

Diagnóstico simultâneo de lúpus eritematoso sistêmico e chikungunya

Simultaneous diagnosis of systemic erythematosus lupus and chikungunya

Maria Fernanda Brandao de Resende Guimaraes¹, Débora de Pádua Monteiro², Camilla Alves Muratori², Tatiana Araújo Jensen²

RESUMO

Chikungunya é uma arbovirose caracterizada por febre alta, poliartralgia periférica, exantema, mialgia axial e intensa fadiga. Até 65% dos pacientes apresentam recuperação total dos sintomas em 4 semanas, contudo as dores articulares podem persistir por um período de 12 meses após a infecção em 4,1% dos pacientes e por até dois anos em 1,6% dos indivíduos acometidos. Um ano após a infecção 0,3% dos pacientes podem apresentar artrite inflamatória crônica. Os pacientes que permanecem com dores musculoesqueléticas e artrite pós-infecciosa são frequentemente tratados com drogas imunossupressoras. Por poderem apresentar quadro clínico semelhante e pelo fato de infecção ser comum nos pacientes portadores de doenças reumatológicas, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma afecção que deve ser abordada como diagnóstico diferencial em regiões endêmicas para essa arbovirose. Sabendo-se do crescente número de casos de chikungunya no Brasil e da relação fortemente estabelecida entre aumento de morbimortalidade em lúpicos nos quadros infecciosos, faz-se necessária uma ampla discussão dos casos emergentes.

Palavras-chave: Chikungunya, Lupus Eritematoso Sistêmico, diagnóstico diferencial, coinfeção.

¹ UNI BH - Centro Universitário de Belo Horizonte (Professora reumatologia). Belo Horizonte, MG - Brasil.

² Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH (Estudante). Belo Horizonte, MG - Brasil.

Instituição:

Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH.

Belo Horizonte, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Maria Fernanda Brandao de Resende Guimaraes

E-mail: mfbresende@yahoo.com.br

Recebido em: 26/04/2017.

Aprovado em: 03/01/2018.

ABSTRACT

Chikungunya is an arbovirose characterized by high fever, severe peripheral polyarthralgia, exanthema, axial myalgia and intense fatigue. Up to 65% of patients present complete recovery of symptoms at 4 weeks, however, joint pain may persist for a period of 12 months after infection in 4.1% of patients and for up to 2 years in 1.6% of affected individuals. One year after infection, 0.3% of patients may present with chronic inflammatory arthritis. Patients who remain with musculoskeletal pain and post-infectious arthritis are often treated with Immunosuppressive drugs. Due to the presence of similar clinics and the fact that double infection is common in patients with rheumatologic diseases in some populations, systemic lupus erythematosus (SLE) is a condition that must be addressed during the stipulation of differential diagnosis in regions endemic to arboviruses. Given the increasing number of cases of chikungunya in developing countries and the strongly established relationship between increased morbidity and mortality in lupus in infectious diseases, a broad discussion of emerging cases is required.

Keywords: Chikungunya, systemic erythematosus lúpus, differential diagnosis, coinfection.

INTRODUÇÃO

O vírus da chikungunya é um alfavírus de cadeia positiva de RNA, envelopado, que é transmitido por meio do mosquito *Aedes* e tem como alvo células epiteliais e endoteliais humanas, fibroblastos, células dentríticas, células B, macrófagos e células musculares.¹

Clinicamente a doença é caracterizada por febre alta, poliartralgia periférica, exantema, mialgia axial e intensa fadiga. Até 65% dos pacientes apresentam recuperação total dos sintomas em 4 semanas, contudo as dores articulares podem persistir por um período de 12 meses após a infecção em 4,1% dos pacientes e por até dois anos em 1,6% dos indivíduos acometidos. Um ano após a infecção 0,3% dos pacientes podem apresentar artrite inflamatória crônica. Os pacientes que permanecem com dores musculoesqueléticas e artrite pós infecciosa são frequentemente tratados com drogas imunossupressoras.^{1, 5, 6}

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de caráter autoimune com ampla variedade de apresentação. Frequentemente os pacientes lúpicos apresentam alterações de pele, acometimento articular, febre, adinamia, emagrecimento e hiporexia, o que dificulta o diagnóstico diferencial em regiões endêmicas para chikungunya.^{2,6}

A dupla infecção é comum nos pacientes portadores de doenças reumatológicas. Tuberculose osteoarticular, brucelose e chikungunya são as condições mais frequentes na população indiana, sendo este o país que mais tem dados disponíveis sobre tais infecções.⁶

