



Relato de Caso/Case Report

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica pós-tratamento com interferon peguilado alfa 2b em um paciente co-infectado HIV/HCV: relato de caso

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with pegylated interferon alpha 2b in a patient with HIV/HCV coinfection: case report

Bil Randerson Bassetti¹, Eduardo Sturzeneker Trés¹, Jovana Gobbi Marchesi Ciríaco² e Lauro Ferreira Silva Pinto Neto³

RESUMO

A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica possui forte associação com a infecção pelo HIV e HCV. Uma rara associação entre PDIC e o tratamento da hepatite C com interferon peguilado alfa foi descrita recentemente. Nós descrevemos o primeiro caso de polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica em um paciente branco, sexo masculino infectado por HIV e HCV associado a interferon peguilado alfa 2b. O paciente recuperou-se completamente após o uso de imunoglobulina hiperimune endovenosa. Infectologistas e hepatologistas devem estar atentos à esta rara e grave associação, que exige imediata descontinuação da droga e tratamento precoce.

Palavras-chaves: Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica. Coinfecção HIV/HCV. Interferon peguilado alfa. Polineuropatia.

ABSTRACT

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy has a strong association with HIV and HCV infection. A rare association between chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and hepatitis C treatment with pegylated interferon alpha was described recently. We described the first case of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with pegylated interferon alpha 2b in a white man infected with HIV and HCV. The patient recovered completely with the use of intravenous hyperimmune immunoglobulin. Infectologists and hepatologists should be alert regarding this rare and serious association, which requires immediately drug discontinuation and early treatment.

Key-words: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. HIV/HCV coinfection. Pegylated interferon alpha. Polyneuropathy.

1. Curso de Medicina, Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES. 2. Departamento de Clínica Médica, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES. 3. Departamento de Clínica Médica, Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Endereço para correspondência: Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto: Rua Chapot Presvot 100/1701, Praia do Canto, 29055-410 Vitória, ES.

Tel: 55 27 3345-2123

e-mail: lauro.neto@emescam.br

Recebido para publicação em 26/06/2009

Aceito em 13/01/2010

INTRODUÇÃO

A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) é uma síndrome de origem inflamatória, potencialmente tratável quando diagnosticada corretamente. Sua prevalência varia de 1 a 7,7 casos por 100.000 adultos. A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica associa-se muitas vezes com doenças virais, como vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus da hepatite C (HCV)¹. Muito recentemente, não apenas o agente viral, mas também o tratamento com imunomoduladores, como o interferon peguilado alfa (INF α), tem sido correlacionado com surgimento de PDIC^{2,3}. Este relato de caso refere-se a um paciente imunodeprimido com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e HCV que evoluiu com PDIC secundária ao uso de INF α 2b, com excelente resposta à terapia com imunoglobulina humana hiperimune (IHH).

RELATO DO CASO

Um paciente, de 52 anos de idade, sexo masculino, ex-usuário de drogas inalatórias, ex-etilista, com SIDA em tratamento regular com zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e nevirapina (NVP) desde 2001, foi encaminhado ao serviço de infectologia da Santa Casa de Misericórdia, em Vitória (ES), referência estadual em hepatites. Apresentava contagem de linfócitos T CD4+ em 500 cel/mm³ e carga viral indetectável (< 50 cópias/mm³), com sorologia positiva para hepatite C (anti-HCV). Nesta época, o diagnóstico foi confirmado com PCR qualitativo, tendo sido identificado o genótipo 3a e carga viral de 3.377.750 cópias. Os exames laboratoriais mostravam elevação de aminotransferases: AST = 171u/L (VR \leq 37u/L) e ALT = 194u/L (VR \leq 65u/L). Foi indicada biópsia hepática, com resultado A3 F4, segundo a classificação de METAVIR⁴. Em razão do programado tratamento da hepatite C, optou-se por substituir a NVP por lopinavir/ritonavir (LPV/R) e o AZT por estavudina (d4T), para evitar possíveis interações com a ribavirina, e pelo potencial hepatotóxico da nevirapina. Não havendo sinais clínicos de hepatopatia crônica descompensada, foi iniciado tratamento com interferon peguilado alfa 2b (PegIntron[®]) associado à ribavirina por 48 semanas, com negatificação do PCR qualitativo ao final do tratamento.

