

## Associação entre Doenças Imunológicas e suas Manifestações Clínicas Semelhantes

*Association between Immunological Diseases and their Similar Clinical Manifestations*

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)<sup>1</sup>; Liga de Combate à Febre Reumática<sup>2</sup>, São Paulo, SP, Brasil

Trata-se de um caso de uma paciente de 30 anos do sexo feminino, com prótese biológica valvar mitral em razão de estenose mitral sintomática e antecedentes de infarto agudo do miocárdio, episódios de convulsões tônico-clônicas generalizadas, alucinações visuais, eventos tromboembólicos cerebrais, apresentando no momento coreia e cardite aguda. Foram diagnosticados na paciente febre reumática em atividade, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome do anticorpo antifosfolípido. A combinação de três diagnósticos incomuns em um mesmo paciente torna esse caso único, modificando o tratamento e seu prognóstico.

*We report on a 30-year-old female patient, with biological mitral valve prosthesis due to symptomatic mitral stenosis and a history of acute myocardial infarction and generalized tonic-clonic seizure episodes, visual hallucinations, cerebral thromboembolic events and, at present, chorea and acute carditis. The patient was diagnosed with active rheumatic fever (RF), systemic lupus erythematosus (SLE) and Antiphospholipid syndrome (APS). The combination of three unusual diagnoses in the same patient makes this a unique case, modifying patient treatment and prognosis.*

### Introdução

A prevalência de doenças autoimunes vem aumentando nas últimas décadas, especialmente em razão do maior conhecimento médico referente ao assunto e ao desenvolvimento de métodos diagnósticos específicos. Com isso, tais afecções obtiveram uma magnitude extremamente relevante, uma vez que o diagnóstico precoce e correto é capaz de reduzir morbidade e mortalidade em grande parte dos pacientes<sup>1</sup>. Porém, pouco se conhece sobre a associação entre diferentes doenças autoimunes. É descrita a suposição de que um mesmo mecanismo imunológico seria responsável por manifestações clínicas distintas, porém sem comprovação fisiopatológica do fenômeno, em especial por causa da raridade dos casos<sup>1</sup>.

### Relato do Caso

Trata-se de paciente de 30 anos, do sexo feminino, parda, natural e procedente da cidade de São Paulo, com dificuldade para falar e movimentos involuntários em dedos, mãos, boca

e língua há 18 meses. Referia dispnéia a moderados esforços (Classe funcional II da New York Heart Association [NYHA]). Relatava cirurgia de troca de valva mitral por prótese biológica por estenose mitral sintomática há 18 meses. Tabagista (três maços-ano), com antecedente de quatro gestações com partos normais sem intercorrências (última há seis anos).

Em 2005 a paciente apresentou quadro de angina ao repouso permanecendo internada por 14 dias em unidade de terapia intensiva, recebendo alta hospitalar com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio e estenose de valva mitral. Na ocasião, passou a apresentar dispnéia a moderados esforços, com três episódios de exacerbação, sendo em 2008 indicada cirurgia cardíaca de troca valvar mitral por prótese biológica. Realizou cintilografia de perfusão miocárdica pré-operatória que mostrava hipocaptação persistente em parede anterior de Ventrículo Esquerdo (VE). A cirurgia decorreu sem complicações e o ecocardiograma transtorácico pós-operatório mostrava átrio esquerdo (AE) de 45 mm de diâmetro, VE de 68 x 56 mm associado à hipocinesia difusa moderada (fração de ejeção [FE] de 44%) e prótese biológica mitral sem alterações estruturais com refluxo mínimo. Recebeu alta no quinto dia de internação em uso de AAS, carvedilol, digoxina, captopril, aldactone e furosemda.

Ainda em 2008, iniciou quadro de cefaleia acompanhada de parestesia em membro superior esquerdo e movimentos involuntários em mãos, boca, língua e dedos. Em seguida, apresentou convulsões tônico-clônicas generalizadas e episódios de alucinação visual, *delirium* e intensa labilidade emocional. O quadro neurológico durou cerca de trinta dias, permanecendo apenas os movimentos involuntários até o presente momento. Utilizava ciclobenzaprina, porém sem melhora.

### Palavras-chave

Estenose da valva mitral, doenças do sistema imune, febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico, miocardite.

Correspondência: 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

Artigo recebido em 08/12/10; revisado recebido em 18/12/10; aceito em 15/04/11.