No Brasil, nos últimos dois anos, os dados epidemiológicos da Secretaria de Vigilância em Saúde apontam para o crescimento do número de casos, tanto suspeitos quanto confirmados, (56461 e 9385 casos respectivamente). Em

relação ao sexo, as mulheres foram as mais acometidas, cerca de 65%. A maior incidência da doença é vista na segunda e terceira décadas de vida. Entre os indivíduos com a arbovirose, os idosos e crianças apresentam altas taxas de mortalidade, mas o impacto socioeconômico recai sobre os adultos jovens que concentram elevada taxa de morbidade.⁸

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de 24 anos, sexo feminino, previamente hígida, com quadro de hiporexia, febre, dor e aumento de volume em ombros, joelhos, cotovelos e punhos, com rigidez matinal maior que 30 minutos e dois meses de evolução. História de alopecia, úlceras orais de repetição e fotossensibilidade. Ao exame, apresentava marcha arrastada, postura encurvada e artrite de 3ª interfalangeana proximal direita, punhos e joelho esquerdo. Os exames complementares evidenciaram fator antinuclear (FAN) positivo (1/640) nuclear homogêneo, fator reumatoide (FR) negativo, proteína C reativa (PCR) > 6 mg/dL, auto anticorpos anti-SSa (Ro), Anti-SM, Anti-RNP e anti-DNA reagentes, C3 e C4 consumidos e sorologia para chikungunya IgM e IgG positivos. Os dados descritos acima permitiram o diagnóstico de LES e de chikungunya. A terapêutica instituída foi hidroxiquinona 400mg uma vez ao dia e prednisona 15mg pela manhã. Dois meses após, paciente compareceu sem artrites e sem novas queixas.

DISCUSSÃO

A etiologia do LES permanece desconhecida, mas é provavelmente multifatorial.²¹ Diversos estudos sugerem o papel da interação de fatores genéticos, hormonais e

ambientais no desenvolvimento das anormalidades imunológicas que caracterizam a patogênese do LES. As infecções podem intensificar respostas imunes indesejáveis. Os vírus por exemplo, podem estimular células específicas do sistema imune. Pacientes com LES apresentam frequentemente altos títulos de anticorpos antivírus Epstein-Barr, possuem carga viral circulante deste vírus aumentada e produzem anticorpos antirretrovírus. Infecções por micobactérias e tripanosoma podem induzir a formação de anticorpos anti-DNA ou mesmo sintomas lúpus- símile, e infecções bacterianas podem induzir a ativação do LES.^{1,6}

No LES a ativação do sistema imunológico é deflagrada pela presença de autoantígenos resultantes da perda da auto-tolerância e defeitos na apoptose. Esse processo gera maior resposta funcional dos tipos Th1, Th2 e Th17 e redução funcional dos linfócitos reguladores T (Treg) devido à liberação de mediadores inibitórios como o fator de crescimento β (TGF β) e a interleucina (IL)10.^{9,10}

Moléculas proteicas de baixo peso molecular, as citocinas, participam da cascata inflamatória. Elas são fundamentais na diferenciação, maturação e ativação de várias células do sistema imunológico. Podem exercer papel inflamatório e/ou anti-inflamatório. Anormalidades na função e liberação dessas moléculas têm sido identificadas em pacientes com LES.^{10,11}

Estudos em indivíduos com LES identificaram níveis séricos elevados de IL-6, tanto em crianças quanto em adultos. Pacientes adultos com doença ativa apresentaram níveis séricos de IL6 elevados e se correlacionaram com atividade da doença e com presença de autoanticorpos anti-DNA nativo. Esta associada também à nefrite lúpica e nestes pacientes evidenciam-se também elevados níveis urinários desta citocina. A IL-6 é produzida primariamente por macrófagos e em menor quantidade por outros tipos celulares. É capaz de ativar macrófagos e linfócitos B, estimular a secreção de imunoglobulinas e autoanticorpos e está envolvida na diferenciação de linfócitos T para resposta Th17.^{12,13}

Os linfócitos Th17 produzem várias citocinas como a IL17 e IL18, quimiocinas e metaloproteinases. Por estar envolvida na diferenciação de linfócitos T e B e por estimular a produção de autoanticorpos, *Nalandian* e colaboradores sugeriram que a IL17 poderia participar da patogênese do LES, estando relacionada com a atividade da doença e o acometimento renal.^{14,15}

Em relação à imunopatologia da febre do chikungunya, identificou-se que mediadores pró- inflamatórios como a IL-6, a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), o interferon alfa (IFN α) e o interferon gama (IFN γ) estavam elevados durante a fase aguda da infecção viral. Caracterização adicional mostrou que IL-6 e MCP-1 têm sido associados com alta carga viral, enquanto IL-6 e interleucina 1 β foram relatados como marcadores de gravidade na doença. Além disso, a IL-6 e o fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos foram encontrados associados à artralgia persistente.⁹

