

Asociación entre Enfermedades Inmunológicas y sus Manifestaciones Clínicas Semejantes

Alexandre de Matos Soeiro, Maria Carolina Feres de Almeida, Tarso Augusto Duenhas Accorsi, Guilherme Sobreira Spina, Carlos Vicente Serrano Jr., Flávio Tarasoutchi

Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)¹; Liga de Combate à Febre Reumática², São Paulo, SP, Brasil

Se trata de un caso de una paciente de 30 años del sexo femenino, con prótesis biológica valvular mitral en razón de estenosis mitral sintomática y antecedentes de infarto agudo de miocardio, episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, alucinaciones visuales, eventos tromboembólicos cerebrales, presentando en el momento corea y carditis aguda. Fueron diagnosticados en la paciente fiebre reumática en actividad, lupus eritematoso sistémico y síndrome del anticuerpo antifosfolípido. La combinación de tres diagnósticos infrecuentes en un mismo paciente vuelve este caso único, modificando el tratamiento y su pronóstico.

Introducción

La prevalencia de enfermedades autoinmunes viene aumentando en las últimas décadas, especialmente en razón del mayor conocimiento médico referente al asunto y al desarrollo de métodos diagnósticos específicos. Con eso, tales afecciones obtuvieron una magnitud extremadamente relevante, una vez que el diagnóstico precoz y correcto es capaz de reducir morbilidad y mortalidad en gran parte de los pacientes¹. Sin embargo, poco se conoce sobre la asociación entre diferentes enfermedades autoinmunes. Es descripta la suposición de que un mismo mecanismo inmunológico sería responsable por manifestaciones clínicas distintas, aunque sin comprobación fisiopatológica del fenómeno, en especial por causa de la rareza de los casos¹.

Caso clínico

Se trata de paciente de 30 años, del sexo femenino, parda, natural y procedente de la ciudad de São Paulo, con dificultad para hablar y movimientos involuntarios en dedos, manos, boca y lengua hacía 18 meses. Refería disnea a moderados esfuerzos (clase funcional II de la New York Heart Association

Palabras clave

Estenosis de la Válvula Mitral, Enfermedades del Sistema Inmune, Fiebre Reumática, Lupus Eritematoso Sistémico, Miocarditis.

Correspondencia: Alexandre de Matos Soeiro •

Rua Maranhão, 680 / 81 - Santa Paula - 09530-440 – São Caetano do Sul, SP - Brasil

E-mail: alexandre.soeiro@bol.com.br

Artículo recibido el 08/12/10; revisado recibido el 18/12/10; aceptado el 15/04/11.

[NYHA]). Relataba cirugía de reemplazo de válvula mitral por prótesis biológica por estenosis mitral sintomática hacía 18 meses. Tabaquista (tres atados-año), con antecedente de cuatro gestaciones con partos normales sin interurrencias (última hacía seis años).

En 2005 la paciente presentó cuadro de angina al reposo permaneciendo internada por 14 días en unidad de terapia intensiva, recibiendo alta hospitalaria con diagnóstico de infarto agudo de miocardio y estenosis de válvula mitral. En la ocasión, comenzó a presentar disnea a moderados esfuerzos, con tres episodios de exacerbación, siendo en 2008 indicada cirugía cardíaca de reemplazo valvular mitral por prótesis biológica. Se realizó cámara gamma de perfusión miocárdica preoperatoria que mostraba hipocaptación persistente en pared anterior de Ventrículo Izquierdo (VI). La cirugía transcurrió sin complicaciones y el ecocardiograma transtorácico postoperatorio mostraba atrio izquierdo (AI) de 45 mm de diámetro, VI de 68 x 56 mm asociado a hipocinesia difusa moderada (fracción de eyección [FE] de 44%) y prótesis biológica mitral sin alteraciones estructurales con reflujo mínimo. Recibió alta en el quinto día de internación en uso de AAS, carvedilol, digoxina, captopril, aldactone y furosemida.

Aun en 2008, inició cuadro de cefalea acompañada de parestesia en miembro superior izquierdo y movimientos involuntarios en manos, boca, lengua y dedos. Enseguida, presentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas y episodios de alucinación visual, *delirium* y intensa labilidad emocional. El cuadro neurológico duró cerca de treinta días, permaneciendo apenas los movimientos involuntarios hasta el presente momento. Utilizaba ciclobenzaprina, aunque sin mejora.

