

# Mononeuropatia Múltipla: Manifestação de Doença Mista do Tecido Conjuntivo

E. Germano\*, A. Ribeiro\*\*, F. Silva\*\*\*, J. Fortuna\*\*\*, C. Athayde\*\*\*

## Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de um homem de 47 anos de idade internado no serviço de Medicina através da Urgência onde recorreu por queixas de parestesias e diminuição da força muscular no membro superior esquerdo de início insidioso e agravamento progressivo, associado a hipoestesia na face direita. Apresentava dedos em charuto e fenómeno de Raynaud. Analiticamente a realçar: VS >80mm/h e ANA positivo forte (título >1280, padrão mosqueado, antiSSA/antiSSB, antiRNP). Após vários exames complementares foi feito o diagnóstico final de doença mista do tecido conjuntivo com atingimento neurológico e instituída terapêutica com corticoterapia e azatioprina com melhoria do quadro clínico.

## Abstract

The authors describe a case of a man 47 years old, admitted in the Internal Medicine Department through the Emergency Department due to paresthesias and decreased muscle strength in the left upper limb with a progressive onset and worsening associated with hypoesthesia in the right face. He had fingers in cigar shape and Raynaud's phenomenon. Analytically, he had: VS >80 mm/h and ANA strong positive (title >1280, mottled pattern, antiSSA/antiSSB and RNP antibodies). After several diagnostic exams, the final diagnosis of mixed tissue disease with neurological involvement was established and therapy started with corticosteroids and azathioprine with improvement of the clinical status.

## INTRODUÇÃO

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) foi descrita pela primeira vez por Sharp e colaboradores em 1972<sup>(1)</sup>. É caracterizada pela presença de manifestações comuns de diferentes doenças reumáticas auto-imunes (lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia e polimiosite) associadas à presença de títulos elevados de anticorpos anti U1-RNP. Pode estar associada a outras entidades, como o Síndrome de Sjögren e a tiroidite de Hashimoto. Os mecanismos etiológicos e patogénicos da DMTC são desconhecidos<sup>(2)</sup>. A sua prevalência é desconhecida. É comum nas mulheres entre a 2ª e 3ª década de vida, podendo acometer doentes de qualquer idade ou raça. A hipertensão pulmonar é a principal causa de morte; seguindo-se as infeções<sup>(14)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 47 anos de idade, caucasiano, que recorreu ao serviço de urgência, após ter sido observado em consulta externa de Neurologia, por queixas de parestesias e diminuição da força muscular no membro superior esquerdo. As queixas tiveram início insidioso, cerca de 6 meses antes e agravamento progressivo, com aparecimento de hipoestesia na face direita. Apresentava ainda dedos em charuto e fenómeno de Raynaud. O doente foi internado no serviço de Medicina Interna para continuidade do estudo.

Dos antecedentes pessoais destacava-se; acompanhamento em consulta de neurologia, para avaliação diagnóstica das queixas descritas. Hábitos alcoólicos marcados. Era ex-fumador (deixara há 4 anos). Negou a existência de antecedentes familiares patológicos relevantes. Tinha sido medicado pelo médico assistente com cianocobalamina, piridoxina e tiamina intramuscular, sem alívio sintomático.

Realizou, em consulta de Neurologia, electromio-

grafia que demonstrou ausência de potencial de acção do nervo sensitivo, nos neurónios explorados nos membros, e ondas positivas no deltóide esquerdo; tomografia axial computadorizada (TAC) e ressonância magnética (RM) cervical e TAC crânio-encefálica que não revelaram alterações. Ao exame objectivo apresentava-se consciente e orientado, colaborante, hidratado, pele e mucosas coradas. A auscultação cardio-pulmonar era normal e a palpação abdominal não revelava alterações. Ao exame neurológico apresentava paralisia facial periférica esquerda, hemiparésia esquerda de predomínio braquial, discretas atrofias musculares a nível da cintura escapular, reflexos miotáticos abolidos abaixo de C5-C6 (mentoniano presente), reflexo cutâneo-plantar em flexão bilateral.

Dos exames complementares realizados para estudo salienta-se: hemoglobina 12.8g/dl normocítica e normocrómica, leucocitose 11.300 com neutrofilia 75.7%, plaquetas 323.000, velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) 86mm/1ªh; na bioquímica ureia 5.4mmol/L, creatinina 49.7 mmol/L, Na 141.4mmol/L, K 4.37 mmol/L, pro-

\* Interna de Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra

\*\* Interna de Neurologia, Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra

