

Peripheral neuropathy associated to cryoglobulinemia in patient with hepatitis C. Case report and literature review*

Neuropatia periférica associada à crioglobulinemia em paciente com hepatite C. Relato de caso e revisão da literatura

Anamada Barros Carvalho¹, João Batista Santos Garcia², Igor de Sousa Furtado³

* Recebido da Universidade Federal do Maranhão. São Luís, MA.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hepatitis C is an infectious disease affecting approximately 170 million people worldwide. In addition to the liver disease, the virus causes extra-liver manifestations, such as peripheral neuropathy and essential mixed cryoglobulinemia. This study aimed at presenting a case of a patient with hepatitis C virus who developed cryoglobulinemia associated to peripheral neuropathy.

CASE REPORT: Male patient, 62 years old, with hepatitis C subtype 1 diagnosed more than 10 years ago, with possible contamination after right knee surgical procedure. He presented initially “shock”-type pain episodes followed by hands and feet continuous paresthesia in boot-glove pattern, associated to Raynaud phenomenon and lower limbs petechiae. He evolved along the years with motor deficit in left fibular nerve leading to foot-drop. Plasma cryoglobulines test was positive. Pain became continuous, severe, symmetric, located in the distal third and lateral face of lower limbs. When the evaluation of the multidisciplinary pain and rehabilitation team was asked, tramadol (50 mg) every 6 hours and gabapentin (900 mg/day) were prescribed in association to pulse therapy with total resolution of pain in some weeks. Orthosis and daily rehabilitation were needed for several months.

CONCLUSION: As early as possible, multimodal treatment with different classes of drugs associated to adequate rehabilitation is directly associated to a better prognosis for this type of neuropathy.

Keywords: Cryoglobulinemia, Hepatitis C, Neuropathic pain, Rehabilitation.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hepatite C é uma doença infecciosa que afeta cerca de 170 milhões de pessoas no mundo. Além da doença hepática, o vírus causa manifestações extra-hepáticas como a neuropatia periférica e a crioglobulinemia mista essencial. O objetivo deste estudo foi apresentar o caso de um portador do vírus da hepatite C que desenvolveu no curso da doença um quadro de crioglobulinemia associado à neuropatia periférica.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 62 anos, portador de hepatite C subtipo 1b, diagnosticada há mais de 10 anos, com provável contágio após procedimento cirúrgico em joelho direito. Apresentou inicialmente episódios de dor tipo “choque” acompanhado de parestesias em mãos e pés com padrão bota-luva, contínua, associado à fenômeno de Raynaud e petéquias em membros inferiores. Evoluiu ao longo dos anos com déficit motor em nervo fibular esquerdo levando a quadro de pé caído. A pesquisa de crioglobulinas plasmáticas foi positiva. A dor se tornou contínua, intensa, simétrica, localizada no terço distal e face lateral dos membros inferiores. Quando foi solicitada avaliação pela equipe multidisciplinar de dor e reabilitação, associado à pulsoterapia foi prescrito tramadol (50 mg) a cada 6h e gabapentina (900 mg/dia) com resolução total do quadro doloroso em algumas semanas. Foram necessários o uso de órtese e reabilitação diária por vários meses.

CONCLUSÃO: O tratamento multimodal com diferentes classes de fármacos associado à reabilitação adequada realizados o mais precocemente possível está diretamente relacionado à melhor prognóstico deste tipo de neuropatia.

Descritores: Crioglobulinemia, Dor neuropática, Hepatite C, Reabilitação.

INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma doença infecciosa que afeta cerca de 170 milhões de pessoas no mundo¹. No Brasil, os mais frequentes são: 1, 2 e 3 (hepatites virais A, B e C)².

A maior manifestação clínica é a hepatite e algum grau de fibrose, acompanhados por sintomas não específicos como a fadiga. Além disso, a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) pode prejudicar a qualidade de vida mesmo na ausência de doença grave³⁻⁵. No Brasil, não se conhece com certeza a prevalência do VHC; há relatos feitos em diversas áreas que sugerem que, em média, ela esteja entre

1. Médica Fisiatra do Ambulatório de Dor Crônica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). Corresponsável pela Liga Acadêmica de Dor do Maranhão. São Luís, MA, Brasil.

2. Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Cuidados Paliativos da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Responsável pelo Ambulatório de Dor Crônica do Hospital Universitário (HU-UFMA) e pela Liga Acadêmica de Dor do Maranhão. São Luís, MA, Brasil.

3. Médico Colaborador da Liga Acadêmica de Dor do Maranhão. São Luís, MA, Brasil.

Apresentado em 04 de dezembro de 2012.

Aceito para publicação em 26 de fevereiro de 2013.

Endereço para correspondência:

Dra. Anamada Barros Carvalho

Rua dos Juritis, 10/703 – Renascença II

65075-240 São Luís, MA.

E-mail: anamadac@yahoo.com.br

1% e 2% da população em geral². Um inquérito realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia revelou que dos 1.173.406 doadores de sangue avaliados, 14.527 (1,23%) foram reativos para o anti-VHC⁶. As maiores taxas de prevalência foram observadas nos estados da região norte (2,12%). A região sul, por sua vez, mostrou baixa prevalência de positividade para o anti-VHC (0,65%). As regiões centro-oeste, nordeste e sudeste apresentaram taxas intermediárias (1,04%, 1,19% e 1,43%, respectivamente).

Em associação às doenças hepáticas, existem importantes manifestações extra-hepáticas da infecção pelo VHC. Dentre elas pode-se citar a neuropatia periférica acometendo aproximadamente 40% a 75% dos pacientes infectados^{4,5,7}. Muitas dessas síndromes estão relacionadas a doenças autoimunes ou linfoproliferativas, tendo como substrato patológico a replicação do VHC dentro das células linfóides, provocando uma resposta imunológica anormal, com formação de imunocomplexos e induzindo um processo inflamatório com posterior desenvolvimento de vasculite pela ativação do sistema complemento⁸. Dentre estas manifestações, destacam-se a polineurite e vasculite secundárias à crioglobulinemia⁹.

O objetivo deste estudo foi descrever o caso de um paciente portador do VHC que desenvolveu no curso da doença um quadro de crioglobulinemia associado à neuropatia periférica.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 62 anos, branco, portador de hepatite C subtipo 1b, diagnosticada em 1998 ao realizar exames laboratoriais de rastreio para doação de sangue. Relata provável contágio após procedimento cirúrgico em joelho direito ("cirurgia espiritual" - Dr Fritz). Em acompanhamento regular, fez uso de ribavirina diária e interferon- α (IFN) três vezes por semana obtendo diminuição progressiva da sua carga viral até abril 2000, quando o tratamento foi suspenso por não apresentar mais tolerância aos efeitos colaterais, apesar da não negatificação dos níveis da contagem de carga viral.

Em 2005, começou a apresentar episódios de dor tipo "choque" acompanhado de parestesias em mãos e pés com padrão bota-luva, contínua, associado à fenômeno de Reynaud e petéquias em membros inferiores. Nesta época, procurou auxílio médico quando foram solicitados exames laboratoriais dentre eles a pesquisa de crioglobulinas, que se revelou positiva. Foi encaminhado ao infectologista para avaliar retratamento da hepatite C, porém o mesmo julgou desnecessária tal conduta.

No ano de 2006, devido a piora do quadro de dor predominantemente nos membros inferiores (MMII), realizou Doppler colorido das veias dos MMII, que não revelou alterações importantes e eletroneuromiografia, que evidenciou um padrão neurogênico residual decorrente de polineuropatia axonal assimétrica, sensitivo-motora, predominantemente sensitiva. Neste mesmo ano, apresentou episódio de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), permanecendo internado neste período para avaliação. Durante sua internação, evoluiu com dor tipo pontada em região plantar bilateral, intermitente, moderada, que piorava quando colocava os pés no chão e melhorava com o repouso. Foi realizado ciclo de pulsoterapia com ciclofosfamida com remissão do quadro, recebendo alta sem sequelas.