Al examen físico, se encontraba en regular estado general, taquicárdica (frecuencia cardíaca=130 latidos por minuto), presión arterial de 120x70 mmHg, *ictus* visible y palpable en el quinto espacio intercostal sobre la línea hemiclavicular izquierda, presencia de ruidos rítmicos con hiperfonesis de B1 y frote pericárdico audible en mesosístole y proto y telediástole y estertores finos crepitantes en ambas bases pulmonares. Mantenía movimientos involuntarios en extremidades. En ese momento, fue realizado el diagnóstico de fiebre reumática en actividad en razón de la presencia de corea y carditis aguda.

El electrocardiograma mostraba ritmo sinusal con PR de 0,28s y bloqueo de rama derecha con área inactiva ántero septal. Radiografía de tórax presenta doble contorno en atrio izquierdo y abombamiento de arco pulmonar. Fue solicitado ecocardiograma transtorácico que mostró AI de 48mm, FE de

VI de 32% con hipocinesia difusa, prótesis biológica mitral sin alteraciones estructurales y discreto derrame pericárdico. Fue realizada resonancia magnética cardíaca que mostró hipocinesia difusa y acinesia con realce tardío subepicárdico en pared anterior medio-apical de VI (Figura 1). Exámenes de laboratorio mostraron 76 mil plaquetas/mm³, velocidad de hemosedimentación de 20 mm, proteína C-reactiva de 1,37 mg/L y TTPA (R) de 1,42 (sugestivo de presencia de inhibidor). Cámara gamma miocárdica con galio realizada por sospecha de miocarditis aguda resultó positiva para proceso inflamatorio en actividad (Figura 2). Debido al cuadro de corea, resonancia magnética de cráneo mostraba múltiples áreas en hemisferios cerebrales y cerebelo, sugestivas de embolia previa. Fue colocada la hipótesis de enfermedad reumatológica y los exámenes mostraron ASLO de 786 UI/mL, factor antinúcleo positivo > 1/320 (homogéneo), anti-SM positivo, anticuerpo anticardiolipina IgM positivo (14 UI) y IgG negativo y anticoagulante lúpico negativo. Esos hallazgos permitieron simultáneamente el diagnóstico de fiebre reumática en actividad, lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome del anticuerpo antifosfolípido (SAAF). Por el cuadro de miocarditis y pericarditis agudas fueron introducidas corticoterapia con prednisona 1 mg/kg/día y penicilina benzatina cada 15 días. Por causa de la manifestación clínica de insuficiencia cardíaca la paciente recibió carvedilol, enalapril y furosemida. Además de eso, la paciente comenzó a utilizar varfarina por diagnóstico de SAAF con presencia de eventos tromboembólicos previos. Para el cuadro de corea recibió haloperidol.

Después de seis meses, la paciente refería disnea a los grandes esfuerzos (clase funcional I de la NYHA), y desaparición completa de los síntomas neurológicos al iniciar el uso de haloperidol. Al examen físico, no presentaba más frote pericárdico y el electrocardiograma presentaba intervalo PR de 0,20s.

Discusión

El diagnóstico de fiebre reumática fue establecido por los criterios de Jones de la American Heart Association. La presencia de corea confirma aisladamente el diagnóstico². Además de eso, la paciente aun presentó carditis aguda, lesión valvular y ensanchamiento de PR (altamente sugestivo de miocarditis).

La carditis reumática en 15% de los casos puede presentarse con miocarditis aguda asociada a disfunción de VI, como en el caso descrito². La presencia de miocarditis aguda puede ser confirmada por cámara gamma miocárdica con galio, aun cuando no sea evidenciado en la resonancia magnética². Pericarditis, caracterizada por la presencia de frote y derrame pericárdico, no difiere en relación a otras etiologías². Cabe resaltar que el uso de penicilina benzatina como profilaxia para nuevos brotes de fiebre reumática debería haber sido mantenido aun después de la cirugía de reemplazo valvular, lo que podría evitar la nueva agudización en forma de pancarditis y corea.