Ao exame físico, encontrava-se em regular estado geral, taquicárdica (frequência cardíaca=130 batimentos por minuto), pressão arterial de 120x70 mmHg, *ictus* visível e palpável no quinto espaço intercostal sobre a linha hemiclavicular esquerda, presença de bulhas rítmicas com hiperfones de B1 e atrito pericárdico audível em mesossístole e proto e telediástole e estertores finos crepitantes em ambas as bases pulmonares. Mantinha movimentos involuntários em extremidades. Nesse momento, foi realizado o diagnóstico de febre reumática em atividade em razão da presença de coreia e cardite aguda.

O eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal com PR de 0,28s e bloqueio de ramo direito com área inativa ântero-septal. Radiografia de tórax apresenta duplo contorno em átrio esquerdo e abaulamento de arco pulmonar. Foi solicitado ecocardiograma transtorácico que mostrou AE de 48mm, FE de VE de 32% com hipocinesia difusa, prótese biológica mitral sem alterações estruturais e discreto derrame pericárdico. Foi realizada ressonância magnética cardíaca que mostrou hipocinesia difusa e acinesia com realce tardio subepicárdico em parede anterior médio-apical de VE (figura 1). Exames laboratoriais mostraram 76 mil plaquetas/mm<sup>3</sup>, velocidade de hemossedimentação de 20 mm, proteína C-reativa de 1,37 mg/L e TTPA (R) de 1,42 (sugestivo de presença de inibidor). Cintilografia miocárdica com gálio realizada por suspeita de miocardite aguda resultou positiva para processo inflamatório em atividade (figura 2). Por causa do quadro de coreia, solicitada ressonância magnética de crânio mostrava múltiplas áreas em hemisférios cerebrais e cerebelo, sugestivas

de embolia prévia. Foi levantada a hipótese de doença reumatológica e os exames mostraram ASLO de 786 UI/mL, fator antinúcleo positivo > 1/320 (homogêneo), anti-SM positivo, anticorpo anticardiolipina IgM positivo (14 UI) e IgG negativo e anticoagulante lúpico negativo. Esses achados permitiram simultaneamente o diagnóstico de febre reumática em atividade, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome do anticorpo antifosfolípídeo (SAAF). Pelo quadro de miocardite e pericardite agudas foram introduzidas corticoterapia com prednisona 1 mg/kg/dia e penicilina benzatina a cada 15 dias. Por causa da manifestação clínica de insuficiência cardíaca a paciente recebeu carvedilol, enalapril e furosemida. Além disso, a paciente passou a utilizar varfarina por diagnóstico de SAAF com presença de eventos tromboembólicos prévios. Para o quadro de coreia recebeu haloperidol.

Após seis meses, a paciente referia dispnéia aos grandes esforços (classe funcional I da NYHA), e desaparecimento completo dos sintomas neurológicos ao iniciar o uso de haloperidol. Ao exame físico, não apresentava mais atrito pericárdico e o eletrocardiograma apresentava intervalo PR de 0,20s.

## Discussão

O diagnóstico de febre reumática foi estabelecido pelos critérios de Jones da *American Heart Association*. A presença de coreia confere isoladamente o diagnóstico<sup>2</sup>. Além disso, a paciente ainda apresentou cardite aguda, lesão valvar e alargamento de PR (altamente sugestivo de miocardite).



Fig. 1 – Ressonância magnética cardíaca em corte horizontal mostrando área de realce tardio subepicárdico em parede anterior médio-apical e segmento ântero-septal da porção média de ventrículo esquerdo (setas vermelhas).