\*\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra  
Centro Hospitalar de Coimbra, EPE

teínas totais 89g/L, albumina 43g/L, bilirrubina total 7.9µmol/L, fosfatase alcalina 162U/L, transaminase glutâmico-oxalacética 53 U/L, transaminase glutâmico pirúvica 50U/L, lactato desidrogenase 581U/L, CPK 35U/L, proteína C reactiva 4.7mg/dl. Os marcadores tumorais eram negativos, com exceção de ligeiro aumento do NSE de 36 (normal <12,5ng/mL). Os doseamentos de ácido fólico e vitamina B12 eram normais. A imunoelectroforese sérica revelou hipalbuminemia e hipergama policlonal e o nível de proteína C reactiva era 3.6mg/dl (N<0.50mg/dl). As serologias para hepatite B, C e VIH, CMV, herpes simplex 1 e 2, Epstein Barr, sífilis eram negativos. Do estudo auto-imunidade a destacar os anticorpos anti-nucleares (ANA) positivo forte com título>1280, padrão mosqueado cromossomas negativos e ENA positivo forte com anticorpos anti-SSA/SSB positivo forte e anticorpos anti-RNP positivo forte. Os anticorpos anti-gangliosídeos GM3, GM2 e GM1 negativos; e os anticorpos anti-neurónio anti-Hu e anti-Ri negativos e anti-yo eram positivos. Os anticorpos anti mitocondriais (AMA), anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), "anti-liver/kidney" microsomal (LKM) eram negativos.

A radiografia do tórax e a radiografia das mãos não mostrou alterações. Foi submetido a ecocardiografia transtorácica que revelou ventrículo esquerdo (VE) moderadamente dilatado, ligeiro derrame a nível das cavidades direitas e apêx. VE com razoável função sistólica global. O estudo funcional respiratório realizado mostrou alteração funcional respiratória do tipo obstrutivo ligeiro, com expressão a nível bronquiolar não reversível ao broncodilatador inalado. Transferência alvéolo-capilar para o monóxido de carbono diminuída. Pressões musculares expiratórias máximas diminuídas. Gasometria arterial com critérios de alcalose metabólica.

Foi realizada capilaroscopia que revelou capilares não rarefeitos, com paliçada ainda mantida, mas apresentando edema pericapilar na maioria dos capilares, com presença de alguns capilares dismórficos - alterações presentes em ambas as mãos. Ausência de hemorragias espon-tâneas ou traumáticas. Ausência de megacapi-

lares. Alterações sugestivas de processo vasculítico ainda que incipiente.

O exame oftalmológico era normal. A biopsia da glândula salivar revelou lesão de sialoadenite crónica sem critérios morfológicos que permitam confirmar o diagnóstico clínico. A manometria esofágica mostrou a presença de diminuição da pressão esfinteriana inferior.

Concluiu-se, com base na clínica e exames complementares de diagnóstico, por presença de doença mista do tecido conjuntivo com atingimento neurológico. Foi instituída terapêutica com corticoterapia na dose de 1mg/Kg/dia com desmame progressivo, pentoxifilina, nifedipina, azatioprina e inibidor da bomba de prótons. Foi orientado para consulta externa de Medicina Interna – doenças auto-imunes.

## ■ DISCUSSÃO

É apresentado um caso clínico de doença mista do tecido conjuntivo que teve como manifestação inicial uma neuropatia periférica. Na mononeuropatia múltipla (forma de neuropatia periférica) há um comprometimento assimétrico de dois ou mais nervos pelo mesmo processo patológico. O leque de diagnósticos diferenciais é bastante alargado, e inclui uma grande variedade de distúrbios como a diabetes *mellitus*, vasculites, amiloidose, poliarterite nodosa, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, neoplasias e síndromes paraneoplásicas<sup>(10-13)</sup>. Se a causa for precocemente diagnosticada e tratada com sucesso, a recuperação completa pode ser possível. Se não se verificar recuperação completa, o grau de incapacidade pode variar de perda parcial a completa da função e movimento.

A DMTC é uma doença multissistémica, podendo atingir vários órgãos e sistemas. As alterações neurológicas ocorrem raramente na doença mista do tecido conjuntivo. A mais comum é a neuralgia do trigémio<sup>(1)</sup>. Outras alterações são as cefaleias de tipo vascular ou com características de enxaqueca clássica, a meningite asséptica, a mielite transversa, e a neuropatia periférica.

Em cerca de 90% dos casos tem um início insidioso com artralguas e mialgias<sup>(2,5)</sup>. A nível vas-

cular e cutâneo pode apresentar-se na forma de fenómeno de Raynaud (muitas vezes a manifestação inicial da doença), dedos em salsicha e edema das mãos. Mais de metade apresentam alterações na capilaroscopia. A vasculite de pequenos vasos com púrpura palpável está presente em cerca de 25% dos doentes<sup>(15)</sup>.

As artralguas/artrite ocorrem em aproximadamente 60% dos doentes e são predominantemente não deformantes, podendo atingir qualquer articulação. As mialgias são geralmente proximais, podendo ocorrer miosite<sup>(18)</sup>. O envolvimento esofágico ocorre sobretudo na forma de disfagia e disfunção da motilidade esofágica. Outras formas de envolvimento incluem: esofagite, obstipação, diarreia e malabsorção<sup>(16)</sup>. As manifestações pleuropulmonares são comuns com uma incidência que varia entre 20 e 85%, e incluem derrame pleural, fibrose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar, fenómenos tromboembólicos, pneumonia de aspiração, serosite e falência ventilatória. Aproximadamente 5% têm atingimento renal; estando a nefrite associada a pior prognóstico<sup>(18)</sup>.