No ano seguinte, novamente apresentou piora da dor em MMII com parestesias contínuas e de forte intensidade. Foi solicitada biópsia do nervo sural que revelou: infiltrados inflamatórios perivascularres; artérias ocluídas e neoformações de arteríolas do epineuro; perda de fibras mielínicas de grande e pequeno calibre não homogênea dentro dos fascículos; poucas imagens de degeneração axonal e ausência de imagem de regeneração, confirmando o diagnóstico de vasculite do sistema nervoso periférico (SNP) associado à hepatite C. Na ocasião, foi prescrito novamente ciclofosfamida em forma de pulsoterapia, porém o tratamento não foi realizado de imediato. Reiniciou o tratamento para hepatite C com IFN peguilado e ribavirina, obtendo negatificação dos títulos do VHC-RNA após seis meses de tratamento.

Um ano depois evoluiu com artralgia, púrpura palpável de MMII, déficit motor em nervo fibular esquerdo levando a quadro de pé caído, parestesias em pé direito e mãos, além de comprometimento laboratorial da função renal e fator reumatoide positivo. Iniciou pulsoterapia com ciclofosfamida e metilprednisolona (Solu-Medrol[®]) e realizou nova eletroneuromiografia evidenciando: mononeurites múltiplas com predomínio mielínico e envolvimento axonal secundário, comprometendo nervos peroneiros comuns mais acentuadamente à esquerda e nervo sural à direita. Melhorou parcialmente com o tratamento.

Após um ano e quatro meses, deu entrada no pronto socorro com história de dor torácica a direita com piora progressiva além de febre há aproximadamente uma semana. Na ocasião relatou história de internação na semana anterior devido mialgia e febre. Após realização da angiogramia (Angio-TC) de tórax foi observada oclusão de vaso secundário em segmento inferior direito, confirmando o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP). O paciente ficou internado na unidade de terapia intensiva (UTI), onde foi realizada heparinização plena e plasmaférese com remissão do quadro e melhora da dor. Após alta da unidade, começou a apresentar perda de força muscular e anestesia em MMII, intensificando a dificuldade para deambular já existente devido ao "pé caído" à esquerda, e um quadro de dor tipo dormência, contínua, simétrica, localizada no terço distal e face lateral dos MMII. Em virtude desse quadro foi solicitada avaliação pela equipe multidisciplinar de dor e reabilitação.

Ao exame realizado à beira do leito, apresentava diminuição da força muscular grau 1 para extensão e grau 2 para flexão do pé esquerdo, grau 3 para flexão e extensão do joelho esquerdo com reflexos aquileu e patelar abolidos neste mesmo membro. O pé direito apresentava força muscular grau 2 para extensão e flexão e o joelho, grau 3 para flexão e extensão. A sensibilidade profunda estava normal, mas superficialmente apresentava hipoestesia em face médio lateral do terço distal do membro inferior direito e face medial do membro inferior esquerdo e anestesia em face lateral do membro inferior esquerdo.

Foi solicitado exame ultrassonográfico (Duplex-Scan) arterial dos MMII que mostrou oclusão da artéria tibial posterior em terço médio; estenose superior a 50% em terço proximal da artéria tibial anterior e ateromatose difusa em artéria do membro inferior direito, sem sinais de trombose aguda. No membro inferior esquerdo foram evidenciados também oclusão da artéria tibial posterior em terço médio e ateromatose difusa em artérias do membro inferior

esquerdo. O exame venoso profundo de MMII evidenciou um sistema pérvio sem sinais de trombose aguda.

Após avaliação da equipe multidisciplinar de dor e reabilitação, concluiu-se que se tratava de uma dor neuropática provavelmente secundária à lesão nervosa e vascular pela crioglobulinemia ou pela hepatite C. Associado à nova pulsoterapia foi prescrito tramadol (50 mg) a cada 6h e gabapentina (900 mg/dia) com resolução total do quadro doloroso em algumas semanas.

A equipe orientou também a realização da fisioterapia na beira do leito visando fortalecimento dos músculos tríceps sural, quadríceps e isquiotibiais, prescrição de uma órtese suropodálica, articulada, bilateral e realização do treino de marcha diário. Com a pulsoterapia, o paciente foi readquirindo força muscular em MMII, mas mantendo diminuição da força em tríceps sural. Completou o tratamento em seis meses obtendo resolução do quadro do “pé caído”. Após um mês de reabilitação diária, foi trocada a órtese suropodálica por uma tira antiequino, o que permitiu ao paciente deambular com mais liberdade e sem riscos de quedas.