La corea asociada a fiebre reumática (Sydenham) es descrita en pacientes entre 8 y 12 años de edad, y con

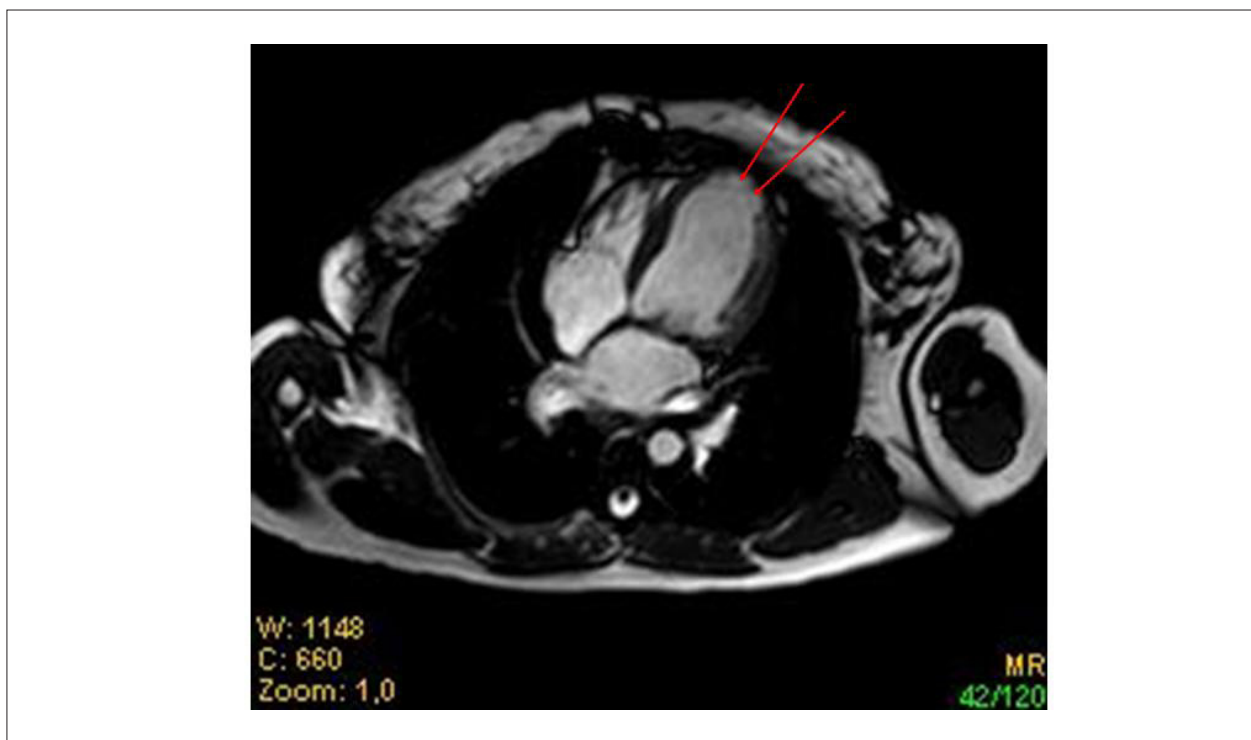


Figura 1 – Resonancia magnética cardíaca en corte horizontal mostrando área de realce tardío subepicárdico en pared anterior medio-apical y segmento ántero-septal de la porción media de ventrículo izquierdo (flechas rojas).

