

Febre Chikungunya como gatilho para o Lúpus Eritematoso Sistêmico: relato de caso

Chikungunya fever as a trigger for Systemic Lupus Erythematosus: case report

DOI:10.34119/bjhrv6n3-061

Recebimento dos originais: 04/04/2023

Aceitação para publicação: 03/05/2023

Maria Eduarda Santos Cedraz

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju –SE

E-mail: dudasantoscedraz@gmail.com

Alejandra Debbo

Mestra em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju –SE

E-mail: aledebbo@hotmail.com

Denison Santos Silva

Mestre em Gestão e Inovação Tecnológica em Saúde pela Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju –SE

E-mail: denisansil@hotmail.com

Ana Carolina Oliveira Santos Gonçalves

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju –SE

E-mail: anacarolinaosg@gmail.com

Yvna Santos Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju –SE

E-mail: yvna.lima@souunit.com.br

Flávia Dantas Santos do Couto

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju –SE

E-mail: flaviadantascouto@gmail.com

Renata Carvalho Almeida

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju –SE

E-mail: realmeiida321@gmail.com

Vitória Liz de Souza Correia

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju –SE

E-mail: vitoriali@hotmail.com

RESUMO

A geração de doenças autoimunes possui etiologia multifatorial, com aspectos genéticos e ambientais. Assim, os vírus possuem uma forte relação com o desencadeamento de alterações imunológicas que possam causar esta desordem. O presente estudo descreve o quadro de um paciente que evoluiu com lúpus eritematoso sistêmico (LES) após arbovirose por febre chikungunya. Na literatura foram encontrados diversos estudos sobre as manifestações reumatológicas causadas pelo chikungunya vírus (CHIKV) e, embora não esteja totalmente claro, a geração do processo autoimune. Paciente do sexo masculino, 34 anos, Aracaju – SE, previamente hígido, antecedentes pessoais de febre chikungunya, apresentou quadro de fadiga, perda de peso, poliartrite simétrica de grandes e pequenas articulações com rigidez matinal, fenômeno de Raynaud e dor torácica (com início após o quadro viral). Na investigação ambulatorial foram solicitados VSH, PCR, hemograma, fator antinúcleo (FAN), anti-SSA (RO), anti-LA e demais marcadores, com resultado positivo para LES. Nesse contexto, a associação do vírus desencadeando o lúpus já é evidenciada, a exemplo do vírus Epstein Barr, no qual estudos mostram o agente como causa das anormalidades imunes. Assim, acredita-se que a infecção pelo CHIKV pode ter sido um gatilho para o desenvolvimento do LES.

Palavras-chave: Febre Chikungunya, Lúpus Eritematoso Sistêmico, autoimunidade.

ABSTRACT

The generation of autoimmune diseases has a multifactorial etiology, with genetic and environmental aspects. Thus, viruses have a strong relationship with triggering immunological alterations that may cause this disorder. The present study describes the condition of a patient who developed systemic lupus erythematosus (SLE) after arboviruses due to chikungunya fever. In the literature, several studies were found on the rheumatological manifestations caused by the chikungunya virus (CHIKV) and, although it is not entirely clear, the generation of the autoimmune process. Male patient, 34 years old, Aracaju - SE, previously healthy, personal history of chikungunya fever, presented with fatigue, weight loss, symmetrical polyarthrititis of large and small joints with morning stiffness, Raynaud's phenomenon and chest pain (with onset after the viral frame). In the outpatient investigation, ESV, CRP, blood count, antinuclear factor (ANA), anti-SSA (RO), anti-LA and other markers were requested, with a positive result for SLE. In this context, the association of the virus triggering lupus is already evident, such as the Epstein Barr virus, in which studies show the agent as the cause of immune abnormalities. Thus, it is believed that CHIKV infection may have been a trigger for the development of SLE.

Keywords: Chikungunya fever, Systemic Lupus Erythematosus, autoimmunity.