Atualmente, o paciente apresenta força muscular grau 4 para inversão, eversão, flexão e extensão do pé direito e força muscular grau 3 para flexão e extensão do pé esquerdo além de força muscular grau 2 para extensão do hálux. Deambula sem o auxílio da tira antiequino e apresenta quadro doloroso intermitente de pequena intensidade associado à parestesias em MMII.

DISCUSSÃO

Um grande espectro de manifestações extra-hepáticas tem sido atribuído ao VHC. A crioglobulinemia é a manifestação extra-hepática mais comum. Em quase 100% dos portadores de crioglobulinemia essencial é detectada a positividade para o VHC e em quase a metade dos seus portadores encontra-se associação com crioglobulinemia. A alta prevalência de crioglobulinemia entre pacientes com infecção pelo VHC tem sido confirmada por vários estudos⁹⁻¹⁵.

O paciente do presente estudo era portador de VHC do genótipo¹, que é o genótipo mais frequente no Brasil e mais associado à crioglobulinemia¹⁶. Em relação aos diferentes genótipos do VHC, os tipos 1b e 2a mostram-se mais frequentemente associados à crioglobulinemia, no entanto os portadores dos tipos 1b e 3 apresentam maior envolvimento neurológico (88%) que os portadores dos tipos 2a e 2a/c¹⁶.

A maioria dos pacientes com crioglobulinemia é assintomática. Apenas 13%-30% dos pacientes são sintomáticos e sua apresentação clínica varia de vasculite leve (fenômeno de Raynaud (20%-50%), artralgia (20%), fraqueza (65%) e púrpura (10%)) para vasculite grave (neuropatia periférica) (15%-25%), glomerulonefrite membranoproliferativa (30%-50%) e vasculite sistêmica (8%)¹⁷⁻¹⁹. A razão para tal variação dos sintomas e o envolvimento do órgão não é totalmente compreendido²⁰.

O paciente apresentou-se assintomático por um período, quando iniciou um quadro de dor tipo “choque” acompanhado de parestesias em mãos e pés, contínua, associado à fenômeno de Raynaud e petéquias em MMII. Esse quadro foi compatível com as manifestações cutâneas típicas da crioglobulinemia mista essencial que são dependentes da estação do ano (estações frias)^{21,22}. A chamada

“púrpura ao frio” apresenta-se como petéquias hemorrágicas nas áreas expostas ao frio, especialmente nas mãos e nos pés, ou como grandes equimoses¹². Pode ocorrer aspecto clínico semelhante ao eritema pérvio, obrigando ao diagnóstico diferencial. Podem estar presentes urticária ao frio, fenômeno de Raynaud, ulceração cutânea, livedo racemoso, acrocianose e artralgia^{12,13}.

A incidência de alterações neurológicas em pacientes com VHC e crioglobulinemia mista pode exceder a 60%²². A neuropatia periférica manifesta-se com dor intensa e parestesia assimétrica que mais tarde pode evoluir para simétrica e, finalmente, aparece o déficit motor²⁰, tais sintomas principalmente em MMII²¹. Dados neuropatológicos mostram degeneração axonal, sinais de desmielinização, perda da diferenciação fascicular dos axônios e vasculites de pequenos vasos, com infiltrado perivascular de células mononucleares^{20,23}. Estes achados são compatíveis com as biópsias do presente caso. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) não é frequente, manifestando-se com disartria e hemiplegia, sendo mais raro ainda o estado de confusão mental. O AVEi foi apresentado pelo paciente em questão.