## Relato de Caso

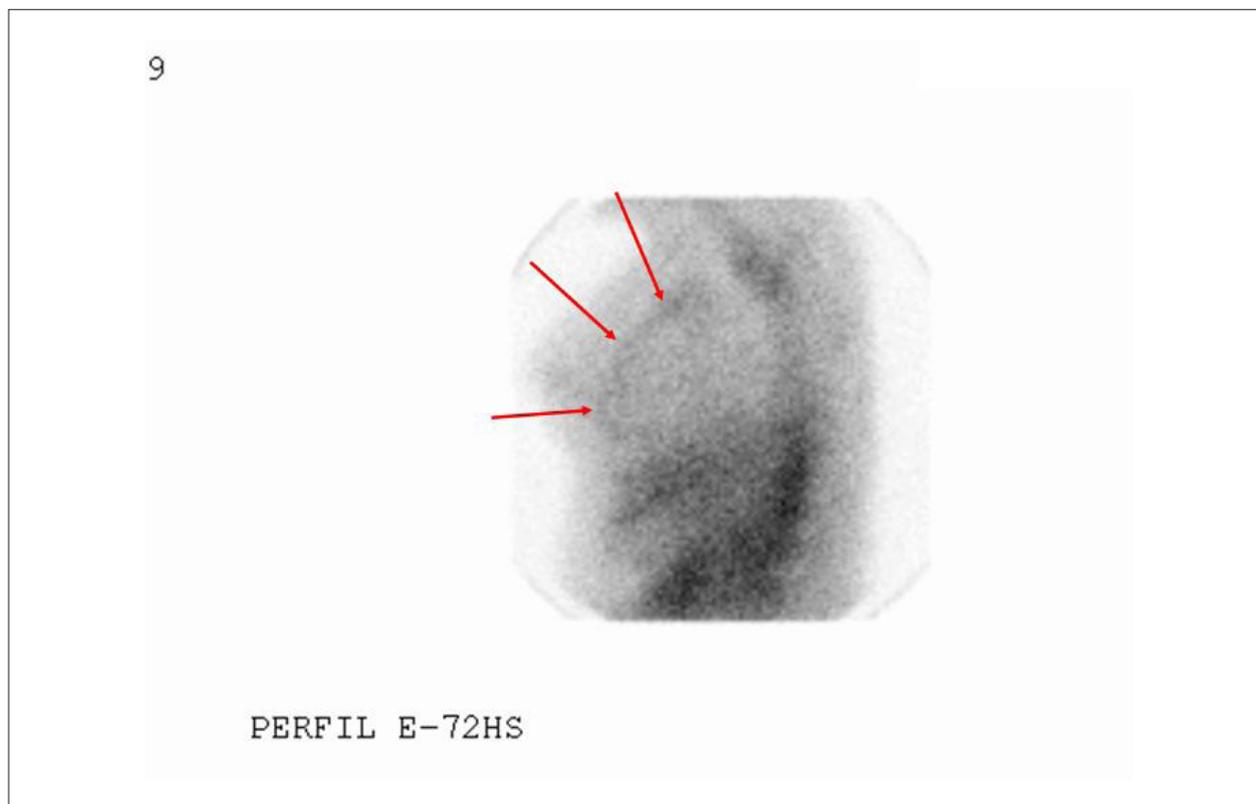


Fig. 2 – Cintilografia miocárdica com gálio em perfil mostrando área de captação miocárdica demarcando a silhueta cardíaca (setas vermelhas).

A cardite reumática em 15% dos casos pode apresentar-se com miocardite aguda associada a disfunção de VE, como no caso descrito<sup>2</sup>. A presença de miocardite aguda pode ser confirmada por cintilografia miocárdica com gálio, mesmo quando não evidenciado na ressonância magnética<sup>2</sup>. Pericardite, caracterizada pela presença de atrito e derrame pericárdico, não difere em relação a outras etiologias<sup>2</sup>. Cabe ressaltar que o uso de penicilina benzatina como profilaxia para novos surtos de febre reumática deveria ter sido mantido mesmo após a cirurgia de troca valvar, o que poderia evitar a nova agudização em forma de pancardite e coreia.

Já coreia associada a febre reumática (Sydenham) é descrita em pacientes entre 8 e 12 anos de idade, e com duração de 3 a 4 meses<sup>3</sup>. Apesar de incomum, a ocorrência em adultos e de forma mais duradoura é possível<sup>3</sup>. Recorrências de coreia em adultos podem surgir especialmente em mulheres durante a gestação ou associado ao uso de anticoncepcionais orais.

O diagnóstico de LES foi realizado baseado nos critérios do *American College of Rheumatology* de 1997 pela presença de serosite (derrame pericárdico), anti-SM positivo, fator antinúcleo positivo, plaquetopenia e manifestação neurológica presente (crise convulsiva e alucinações)<sup>4</sup>.

Há a presença de alguma forma de doença cardíaca em 30% a 89% dos pacientes com LES, provavelmente por causa da deposição de imunocomplexos e ativação do complemento<sup>4</sup>. A agressão pela doença pode ocorrer como pericardite (20% a 30% dos casos), miocardite (10%),

endocardite de Libman-Sacks, e coronariopatia, devendo ser rapidamente reconhecida para estabelecimento de imunossupressão junto à terapêutica cardiológica específica. Tanto a miocardite aguda quanto a pericardite indiferem clinicamente de outras etiologias<sup>4</sup>. Além disso, a endocardite de Libman-Sacks pode levar a uma forma degenerativa, porém raramente sendo necessária a correção cirúrgica valvar<sup>4</sup>.