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, de caráter autoimune, mais prevalente em mulheres jovens, que compromete múltiplos órgãos e sistemas. A agressão imunológica desencadeadora da inflamação generalizada é baseada, inicialmente, em uma desordem imunológica por autoanticorpos e imunocomplexos, podendo preceder as manifestações clínicas. (HARRISON, 2014)

Embora não tenha uma etiologia totalmente estabelecida, há uma correlação de fatores genéticos, hormonais e ambientais, como os vírus. Sua progressão é caracterizada por períodos de atividade da doença e remissão, evidenciando um quadro clínico heterogêneo, de gravidade relativa, variando de quadros leves até o óbito. (CARVALHO, M.A.P. et. al., 2019)

Sobre a fisiopatogenia da doença, de acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia, as anormalidades imunológicas são decorrentes da perda do mecanismo de autotolerância, o que resulta em desequilíbrio da homeostase celular, com a produção autoanticorpos de forma anormal.

Tais mecanismos ocorrem devido a respostas imunológicas baseadas em ativação da imunidade inata e adaptativa, desregulação na resposta das células T, células B autorreativas e defeitos da sinalização, tolerância e expressão de diversos fatores que corroboram para esse processo. Dentre eles destacam-se a produção desenfreada de citocinas, como IL6, IL17 e IL18, que estão diretamente relacionadas com a atividade da doença. (CARVALHO, M.A.P. et. al., 2019)

Nesse contexto, a patogenia da febre chikungunya assemelha-se com o comportamento imunológico do LES, uma vez que apresenta altos títulos de IL6, macrófagos e resposta imune exacerbada. (REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017). Tal desregulação do mecanismo de controle do processo inflamatório evoluem com dano celular e tecidual direto, intensificando respostas indesejáveis com a estimulação de células específicas do sistema imune. Assim, a infecção pelo CHIKV pode ser um possível gatilho para a autotolerância e desenvolvimento de doenças autoimunes, como o LES. (FUENTES-SILVA, F, et. al., 2017).

Ademais, a febre chikungunya cursa com manifestações reumatológicas, comprometendo as articulações e diversos sistemas similares ao LES, como poliartralgia, febre e fadiga. Logo, é necessário diferenciar tais diagnósticos ou até mesmo o duplo diagnóstico, mas também é importante correlacionar a possível associação do CHIKV no papel etiológico da doença.

Nesse contexto, objetiva-se descrever o caso de um paciente adulto acometido por febre Chikungunya há 3 meses, que cursou com sintomas sugestivos de lúpus eritematoso sistêmico,

além de apresentar exames laboratoriais positivos para a doença, concluindo-se o diagnóstico da mesma. O presente estudo se caracteriza como observacional descritivo do tipo relato de caso.

2 RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 34 anos, acompanhando em sua evolução clínica no ano de 2020, previamente hígido, com antecedentes de febre chikungunya (FC) há 3 meses, confirmada por sorologia para chikungunya vírus (CHIKV). Apresentava quadro persistente de fadiga, perda de peso, poliartrite simétrica de grandes e pequenas articulações com rigidez matinal, fenômeno de Raynaud e dor torácica. Refere que os sintomas começaram após o quadro viral. Sem antecedentes familiares de doença reumatológica.

Foram solicitados exames laboratoriais e, dentre eles, fator antinúcleo (FAN) e autoanticorpos, com a suspeita de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Desse modo, o paciente apresentou alguns resultados condizentes com a suspeita clínica, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR) em títulos elevados, fator antinúcleo (FAN), anti-SSA (Ro) e anti-LA positivos. Além disso, prescreveu-se a realização de ecocardiograma, radiografia de tórax e radiografia de mãos. Iniciou-se prednisona 10 mg/dia.