Caso Clínico

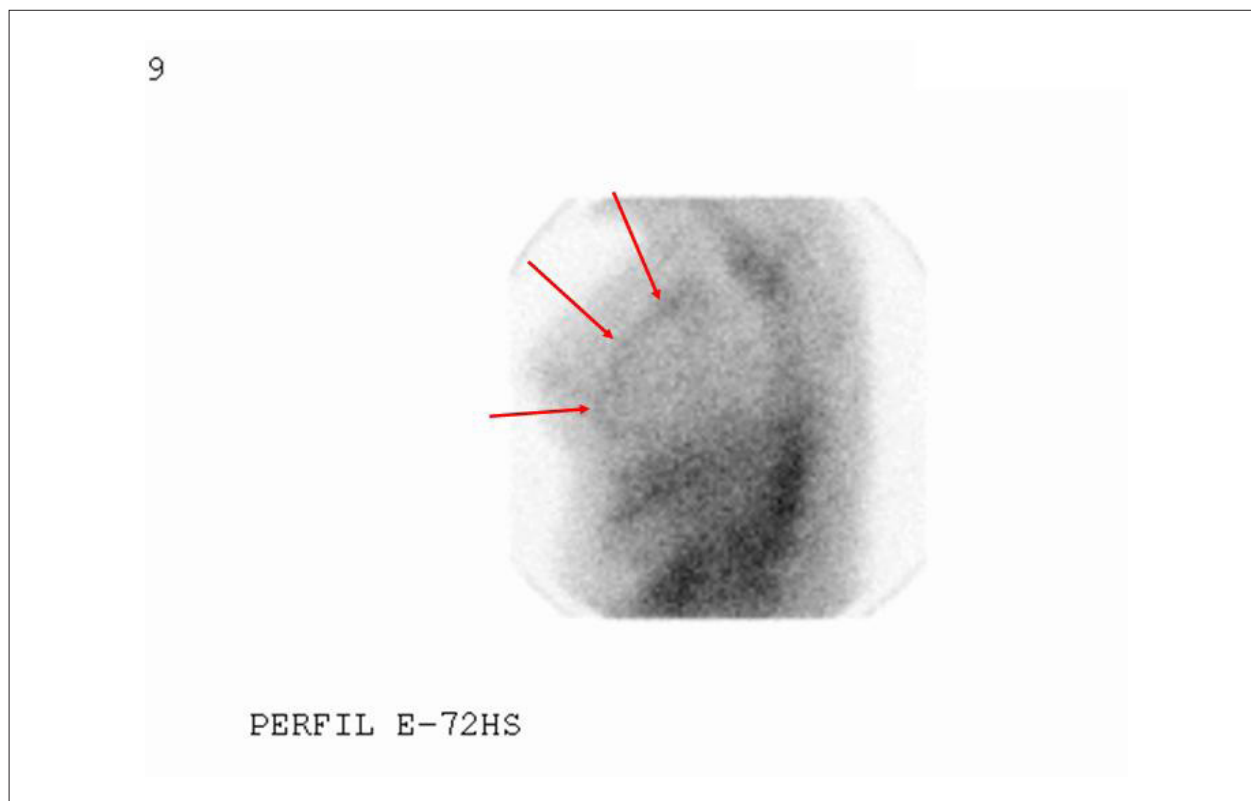


Figura 2 – Cámara gamma miocárdica con galio en perfil mostrando área de captación miocárdica demarcando la silueta cardíaca (flechas rojas).

duración de 3 a 4 meses³. A pesar de infrecuente, la ocurrencia en adultos y de forma más duradera es posible³. Recurrencias de corea en adultos pueden surgir especialmente en mujeres durante la gestación o asociado al uso de anticonceptivos orales.

El diagnóstico de LES fue realizado basado en los criterios del American College of Rheumatology de 1997 por la presencia de serositis (derrame pericárdico), anti-SM positivo, factor antinúcleo positivo, plaquetopenia y manifestación neurológica presente (crisis convulsiva y alucinaciones)⁴.

Hay la presencia de alguna forma de enfermedad cardíaca en 30% a 89% de los pacientes con LES, probablemente por causa del depósito de inmunocomplejos y activación del complemento⁴. La agresión por la enfermedad puede ocurrir como pericarditis (20% a 30% de los casos), miocarditis (10%), endocarditis de Libman-Sacks, y coronariopatía, debiendo ser rápidamente reconocida para establecimiento de inmunosupresión junto a la terapéutica cardiológica específica. Tanto la miocarditis aguda como la pericarditis no difieren clínicamente de otras etiologías⁴. Además de eso, la endocarditis de Libman-Sacks puede llevar a una forma degenerativa, aunque es raramente necesaria la corrección quirúrgica valvular⁴.

Corea lúpica es infrecuente, siendo observada en 2% de los casos de LES³. Así como en la fiebre reumática, ocurre en niños de alrededor de 11 años, especialmente en el sexo femenino, pudiendo ser indistinguible de la corea de Sydenham^{3,5}.

Por último, caracterizamos la presencia de SAAF en razón de la presencia de anticuerpo anticardiolipina positivo asociado a eventos trombóticos previos y plaquetopenia^{4,6,7}.

La presencia de infarto agudo de miocardio previo es evidente en razón de la descripción de área hipocaptante persistente en cámara gamma miocárdica y de las imágenes de realce tardío obtenidas en la resonancia magnética cardíaca. Cuadros como ese pueden estar presentes en 4% a 20% de los pacientes con SAAF⁶. Además de eso, SAAF puede presentarse con vegetaciones o espesamiento valvular mitral en hasta 33% de los pacientes, siendo la mayoría asintomático y raramente presentando degeneración valvular^{6,7}.

