Appearance Was the Key to Diagnosing Chronic Enteropathy Associated with *SLCO2A1*-associated Primary Hypertrophic Osteoarthropathy. *Intern Med.* 2020;59(4):491-4.

Como citar:

Araújo FP, Capistrano GG. Síndrome anêmica em paciente com diagnóstico de paquidermoperiostose: um relato de caso. *Rev Med UFC.* 2024;64(1):e78127.