Ao retorno, o paciente apresentava melhora dos sintomas e os exames laboratoriais evidenciaram anemia normocítica normocrômica, leucopenia com linfopenia, VHS e PCR aumentadas e hipergamaglobulinemia. Ademais, apresentou FAN padrão nuclear pontilhado grosso (1/380), anti-SSA (Ro) e anti-LA reagentes em títulos elevados.

Em relação aos exames de imagem, o ecocardiograma com derrame pericárdico difuso de grau discreto sem sinais ecográficos de repercussão hemodinâmica, radiografia de tórax e de mãos sem alterações.

Dessa forma, o diagnóstico de LES foi concluído e iniciou-se o tratamento com hidroxicloroquina e aumento da prednisona com dose de 0,5mg/kg/dia devido à serosite. Por fim, o paciente evoluiu com boa resposta e melhora do quadro.

3 DISCUSSÃO

Doenças autoimunes desencadeadas por uma infecção prévia, sobretudo viral, apesar de não terem um mecanismo imunológico claro, acontecem corriqueiramente e, dentre elas, o Chikungunya vírus atuando como fator ambiental. Dessa maneira, tal fato é verificado na literatura, através de referências pontuais a quadros clínicos de pacientes com antecedente patológico de Chikungunya e posterior desenvolvimento de doenças reumatológicas, como LES

e Artrite Reumatoide (AR). No entanto, não há esclarecimento comprovado da fisiopatologia para tal gatilho.

Haja em vista que a febre Chikungunya é um problema de saúde pública que engloba diversos sintomas, tais como febre, mialgia e dor articular inflamatória, na qual pode evoluir de forma crônica. Ademais, seu comportamento como gatilho para outras doenças associadas a uma desordem imunológica também é um ponto a ser evidenciado. De maneira similar, um relato de caso apresentado pela Revista da Sociedade Brasileira de Reumatologia, aborda sobre uma paciente do sexo feminino, 44 anos, com história prévia de Febre Chikungunya há 7 meses, confirmada por sorologia (ELISA), manifestou quadro de poliartrite, com caráter aditivo, simétrico, acometendo grandes e pequenas articulações, rash malar, queda de cabelo, úlceras orais, disfagia, odinofagia, lesões cutâneas dolorosas e pruriginosas ao longo do corpo e perda de peso discreta. Ela também apresentava esclerodactilia e Fenômeno de Raynaud - mãos e pés (REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico evolui com algumas alterações laboratoriais e, dentre elas, o FAN (fator antinucleário), proteinúria, C3 e C4 reduzidos, nas quais são utilizadas como diagnóstico junto com outros marcadores e quadro clínico. Sob esse viés, os exames da paciente descrita acima assemelha-se com esses achados, pois apresentou anemia hemolítica confirmada por Teste de Coombs Direto FAN 1/1280 padrão nucleolar homogêneo, anti-DNA 1/40, com proteinúria leve e complemento baixo. Dessa forma, a hipótese diagnóstica foi de LES e/ou Esclerodermia, com início da terapia adequada (prednisona, hidroxiquina, metotrexato e ácido fólico), evidenciando melhora do quadro (REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

As artrites, que estão presentes em quadros de colagenoses, também são manifestações da doença crônica provocada pela Chikungunya, ocasionando dor, rubor, edema e vermelhidão da articulação. Semelhante a isso, foi visto que em uma série de casos realizada em Porto Rico no ano de 2014, comparou-se a presença de manifestações articulares em pacientes com CHIKV. A maior parte dos indivíduos acometidos desenvolveram artrite crônica durante meses ou até mesmo anos após a infecção. Assim, a liberação aumentada de citocinas e comprometimento do sistema imune gerado pelo vírus tem correlação direta com a depleção imunológica e inflamação (MARTINEZ, I., ET AL., 2016).