Na 44ª semana de tratamento com interferon peguilado alfa 2b (INFa2b), o paciente iniciou com fraqueza progressiva e ascendente em membros inferiores, além de parestesias frequentes, sendo a estavudina substituída pelo tenofovir, de imediato, sem melhora do quadro. O paciente foi internado para investigação na 46ª semana de tratamento antiviral. O interferon peguilado foi suspenso na 47ª semana. Ao exame neurológico, foi identificada tetraparesia com força grau 3 (VR = 0 a 5) proximal em mãos, grau 4 (VR = 0 a 5) distal; força grau 3 (VR = 0 a 5) proximal e 2 (VR = 0 a 5) distal em membros inferiores, arreflexia em membros inferiores, e reflexos normais em membros superiores. Havia, ainda, hipoestesia superficial e profunda em bota e luva. Ataxia mista (sensitiva-cerebelar), sendo o componente sensitivo identificado pela prova de Romberg positiva, marcha talonante e pseudoatetose em membros superiores, além de hipoestesia profunda nos quatro membros. O componente cerebelar era discreto e identificado como alargamento da base durante a marcha.

Na investigação complementar, apresentou eletroneuromiografia (ENMG) mostrando polineuropatia sensitivo-motora grave com sinais de denervação axonal recente. O exame do liquor não mostrou alterações, com proteínas de 24,7mg/dL (VR = 14 a 45). Devido à ataxia cerebelar, foi realizada ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio, evidenciando atrofia cerebral difusa, mais pronunciada em cerebelo. Diante dos achados clínicos e dos exames complementares, tomou-se como principal hipótese diagnóstica a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica. Submetido à pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia, por 5 dias, em 3 ciclos mensais, com melhora parcial insignificante. Optou-se, então, por tratamento com imunoglobulina humana hiperimune, 0,4g/kg/dia por 5 dias, resultando em regressão importante dos sintomas já após 15 dias, e com manutenção posterior da resposta clínica. O exame neurológico de controle mostrou discreto alargamento da base e hipoestesia superficial em bota, sem outras alterações. Dois meses após tratamento com IHH, o paciente não apresentava mais qualquer sequela do quadro neurológico periférico. O paciente não logrou resposta virológica sustentada ao tratamento da hepatite C com PCR qualitativo positivo, 6 meses após o final do tratamento.

DISCUSSÃO

O INFa peguilado associado à ribavirina constitui o tratamento padrão da hepatite C crônica⁵. Seu uso está relacionado a efeitos colaterais freqüentes, como fadiga, mialgia, cefaléia, náuseas, anorexia, dores articulares, labilidade emocional, depressão e hipotireoidismo¹. A PDIC associada ao tratamento com INFa é um evento raro. Entretanto, algumas neuropatias autonômicas, sensitivas e, mais recentemente, a PDIC tem sido atribuídas ao uso dessa droga. Tem sido especulado que sua ação imunomoduladora sobre linfócitos T, B e, principalmente, sobre células dendríticas, e destas sobre os nervos periféricos, seja a principal causa da desmielinização. Uma possibilidade é que a apoptose induzida pela citocina nas células produtoras de mielina resulte na inibição da remielinização do sistema nervoso³. Sabe-se também que o interferon alfa aumenta produção de auto anticorpos, regula a transcrição de genes associados com antígenos de MHC classe 1 e dispara resposta mediada por citocinas pró inflamatórias e que ativa fenômenos auto imunes em pessoas pré dispostas. O sistema imune pode atacar o tecido nervoso próprio, reconhecendo um epítipo molecular semelhante a um antígeno estranho, resultando em desmielinização inflamatória⁶.

O primeiro caso de associação de PDIC com uso de interferon alfa convencional, desenvolvido após 4 meses de tratamento, foi descrito por Marzo cols⁷, em 1998. Hirotani cols² relataram um caso semelhante de PDIC, também após 16 semanas de tratamento da hepatite C com INFa mais ribavirina, em um paciente monoinfetado pelo HCV. Outro caso semelhante foi descrito por Khiani cols³, também em um paciente monoinfetado pelo HCV, o qual desenvolveu a PDIC na 15ª semana de terapia com interferon peguilado α 2a e ribavirina, tendo ainda como particularidade a interrupção da terapia antiviral na 13ª para tratamento de uma pneumonia bacteriana, desenvolvendo PDIC duas semanas após sua reintrodução. O primeiro caso foi tratado com prednisona 60mg/dia e melhora com poucas sequelas. Nos dois últimos casos, foi obtida boa resposta ao uso de IHH.