A nível cardíaco, a incidência de manifestações varia de 11 a 85%, e incluem: pericardite, hipertensão pulmonar, prolapso da válvula mitral, miocardite, distúrbios de condução e enchimento diastólico ventricular esquerdo anormal<sup>(17)</sup>.

O diagnóstico baseia-se na presença de manifestações clínicas de sobreposição associadas a anticorpos anti-URNP em títulos elevados. Os critérios de diagnóstico de Alarcon-Segovia (1987) para DMTC incluem critérios serológicos (anticorpos anti-URNP por hemaglutinação em títulos >11600) e critérios clínicos: edema das mãos, sinovite, miosite, fenómeno de Raynaud eacroesclerose. Para o diagnóstico é necessária a presença de serologia e pelo menos três critérios clínicos. A associação de edema das mãos, fenómeno de Raynaud eacroesclerose exige a presença de outro critério clínico. Na fase inicial as manifestações clínicas mais frequentes são o edema difuso das mãos, artrite, fenómeno de Raynaud, miosite e esclerodactilia<sup>(5,6)</sup>.

A DMTC pode evoluir ao longo dos anos sem complicações, ou evoluir para conectivites bem dife-

renciadas como o lúpus eritematoso sistémico, a esclerodermia ou a artrite reumatóide.

O tratamento é dirigido ao controlo da sintomatologia e manutenção da função, e a escolha do mesmo depende dos órgãos atingidos e da extensão da doença. A medicação inclui corticoterapia (como prednisolona), antimaláricos (como hidroxidoroquina) e drogas citotóxicas (como metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida). No acompanhamento é importante a monitorização de complicações como a hipertensão pulmonar e infeções.

## ■ CONCLUSÃO

O reconhecimento da DMTC em doente com mononeuropatia múltipla é raro. O clínico deve estar alerta para esta forma de apresentação da doença, pois o prognóstico e grau de incapacidade vai depender da rapidez do diagnóstico. É de extrema importância a procura de indícios de um distúrbio sistémico na história e exame físico; e perante a suspeita, a realização de marcadores serológicos irá auxiliar no diagnóstico. A electrografia poderá confirmar a neuropatia e documentar qual o nervo e o tipo de fibra envolvida (motora, sensorial). A clínica e a severidade da doença vai ditar o tipo de tratamento a instituir. Neste doente foi instituída terapêutica com corticoterapia e azatioprina, com resposta clínica favorável. ■

## Correspondência:

Eugénia Germano

Serviço de Medicina Interna

Centro Hospitalar de Coimbra

Quinta dos Vales

3041-801 S. Martinho do Bispo - Coimbra

E-mail: eugenia.carreira1@gmail.com

## BIBLIOGRAFIA

1. Sharp, GC, Irvin, WS, Tan, EM, et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen. *Am J Med.* 1972; 52: 148.
2. Bennett RM. Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 17th ed, Elsevier Saunders, 2005. v.2, p.1258-1278.
3. Venables PJW. Overlap syndromes. In: *Rheumatology.* 3th ed, Elsevier Saunders, 2003. v.2, p.1573-1579.
4. Bennett RM. Definition and diagnosis of mixed connective tissue disease. In: *UptoDate,* 2007.
5. Bennett, RM, O'Connell, DJ. Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1980; 10: 25.
6. Bennett, RM, O'Connell, DJ. The arthritis of mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 1978; 37: 397.
7. Mukerji B, Hardin JG. Undifferentiated overlapping and mixed connective tissue diseases. *Am J Med Sci.* 1993; 305: 114-119.
8. Vial C, Bouhour F. [Vasculitis multiple mononeuropathies]. *Rev Prat.* Nov 15 2008; 58(17): 1896-9.
9. Magy L. [What is a peripheral neuropathy?]. *Rev Prat.* Nov 15 2008;58(17):1873-7, 1880-1.
10. Bennett DL, Groves M, Blake J, et al. The use of nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitis: a 5 year retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Dec 2008; 79(12): 1376-81.
11. Pagnoux C. Churg-Strauss syndrome: evolving concepts. *Discov Med.* Mar 2010; 9(46): 243-52.
12. Garzoni L, Vanoni F, Rizzi M, et al. Nervous system dysfunction in Henoch-Schonlein syndrome: systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* Dec 2009; 48(12): 1524-9.
13. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* May 1999; 42(5): 899-909.
14. Makol A, Grover M. Adalimumab induced mononeuritis multiplex in a patient with refractory rheumatoid arthritis: a case report. *Cases J.* Oct 30 2008; 1(1): 287.
15. Oh YB, Jun JB, Kim CK, et al. Mixed connective tissue disease associated with skin defects of livedoid vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2000; 19(5): 381-4.
16. Weber P, Ganser G, Frosch M, Roth J, Hülskamp G, Zimmer KP. Twenty-four hour intraesophageal pH monitoring in children and adolescents with scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol.* Nov 2000; 27(11): 2692-5.
17. Lundberg IE. Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2005; 14(9): 708-12.
18. Robert A Schwartz, Anna Sysa-Jedrzejowska, Anna Wozniacka. Mixed Connective tissue disease, Jul 12, 2010 [eMedicine].