Apesar da fisiopatologia da Febre Chikungunya causar LES ainda não ser totalmente esclarecida, um aumento de citocinas pós infecção podem causar uma desordem imunológica, gerando inflamação e gatilho para autoimunidade. Corrobora-se com esse fato, um estudo realizado com 75 pessoas com confirmação sorológica para o CHIKV no qual foram detectados

níveis séricos aumentados de interleucinas, sobretudo IL 17, confirmando a importante associação com a natureza inflamatória e o papel dessas citocinas na fisiopatologia de ambas as doenças. Além disso, apresentava-se o comprometimento e sintomas articulares em 100% dos casos. (DANTAS, A., ET AL., 2016).

Sob esse viés, o CHIKV ao contaminar um indivíduo ganha a corrente sanguínea, liberando mediadores inflamatórios que estimulam a produção de substâncias semelhantes com as do lúpus. Da mesma forma, uma pesquisa feita com crianças e adultos com LES, verificou-se um aumento de IL6 como marcador de atividade da doença, sendo pilar da patogênese. Além disso, níveis séricos de outras citocinas, como IL17 e IL18, quimiocinas e metaloproteinasas foram encontrados. No mesmo estudo, foi correlacionado a mesma patogenia com a do CHIKV, sendo evidenciado de modo similar as mesmas interleucinas. Desse modo, conclui-se que a mimetização e semelhanças da agressão imunológica em ambas as patologias (REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS, 2017).

É sabido que as doenças autoimunes possuem diversos fatores de risco para serem geradas, variando desde o componente genético até mesmo ambiental, como o vírus. Um mesmo fator pode ser gatilho para mais de uma doença, sendo necessário um acompanhamento clínico da evolução individual de cada paciente para melhor elucidação e diagnóstico. Comparando-se a tal fato, na Venezuela, um estudo observou que as infecções virais pelo CHIKV podem desencadear doenças reumáticas autoimunes. Elucidou-se que a maioria dos pacientes infectados evoluiu com surto de poliartrite, com sintomas inflamatórios articulares subagudos e crônicos. Assim, 168 indivíduos foram analisados e, dentre eles, 40 foram diagnosticados com doença reumatológica, como LES, AR e Espondiloartrite. (FUENTES-SILA, Y., ET. AL., 2017).

Por fim, o diagnóstico do LES é complexo, sendo importante uma avaliação tanto de componentes laboratoriais, como também clínicos. Os critérios abrangem desde componentes mucocutâneos, hematológicos, constitucionais, renais até provas imunológicas e anticorpos relacionados à doença, como anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti-dsDNA e anti-Sm. Igualmente, em um relato de caso sobre uma mulher de 31 anos com sorologia positiva para FC, observou-se progressão com manifestações clínicas sugestivas de LES (anemia, plaquetopenia, eritema maculopapular difuso, eritema malar, alopecia e úlceras orais). Nos exames laboratoriais, notou-se FAN positivo, anticardiolipina IgG e anti-DNA positivos, redução de complemento e aumento de provas de atividade inflamatória. Sendo assim, foi confirmado o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico exposto a possível participação do

vírus CHIKV como fator ambiental para o desenvolvimento de doenças autoimunes potencialmente graves (ANTELLO, N. R., ET AL., 2017).

Portanto, defende-se a relação da Febre Chikungunya como gatilho para a manifestação do Lúpus Eritematoso Sistêmico, uma vez que há um aumento na expressão de mediadores pró-inflamatórios, tais como proteína quimiotática de monócitos 1 e fator inibitório da migração de macrófagos, além de TNF-alfa e IFN-gama, sendo esses os fatores de estresse imunológico que podem levar a autoimunidade. Por fim, em pacientes com manifestações clínicas sugestivas de LES é importante a investigação laboratorial para auxílio diagnóstico, sobretudo se tiver uma infecção viral prévia, como por exemplo o vírus chikungunya.