Ao nosso conhecimento, este é o quinto caso relatado e o primeiro em um paciente co-infetado com HIV e HCV, com uso de interferon peguilado alfa2b.

A relação de PDIC com infecções virais, dentre elas o HIV e HCV, está bem estabelecida¹. Apesar do paciente em questão ser co-infetado HIV/HCV, ambas as cargas virais estavam negativas durante o aparecimento dos sintomas, não havendo uma correlação temporal entre infecção e doença neurológica.

Outro fator que poderia estar relacionado ao desenvolvimento da neuropatia periférica é o uso de estavudina (d4T) no tratamento da SIDA⁸. No entanto, a neuropatia periférica comumente associada à estavudina não é a descrita no presente caso e mesmo após a suspensão do medicamento, continuou a ocorrer piora da clínica da neuropatia, tornando menos provável sua associação com o quadro. De qualquer forma, não há como descartar o fato de a estavudina ter contribuído de algum modo para o aparecimento deste quadro.

Um fato interessante que chama atenção neste caso é a ataxia, com sinais de atrofia cerebelar na RNM, prováveis sequelas do uso crônico de álcool⁹, assim como da infecção crônica pelo HIV⁸.

A importante correlação temporal da sintomatologia com o uso de INFa permite supor que a polineuropatia foi provavelmente secundária ao uso da droga. Apesar de ser uma reação adversa pouco comum, outros casos na literatura vem demonstrando essa associação^{2,3,7,10}, e o fato de a estavudina poder ter concorrido para este quadro representa mais um alerta aos médicos que tratam pacientes co-infetados HIV/HCV, para as possíveis toxicidades concomitantes das medicações usadas.

O uso da corticoterapia como opção terapêutica da PDIC é descrita nos principais consensos internacionais¹, sendo que sua utilização aqui buscou um melhor custo-benefício. Como houve apenas regressão parcial da neuropatia, foi indicado uso da IHH na dose semelhante à utilizada por outros autores^{6,8}, de 0,4g/kg por 5 dias, com melhora sustentada dos sintomas.

Em conclusão, devemos ressaltar a importância dessa nova associação entre PDIC e INFa que ainda necessita de melhor esclarecimento sobre sua patogênese. É de extrema importância que infectologistas e hepatologistas estejam atentos a esta rara complicação, que exige imediata descontinuação do interferon, pela sua rápida evolução. E, ainda, chamar a atenção para utilização precoce da IHH, pois mesmo que descrito como opção de tratamento, o glicocorticóide não foi capaz de reverter a progressão da PDIC.

REFERÊNCIAS

1. Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung H. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *New Engl J Med* 2005; 352:1343-1356.
2. Hirotsani M, Nakano H, Ura S, Yoshida K, Niino M, Yabe I, Sasaki H. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy after Treatment with Interferon-alfa. *Int Med* 2009; 48:373-375.
3. Khiani V, Kelly T, Shibli A, Jensen D, Mohanty SR. Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy associated with pegylated interferon alfa 2a therapy for chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14:318-321.
4. Bedosa P, Poynard F. The METAVIR cooperative study group. An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 24:289-293, 1996.
5. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49:1335-1374.
6. Stübgen JP. Interferon alpha and neuromuscular disorders. *J Neuroimmunol* 2009; 207:3-17.
7. Marzo ME, Tintoré M, Fabregues O, Mantalbán X, Codina A. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy during treatment with interferon-alfa. *J Neurol, Neurosurg, Psych* 1998; 65:604.
8. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos infectados pelo HIV 2008; 7:94.
9. Charness ME. Overview of the chronic neurologic complications of alcohol. Up To Date on line 17.1, 2009.
10. Meriggioli MN, Rowin J. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. *Muscle & Nerve* 2000; 23:433-435.