O mecanismo de lesão é provavelmente multifatorial, e acredita-se estar relacionada à formação de imunocomplexos, ativação do complemento e presença de crioglobulinas. Os sintomas relacionados ao SNP são atribuídos a vasculite de *vasa nervorum* e degeneração axonal. Já manifestações do SNC estão relacionadas às vasculites intracranianas levando a quadros isquêmicos bem definidos ou leucoencefalopatia, esta provavelmente a microinfartos em substância branca evoluindo de forma lenta e progressiva. Em um caso de encefalomielite progressiva com rigidez generalizada, RNA viral foi demonstrado no tecido cerebral após necropsia, demonstrando um tropismo pelo SNC²¹. Isso pode significar um mecanismo de lesão independente às lesões inflamatórias e vasculares do VHC no SNC, como efeito primário do vírus, principalmente em doenças degenerativas²³.

Muitos estudos têm sido realizados a fim de avaliar a associação entre neuropatia periférica em pacientes com o VHC e crioglobulinemia mista, embora também se possa encontrar a neuropatia periférica naqueles pacientes que não desenvolveram a crioglobulinemia^{5,7}. A presença de crioglobulinemia sérica é preditiva de complicação neuropática mais intensa e generalizada^{24,22}. A neuropatia periférica sensorial ou motora foi encontrada em até 9% dos pacientes com infecção crônica pelo VHC²⁵.

Em pacientes infectados pelo VHC sem crioglobulinemia, as manifestações neurológicas mais comuns são mononeuropatia e mononeuropatia múltipla^{24,22}. Em estudo realizado no Japão, foram avaliados retrospectivamente 55 pacientes portadores do VHC com sintomas neuropáticos e prospectivamente 11 pacientes do grupo controle com infecção crônica pelo VHC sem sintomas neuropáticos. Eles mostraram a presença de vários tipos de neuropatias em pacientes com infecção pelo VHC, como a mononeuropatia múltipla, polineuropatia e a síndrome de Guillain-Barré. A mononeuropatia múltipla foi a mais comum, com ou sem a presença da crioglobulinemia mista, sendo o VHC responsável pela modulação de várias manifestações neurológicas em outras infecções virais. A neuropatia subclínica também pode estar presente em alguns pacientes com infecção pelo VHC sem sintomas neurológicos^{4,5,7}.

As neuropatias sensitivas podem acometer as fibras finas mieliniza-

das A-delta e as fibras C desmielinizadas. Estudos indicam que esta é a condição mais comum de neuropatia sensitiva dolorosa em pacientes acima de 50 anos de idade. Outro grupo de neuropatias associadas com o quadro doloroso são aquelas que acometem as fibras grossas A-beta e A-alfa. Essas fibras são responsáveis pela propriocepção, sensação vibratória, reflexos musculares e força muscular. A distinção entre esses dois grupos de dor neuropática sensitiva não é comum, já que é mais frequentemente identificada quando ambas as fibras grossas e finas estão envolvidas²⁶.

Os sintomas típicos de dor neuropática relacionada a fibras finas incluem dormência, dor tipo facada ou agulhada localizada nos dedos ou nos pés. A dor que provém do envolvimento nervoso periférico é descrita como formigamento, dormência ou sensação de aperto e peso. A dor neuropática periférica frequentemente é exacerbada à noite, mas alguns pacientes referem que piora ao levantar ou caminhar, como descreveu o paciente do presente caso²⁶. Nas desordens com exclusiva predominância das fibras finas existe uma semelhança considerável entre os sintomas e os déficits neurológicos observados. Esta desordem afeta predominantemente homens, com perda anormal da sensibilidade a digito-pressão e que se estende centripetamente até ao nível do joelho, mas raramente acima deste. A sensibilidade superficial ao tato também está diminuída, embora outras formas de sensibilidade estejam preservadas. Nas neuropatias sensitivas dolorosas que acometem tanto as fibras finas quanto as grossas, há diminuição da propriocepção, perda dos reflexos musculares e da força muscular refletindo o comprometimento das fibras grossas. A ausência da sensação de vibração nos pés pode ser normal em indivíduos idosos, mas é anormal quando se estende até o tornozelo^{26,27}.