Coreia lúpica é incomum, sendo observada em 2% dos casos de LES<sup>3</sup>. Assim como na febre reumática, ocorre em crianças em torno de 11 anos, especialmente no sexo feminino, podendo ser indistinguível da coreia de Sydenham<sup>3,5</sup>.

Por último, caracterizamos a presença de SAAF em razão da presença de anticorpo anticardiolipina positivo associado a eventos tromboticos prévios e plaquetopenia<sup>4,6,7</sup>.

A presença de infarto agudo de miocárdio prévio é evidente em razão da descrição de área hipocaptante persistente em cintilografia miocárdica e das imagens de realce tardio obtidas na ressonância magnética cardíaca. Quadros como esse podem estar presentes em 4% a 20% dos pacientes com SAAF<sup>6</sup>. Além disso, SAAF pode apresentar-se com vegetações ou espessamento valvar mitral em até 33% dos pacientes, sendo a maioria assintomático e raramente apresentando degeneração valvar<sup>6,7</sup>.

Diferentes estudos relatam SAAF como causa primária de coreia<sup>3,5,8</sup>. Trata-se de manifestação rara e ocorre especialmente no sexo feminino. Um estudo de coorte prospectivo em pacientes com SAAF e coreia mostrou que na

maioria dos casos a sintomatologia foi bilateral, envolvendo em especial extremidades e cabeça, de forma discreta à moderada. A média de idade foi de 44 anos, o que difere dos casos de LES e febre reumática. Além disso, a duração do episódio variou de 1 a 84 meses (média de 14 meses). De todos os marcadores imunológicos, o que parece estar mais associado é a presença de anticorpo anticardiolipina IgM positivo<sup>8</sup>.

Conforme observado, em alguns casos podemos diagnosticar mais de uma doença autoimune concomitante em um mesmo indivíduo. Essa situação pode ser interpretada como duas ou mais doenças raras presentes ou como uma mesma doença apresentando manifestações pertencentes a outra doença. Acredita-se que mecanismos imunológicos semelhantes entre diferentes doenças autoimunes poderiam se cruzar, e em determinado indivíduo proporcionar manifestações semelhantes<sup>1</sup>. Pacientes com febre reumática podem em até 24% dos casos apresentar anticorpos  $\beta$ 2 glicoproteína-1 característicos de SAAF e, de maneira inversa, cerca de 14% dos pacientes com SAAF apresentam proteína antistreptocócica M positiva, anticorpo esse típico de febre reumática<sup>1,9</sup>. Sugere-se que a infecção estreptocócica pode ser um deflagrador da produção de anticorpos anticardiolipina, o que ajudaria a esclarecer a relação entre SAAF, LES e febre reumática<sup>9,10</sup>. Além disso, a ativação endotelial presente na lesão valvar do LES é semelhante à da febre reumática, mais uma vez sugerindo a presença de um mesmo mecanismo imunológico envolvido<sup>9</sup>. Em qualquer uma das três doenças relatadas na paciente sabe-se que podem estar envolvidos tanto mecanismos imunológicos de resposta humoral quanto celular, muitas vezes com uma mesma manifestação envolvendo um equilíbrio entre os diferentes mecanismos. Especificamente em relação à interligação entre as doenças,

não se sabe qual seria o principal mecanismo envolvido, sendo suposta novamente a presença de ambos, porém devendo ainda ser alvo de pesquisas<sup>9</sup>.

Em países latino-americanos como o Brasil, em que a prevalência de febre reumática é importante, a chance de ocorrência de múltiplas afecções imunológicas em um mesmo paciente é maior, devendo sempre ser investigada<sup>9</sup>.

## Conclusão

A combinação de três diagnósticos incomuns em um mesmo paciente torna esse caso único, reforçando a ocorrência de mecanismos imunológicos semelhantes. O paciente que desenvolve febre reumática possui um substrato genético e imunológico que predispõe à ocorrência de outras doenças autoimunes. Dessa forma, em pacientes reumáticos devemos ficar atentos ao surgimento de outras doenças imunológicas, as quais também podem ter importantes manifestações cardíacas.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

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.