4 CONCLUSÃO

O desenvolvimento de Lúpus Eritematoso Sistêmico após infecção pelo VCHIK é evidenciado, já que apresentam semelhantes alterações imunológicas, podendo ser possível fator desencadeante dessa doença autoimune. O paciente do caso clínico apresentou manifestações clínicas e diagnóstico confirmado de LES em contraste com os antecedentes patológicos de FC há 3 meses, confirmado por sorologia. Ademais, os sintomas reumatológicos apresentados durante a infecção mimetizam mais ainda as doenças reumáticas, devido a deflagração de citocinas, podendo gerar uma desordem autoimune.

Portanto, serão necessários outros casos como o acima exposto, com outros sinais e sintomas, para enriquecer a relação causa efeito da virose com a doença autoimune. Apesar do mecanismo fisiopatológico não ser bem estabelecido e confirmado, faz correlação com as semelhanças e torna-se necessário mais estudos sobre o tema, haja visto escassez na literatura sobre esse assunto.

REFERÊNCIAS

1. SOUZA, Alice de. **Vírus da febre chikungunya pode ser gatilho para doenças reumatológicas.** 2016. Disponível em: <https://www.diariodepernambuco.com.br/noticia/vidaurbana/2016/02/pesquisa-da-upe-e-huoc-estuda-elo-entre-chikungunya-e-doencas-reumatol.html>.
2. GUIMARÃES, Maria Fernanda Brandao de Resende *et al.* **Diagnóstico simultâneo de lúpus eritematoso sistêmico e chikungunya.** Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, v. 28, n. 1948, 3 jan. 2018.
3. VALADARES, L.D.A. *et al.* **FEBRE CHIKUNGUNYA COMO GATILHO DE DOENÇA AUTO IMUNE: RELATO DE CASO.** Revista Brasileira de Reumatologia, Volume 57, Supplement 1, 2017, Page S55.
4. ANTELO, Nayara Ramos *et al.* **Lúpus eritematoso sistêmico grave após infecção pelo vírus Chikungunya.** 14º Congresso Brasileiro de Clínica Médica, Belo Horizonte, out. 2017.
5. E. Javelle , A. Ribera , I. Degasne , BA Gaüzère , C. Marimoutou , F. Simon. **Tratamento específico de doenças reumáticas pós-chikungunya: um estudo retrospectivo de 159 casos na Ilha da Reunião de 2006 a 2012.** PLoS Negl Trop Dis. , 9 (2015) , p. e0003603
6. MARQUES, Claudia Diniz Lopes *et al.* **Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 – Diagnóstico e situações especiais.** Revista Brasileira de Reumatologia, Volume 57, Supplement 2, 2017, Pages 421-437.
7. FUENTES-SILVA, Yurilis *et al.* **Rheumatic Conditions Appearing De Novo after Infection with Chikungunya Virus in Venezuelan Patients.** *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/rheumatic-conditions-appearing-de-novo-after-infection-with-chikungunya-virus-in-venezuelan-patients/>.
8. MARTINEZ, Idali *et al.* **Profile of Macrophage-Derived Cytokines and Chemokines of Patients with Chikungunya-Induced Chronic Arthralgia/Arthritis.** *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/profile-of-macrophage-derived-cytokines-and-chemokines-of-patients-with-chikungunya-induced-chronic-arthralgiaarthritis/>.
9. KUDAEVA, Fatima *et al.* **Viral Exposures As a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: Summarizing the Evidence.** *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/viral-exposures-as-a-risk-factor-for-rheumatoid-arthritis-summarizing-the-evidence/>.
10. DANTAS, Andrea *et al.* **Patients with Chikungunya Fever Have Increased Serum Levels of Proinflammatory Cytokines.** *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/patients-with-chikungunya-fever-have-increased-serum-levels-of-proinflammatory-cytokines/>.
11. CARVALHO, Marco Antonio P. *et al.* **Reumatologia : diagnóstico e tratamento.** 5.ed. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2019. 832 p; 28 cm.
12. Chikungunya : manejo clínico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 65 p.: il.