Na avaliação inicial solicita-se a eletroneuromiografia, a menos que o diagnóstico seja bem definido, como um paciente diabético portador de uma vasculopatia periférica. Os estudos eletrodiagnósticos são úteis em pacientes com neuropatia sensitiva dolorosa a fim de identificar a mononeuropatia, diferenciar uma mononeuropatia múltipla (característica de uma vasculopatia nervosa periférica) de uma polineuropatia (que é simétrica); e distinguir uma neuropatia axonal (ex.: neuropatia diabética) de uma neuropatia desmielinizante. Estudos que mostram resultados de eletroneuromiografia normais são consistentes com neuropatia de fibras finas isoladamente^{26,27}. Vale ressaltar a importância do estudo eletrofisiológico mesmo naqueles pacientes que não apresentam sintomas clínicos típicos de neuropatia periférica, visto que muitos desses resultados podem ser subestimados pela não realização do exame⁴.

Em estudo multicêntrico realizado na Itália, foi observada a importância da eletroneuromiografia para a detecção da neuropatia periférica subclínica nos pacientes portadores do VHC com ou sem crioglobulinemia e sua análise estatística mostrou que a presença da crioglobulinemia não foi um fator de risco para o desenvolvimento da neuropatia periférica, embora a incidência da neuropatia aumente com a idade⁴.

Não existem diretrizes definitivas para o tratamento do VHC associado a manifestações neurológicas. Algumas opções terapêuticas são agentes imunossupressores, como corticoides ou agentes imunomoduladores, por exemplo, IFN e ribavirina²⁷. Outros estudos também têm demonstrado melhora clínica dos episódios agudos

inflamatórios após o tratamento com corticosteroides e ciclofosfamida²⁷⁻²⁹.

O IFN é um potente modulador da resposta imune humoral e celular, porém, seu mecanismo de ação é mal compreendido. Redução da taxa de replicação viral (mesmo sem a eliminação completa ou permanente), a inibição da proliferação linfocitária e a síntese de imunoglobulinas, e a melhoria da capacidade celular do complexo imune, com aumento da atividade dos macrófagos, podem ser responsáveis pelas suas propriedades terapêuticas²⁷. Estudos anteriores demonstraram que o tratamento com IFN em monoterapia resultou em melhora dos sintomas de vasculite associada à diminuição dos níveis séricos de crioglobulina, mas com recidiva dos sintomas após interrupção do tratamento³⁰.

É sabido também que tratamento com IFN e antivirais foi capaz de reverter os sintomas de poliradiculoneurite desmielinizante inflamatória crônica e polineuropatia associada à vasculite e crioglobulinemia^{29,31}, sugerindo que a erradicação do vírus pode reverter os sintomas.

Autores descreveram o caso de um paciente de 40 anos de idade do sexo masculino, portador de hepatite C e crioglobulinemia e que desenvolveu neuropatia periférica associada à vasculite. Após realizar o tratamento com IFN- α , o paciente melhorou do quadro clínico, recuperando a força muscular e desaparecendo os sintomas de dormência nos MMII. Este foi o primeiro relato de caso descrito na literatura de neuropatia associada à crioglobulinemia e que respondeu à terapia com IFN- α , sugerindo o estudo que os pacientes com neuropatia periférica e crioglobulinemia devem ser testados para a presença do VHC e tratados dessa forma para conseguir um bom resultado clínico²⁷. No presente caso o paciente fez uso de IFN mais ribavirina em dois momentos. No primeiro momento, apenas para controle da carga viral, visto que o mesmo se encontrava assintomático e no segundo momento, quando foi retratado para o VHC por conta dos sintomas extra-hepáticos.

A terapêutica do paciente portador do VHC associado à neuropatia periférica deve ser baseada em sua gravidade e na resposta ao tratamento. Corticosteroides ou IFN mais ribavirina são as primeiras opções em pacientes com leve a moderada neuropatia³². Desde que a administração de corticosteroides crônica foi associada com o aumento das crioglobulinas séricas e dos níveis de VHC-RNA, estes fármacos devem ser administrados em baixas doses e reduzidos o mais rapidamente possível³³.

O tratamento da dor neuropática é habitualmente complexo e frequentemente frustrante. Além do tratamento farmacológico usualmente multimodal composto por antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, anestésicos locais e outros fármacos, como os opioides, são necessárias medidas de reabilitação física e social³⁴.