Diferentes estudios relatan SAAF como causa primaria de corea^{3,5,8}. Se trata de manifestación rara y ocurre especialmente en el sexo femenino. Un estudio de cohorte prospectivo en pacientes con SAAF y corea mostró que en la mayoría de los casos la sintomatología fue bilateral, envolviendo en especial extremidades y cabeza, de forma discreta a moderada. La media de edad fue de 44 años, lo que difiere de los casos de LES y fiebre reumática. Además de eso, la duración del episodio varió de 1 a 84 meses (media de 14 meses). De todos los marcadores inmunológicos, el que parece estar más asociado es la presencia de anticuerpo anticardiolipina IgM positivo⁸.

Según lo observado, en algunos casos podemos diagnosticar más de una enfermedad autoinmune concomitante en un

mismo individuo. Esa situación puede ser interpretada como dos o más enfermedades raras presentes o como una misma enfermedad presentando manifestaciones pertenecientes a otra enfermedad. Se cree que mecanismos inmunológicos semejantes entre diferentes enfermedades autoinmunes podrían cruzarse, y en determinado individuo proporcionar manifestaciones semejantes¹. Pacientes con fiebre reumática pueden en hasta 24% de los casos presentar anticuerpos β 2 glicoproteína-1 característicos de SAAF y, de manera inversa, cerca de 14% de los pacientes con SAAF presentan proteína antistreptocócica M positiva, anticuerpo ese típico de fiebre reumática^{1,9}. Se sugiere que la infección estreptocócica puede ser un deflagrador de la producción de anticuerpos anticardiolipina, lo que ayudaría a aclarar la relación entre SAAF, LES y fiebre reumática^{9,10}. Además de eso, la activación endotelial presente en la lesión valvular del LES es semejante a la de la fiebre reumática, una vez más sugiriendo la presencia de un mismo mecanismo inmunológico envuelto⁹. En cualquiera de las tres enfermedades relatadas en la paciente se sabe que pueden estar envueltos tanto mecanismos inmunológicos de respuesta humoral como celular, muchas veces con una misma manifestación envolviendo un equilibrio entre los diferentes mecanismos. Específicamente en relación a la interligación entre las enfermedades, no se sabe cual sería el principal mecanismo envuelto, siendo supuesta nuevamente la presencia de ambos, sin embargo debiendo aun ser blanco de investigaciones⁹.

Referencias

1. Blank M, Krause I, Magrini L, Spina G, Kalil J, Jacobsen S, et al. Overlapping humoral autoimmunity links rheumatic fever and the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):833-41.
2. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2005;366(9480):155-68.
3. Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. *Pract Neurol*. 2007;7(6):360-73.
4. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-6.
5. Avcin T, Benseller SM, Tyrrell PN, Cucnik S, Silverman ED. A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;59(2):206-13.
6. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010;340:c2541.
7. Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: Systemic Disorders in heart disease. *Heart*. 2008;94(8):1089-101.
8. Orzechowski NM, Wolanskyj AP, Ahlskog E, Kumar N, Moder KG. Antiphospholipid antibody-associated chorea. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2165-70.
9. Blank M, Aron-Maor A, Shoenfeld Y. From rheumatic fever to Libman-Sacks endocarditis: is there any possible pathogenetic link? *Lupus*. 2005;14(9):697-701.
10. Dzhuzenova BS, Nasonov EL, Kovalev Vlu, Lopaeva OV, Speranskiĭ AI, Nasonova VA. [Cardiolipin antibodies in acute rheumatic fever]. *Klin Med (Mosk)*. 1992;70(2):66-71.

En países latinoamericanos como el Brasil, en que la prevalencia de fiebre reumática es importante, la posibilidad de ocurrencia de múltiples afecciones inmunológicas en un mismo paciente es mayor, debiendo siempre ser investigada⁹.

Conclusión

La combinación de tres diagnósticos infrecuentes en un mismo paciente vuleve este caso único, reforzando la ocurrencia de mecanismos inmunológicos semejantes. El paciente que desarrolla fiebre reumática posee un substrato genético e inmunológico que predispone a la ocurrencia de otras enfermedades autoinmunes. De esa forma, en pacientes reumáticos debemos estar atentos al surgimiento de otras enfermedades inmunológicas, las cuales también pueden tener importantes manifestaciones cardíacas.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.