Diante do exposto, pode-se inferir que em ambas as doenças, chikungunya e LES, tem-se aumento dos níveis e atividade da IL-6, estando tal citocina pró-inflamatória, relacionada a gravidade e prognóstico reservado, tanto no quadro infeccioso quanto no reumatológico.¹⁵

Estudo retrospectivo realizado de janeiro a agosto de 2014 no hospital universitário de Martinica acompanhou

15 pacientes que tinham a dupla infecção chikungunya-LES, sob os aspectos clínicos, imunológicos e laboratoriais. Esses pacientes antes da infecção tinham um índice de atividade da doença (SLEDAI) médio de 2.1 e após a infecção, o valor foi de 4.1.³

A infecção pelo chikungunya pode modificar a atividade do LES. Apesar da literatura não estabelecer relação entre aumento dos títulos de anti-DNA com a infecção pelo vírus da chikungunya, tal hipótese deve ser considerada já que outros agentes infecciosos comprovadamente levam a essa alteração. Outro aspecto a ser considerado é que chikungunya cursa tanto com sintomas articulares e sistêmicos similares aos do LES quanto com mediadores inflamatórios semelhantes na cascata imunológica, o que poderia simular uma crise da doença e gerar confusões no acompanhamento clínico de pacientes sabidamente lúpicos.^{5,6,7}

CONCLUSÃO

A febre chikungunya é um fenômeno mundialmente recente e são escassos dados na literatura. Devido à importância já mencionada das infecções no aumento da morbimortalidade do LES e da maior possibilidade de persistência dos sintomas articulares muitas vezes debilitantes quando os dois quadros coexistem, deve-se estimular a investigação na área.^{1,2,5}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HANDA, R. Rheumatology in India – quo vadis? *Nature Reviews Rheumatology* v.11, 183-188p. March 2015.
2. DELIGNY, C. Lupus érythémateux disséminé et chikungunya : interactions au cours de l'épidémie de 2014 en Martinique 72^o. congrès de la Société nationale française de médecine interne, Tours, 10–12 décembre 2015 / *La Revue de médecine interne* 36S, A36–A99, 2015.
3. POLOMAT, K. Le lupus systémique est un facteur de risque d'infection à chikungunya grave : analyse de 15 cas aux Antilles françaises 70^o. Congrès de la Société nationale française de médecine interne, Paris (La Villette), 10–12 décembre 2014 / *La Revue de médecine interne* 35S, A96–A200, 2014.
4. CLAVEL, C. Description des cas de chikungunya hospitalisés à Saint-Martin (Antilles françaises) depuis octobre 2013, *Médecine et maladies infectieuses* 44 , 96-98p 2014.
5. BETANCU, F. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Triggered by Fulminant Chikungunya Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus Arthritis & Rheumatology V. 68 (4), 1044p, April 2016.
6. IMBODEN, J. B.; HELLMANN, D. B.; STONE, J. H. *CURRENT reumatologia: diagnóstico e tratamento*. 3. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. 644p. (Lange).
7. MAEK-A-NANTAWAT, W. & SILACHAMROON, U., Presence of Autoimmune Antibody in Chikungunya Infection, *Case Reports in Medicine*, 1-4p., 2009.
8. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - BR (SINAN-BR). Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

9. TENG TS, KAM YW, LEE B, HAPUARACHCHI HC, WIMALA A, NG LC et al. A Systematic Meta-analysis of Immune Signatures in Patients With Acute Chikungunya Virus Infection. *The Journal of infectious diseases*. 2015; 211(12):1925-35.
10. SU DL, LU ZM, SHEN MN, LI X, SUN LY. Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. *J Biomed Biotechnol*. 2012.
11. ADRIAN T, GREGOR E, LEAL J. Citocinas y lupus eritematoso sistêmico. *Gac Med Caracas*. 2009;117(3):15.
12. HEINLEN LD, MCCLAIN MT, MERRILL J, AKBARALI YW, EDGERTON CC, HARLEY JB, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2344-51.
13. YU SL, KUAN WP, WONG CK, LI EK TAM LS. Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules, and pattern-recognition receptors in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2012.
14. SU DL, LU ZM, SHEN MN, LI X, SUN LY. Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. *J Biomed Biotechnol*. 2012, 347-49p.
15. DAVIS LS, HUTCHESON J, MOHAN C. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31(10):781-9.