Os antidepressivos têm sua eficácia comprovada na redução da dor neuropática, especialmente a amitriptilina e mais recentemente a duloxetine. Os anticonvulsivantes, como a carbamazepina e a fenitoína, são também utilizados no tratamento de neuropatias periféricas. Entretanto, são fármacos com efeitos adversos significativos, e nem sempre são terapia de primeira linha. A oxcarbamazepina, um anticonvulsivante de estrutura similar à carbamazepina, também têm sido utilizado, mas poucos estudos foram publicados com esse propósito^{35,36}.

A gabapentina é um anticonvulsivante antagonista do canal de cálcio, tem repetidamente demonstrado sua eficácia analgésica, além de melhorar o humor e o sono em vários trabalhos publicados^{35,36}. Nesta mesma linha de resultados encontra-se a pregabalina. Outros anticonvulsivantes como valproato, lamotrigina e topiramato apresentam resultados incertos³⁶.

Em virtude da limitada eficácia nos atuais tratamentos, a combinação de diferentes fármacos resulta em melhora da dor com baixas doses e poucos efeitos colaterais. Muitos pacientes recebem vários fármacos para o tratamento da dor neuropática, mesmo com pouca evidência científica a respeito^{36,37}. No presente caso, os sintomas algícos foram controlados com tramadol e a gabapentina em associação com pulsoterapia de metilprednisolona e ciclofosfamida. A negatização do RNA do VHC foi anterior com IFN peguulado mais ribavirina. É importante destacar neste caso o atraso da intervenção do serviço multidisciplinar de dor e reabilitação. Felizmente foi obtido sucesso, mas a demora na instituição deste tratamento geralmente cursa com refratariedade das respostas³⁴.

A abordagem fisioterápica de um paciente com lesão do nervo periférico deve ser semelhante àquela que se dedica a pacientes com outros tipos de incapacidade ou deficiência, buscando o máximo de seu potencial funcional e sua reinserção social. É preciso conhecer se o quadro que se apresenta é possível de recuperação nervosa ou não. Quando a lesão vai deixar sequelas, o paciente e sua família devem estar muito bem esclarecidos sobre as limitações e o potencial residual a ser explorado. Quando a lesão apresenta possibilidade de reversão, deve-se trabalhar de forma segura e com etapas, dependendo da estrutura interna do paciente, que rapidamente pode assimilar; entender e participar ativamente de sua reabilitação³⁸.

Orientação, conscientização, uso de órteses, auxiliares de marcha, testes de evolução, de sensibilidade, de recuperação motora e de manutenção articular, cuidados com cicatrizes hipertróficas também são de grande importância. Nas alterações de sensibilidade, o paciente deve ser reeducado como proteger os pés com calçados e acessórios adequados para evitar mutilações, avaliação da integridade cutânea, bem como a presença de ferimentos. Devem também ser dadas orientações quanto a possíveis quedas, que podem adicionar mais limitações como fraturas e lesões ligamentares³⁸.

CONCLUSÃO

Através deste relato de caso destaca-se a associação do VHC e a crioglobulinemia, sendo esta responsável por sintomas vasculares e de neuropatia periférica, em particular a dor neuropática. O conhecimento desta associação e seu precoce diagnóstico possibilita a introdução da terapêutica adequada, obtendo assim redução de sequelas e um melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Roberti MRF, Costa MB, Castro MA, et al. Hepatite C em associação com crioglobulinemia mista. Relato de caso. Rev Bras Clin Med. 2009;7(6):434-7.
2. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev Bras Epidemiol. 2004;7(4):473-87.
3. Lauer GL, Walker BD. Hepatitis virus infection. N Engl J Med. 2001;345(1):41-52.
4. Santoro L, Manganelli F, Briani C, et al. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(5):626-9.
5. Ijichi T, Kono I, Mori S, et al. Peripheral neuropathy in Japanese patients with hepatitis C virus infection. Intern Med. 2003;42(5):394-9.
6. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon Lde L. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(1):107-12.
7. Kanda T. Chronic hepatitis C infection and peripheral neuropathy; is mixed cryoglobulinemia really important? Inten Med. 2003;42(5):377-8.
8. Abuaf N, Lunel F, Giral P, et al. Non-organ specific autoantibodies associated with chronic hepatitis C virus hepatitis. J Hepatol. 1993;18(3):359-64.
9. Fernandes JEV, Almeida MC, Notaroberto S, et al. Manifestações extra-hepáticas da hepatite viral C: relato de caso. Acta Medica Misericórdia. 2001;4(1):26-8.
10. Brandt HRC, Arnone M, Valente NYS, et al. Vasculite cutânea de pequenos vasos: subtipos e tratamento – Parte II. An Bras Dermatol. 2007;82(6):499-511.
11. Fiorentino DF. Cutaneous vasculites. J Am Acad Dermatol. 2003;48(3):311-40.
12. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum. 1999;42(12):2507-16.
13. Souza AR, Tovo CV, Mattos AA, et al. Crioglobulinemia mista em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C (VHC). Rev AMRIGS. 2005;49(3):160-4.
14. Lunel F, Musset L. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. J Hepatol. 1998;29:845-55.
15. Cacoub P, Fabiani FL, Musset L, et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. Am J Med. 1994;96(2):124-32.
16. Origi L, Vanoli M, Lunghi G, et al. Hepatitis C virus genotypes and clinical features in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. Int J Clin Lab Res. 1998;28(2):96-9.
17. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N Engl J Med. 1992;327(21):1490-5.
18. Hadziyannis SJ. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. J Eur Acad Dermatol Venerol. 1998;10(1):12-21.
19. Russell JP, Gibson LE. Primary cutaneous small vessel vasculitis: approach to diagnosis and treatment. Int J Dermatol. 2006;45(1):3-13.
20. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia vasculitis: a review of neurological complications. AIDS. 2005;19(Suppl 3):S128-34.
21. Bichuetri DB, Oliveira ASB. Neurologic manifestations of viral hepatitis. Rev Neurociencias. 2005;13:133-7.
22. Costa J, Resende C, de Carvalho M. Motor-axonal polyneuropathy associated with hepatitis C virus. Eur J Neurol. 2003;10(2):183-5.
23. Bolay H, Soyomezoglu F, Nurlu G, et al. PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. Clin Neurol Neurosurg. 1996;98(4):305-8.
24. Nemni R, Sanvito L, Quattrini A, et al. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(9):1267-71.
25. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestation of hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. Medicine. 2000;79(1):47-56.
26. Mendell JR, Sahenk Z. Clinical practice. Painful sensory neuropathy. N Engl J Med. 2003;348(13):1243-55.
27. Khella SL, Frost S, Hermann GA, et al. Hepatitis C infection, cryoglobulinemia, and vasculitic neuropathy. Treatment with interferon alpha: case report and literature review. Neurology. 1995;45(3 Pt 1):407-11.
28. Lidove O, Cacoub P, Maisonobe T, et al. Hepatitis C virus infection with peripheral neuropathy is not always associated with cryoglobulinemia. Ann Rheum Dis. 2001;60(3):290-2.
29. Heckmann JG, Kayser C, Heuss D, et al. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. J Neurol. 1999;246(6):486-91.
30. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alpha-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. N Engl J Med. 1994;330(11):751-6.
31. Corcia P, Barbereau D, Guennoc AM, et al. Improvement of a CIPD associated with hepatitis C virus infection using antiviral therapy. Neurology. 2004;63(1):179-80.
32. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, et al. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. Rheumatology. 2003;42(7):818-28.
33. Vignani AG, Macedo-de-Oliveira A, Pavan MH, et al. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and peripheral neuropathy: a case report. Braz J Med Biol Res. 2005;38(12):1729-34.
34. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, et al. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ. 2006;175(3):265-75.
35. Gilron I, Flatters SJL. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. Pain Res Manage. 2006;11(Suppl A):S16A-29A.
36. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17(9):1113-e88.
37. Ossipov MH, Porreca F. Challenges in the development of novel treatment strategies for neuropathic pain. NeuroRx. 2005;2(4):650-61.
38. Harden N, Cohen M. Unmet needs in the management of neuropathic pain. J Pain Symptom Manage. 2003;25(5 Suppl):S12-7.