




Chikungunya em um receptor de transplante renal: relato de caso


Chikungunya in a kidney transplant recipient: a case report


Autores

Renato Demarchi Foresto^{1,2} 

Daniel Wagner de Castro Lima Santos³ 


Maria Amélia Aguiar Hazin^{1,2} 

Alejandro Túlio Zapata Leyton^{1,2} 

Nayara Cordeiro Tenório² 

Laila Almeida Viana² 

Marina Pontello Cristelli² 

Hélio Tedesco Silva Júnior^{1,2} 

José Osmar Medina Pestana^{1,2} 

¹ Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina São Paulo, SP, Brasil.

² Hospital do Rim, Divisão de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

³ Hospital do Rim, Divisão de Doenças Infecciosas, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Em 2004, um surto global de Chikungunya afetou a maioria das regiões tropicais e subtropicais do mundo. Em 2016, um surto ocorreu no Nordeste do Brasil com centenas de casos documentados. Receptores de transplantes de órgãos sólidos têm uma resposta imune modificada à infecção, e o curso clínico é geralmente diferente daquele em pacientes imunocompetentes. O diagnóstico pode ser desafiador nessa população. A maioria dos relatos descreve pacientes residentes em áreas endêmicas, embora devamos enfatizar a importância do diagnóstico diferencial em viajantes transplantados renais que visitam regiões endêmicas, como o Nordeste do Brasil. Aqui, nós relatamos o caso de um receptor de transplante renal que adquiriu febre Chikungunya após uma viagem a uma região endêmica no Nordeste do Brasil durante o surto de 2016, com uma boa evolução clínica. Também apresentamos recomendações de alerta para viajantes em áreas endêmicas, como medidas adicionais para prevenir surtos de doenças.

Palavras-chave: Vírus Chikungunya; Transplante de Rim; Infecções por Arbovirus; Tolerância Imunológica.

ABSTRACT

In 2004, a global spread of Chikungunya fever affected most tropical and subtropical regions of the world. In 2016, an outbreak occurred in Northeast Brazil with hundreds of cases documented. Solid organ transplant recipients have a modified immune response to infection and the clinical course is usually different from immunocompetent patients. The diagnosis can be challenging in this population. Most reports describe patients residing in endemic areas, although we must emphasize the importance of differential diagnosis in kidney transplanted travelers who visit endemic regions, such as Northeast Brazil. Here, we reported a case of a kidney transplant recipient that acquired Chikungunya fever after a trip to an endemic region at Northeast Brazil during the outbreak in 2016, with a good clinical evolution. We also present warning recommendations for travelers to endemic areas as additional measures to prevent disease outbreaks.

Keywords: Chikungunya virus; Kidney Transplantation; Arbovirus Infections; Immune Tolerance.

INTRODUÇÃO

A febre Chikungunya é uma doença causada pelo Arbovirus Chikungunya (CHIKV), pertencente à família Togaviridae e ao gênero *Alphavirus*. O CHIKV é transmitido pela picada dos mosquitos vetores *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*¹. O nome “Chikungunya” vem da língua Makonde em Tanganica (Tanzânia) e significa “pessoa dobrada” ou “aquele que se inclina”, descrevendo a postura causada pela artralgia severa presente em pacientes com

febre Chikungunya². O CHIKV é endêmico em certas partes da África Ocidental, Ásia Oriental e América Latina, e alguns surtos da doença Chikungunya ocorreram no Brasil nos últimos anos. Casos autóctones no Brasil começaram em 2014, com um grande surto na região Nordeste em meados de 2016³.

Após um curto período de incubação de 3 a 7 dias, os sintomas principais começam abruptamente com poliartralgia grave, febre acima de 39°C, erupção maculopapular difusa, astenia, mialgia e cefaleia,

Data de submissão: 27/09/2018.

Data de aprovação: 27/05/2019.

Correspondência para:

Renato Demarchi Foresto.
E-mail: rdforesto@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0196



com duração autolimitada em torno de 7 a 10 dias. Poliartralgia e mialgia podem durar várias semanas até meses, levando à fraqueza crônica. As anormalidades séricas mais comuns são linfopenia, trombocitopenia, CPK elevada, enzimas hepáticas levemente elevadas e lesão renal aguda leve a moderada⁴.

Embora Chikungunya não seja uma doença de alta letalidade, apresenta um comportamento endêmico com alta taxa de morbidade associada à artralgia persistente, resultando em baixa qualidade de vida. As manifestações graves incluem choque séptico, miocardite, meningoencefalite, insuficiência hepática, desconforto respiratório, insuficiência renal e crioglobulinemia. Embora essas complicações e óbitos sejam raros, elas ocorrem com maior frequência em pacientes acima de 65 anos de idade^{5,6}. Sintomas articulares crônicos podem ocorrer em 25-35% dos pacientes não transplantados¹. As manifestações clínicas apresentam uma evolução específica em pacientes que receberam drogas imunossupressoras, como receptores de transplantes de órgãos sólidos, com poucos casos descritos na literatura^{7,8}. O tratamento de suporte é o tratamento padrão para a febre Chikungunya, sendo que antivirais específicos não estão disponíveis.

A infecção por Chikungunya em receptores de transplante renal apresenta evolução clínica e prognóstico atípicos em relação à infecção em pacientes imunocompetentes. Apesar da ocorrência de um surto da doença em 2016, há poucos casos relatados em receptores de transplante, notadamente em viajantes transplantados, provavelmente uma consequência de subdiagnóstico e subnotificação. Este relato de caso corrobora os achados clínicos da infecção por Chikungunya descritos em pacientes transplantados renais e alerta sobre as recomendações para pacientes que viajam para áreas endêmicas.

RELATO DE CASO

Mulher de 42 anos, submetida a transplante renal de doador vivo 7 anos antes, internada no hospital por febre (até 40°C) desde o dia anterior à admissão, associada a dor intensa nos joelhos e no ombro direito, e um episódio de diarreia 5 dias antes. Ela relatou uma viagem ao interior da Paraíba, no Nordeste do Brasil, 20 dias antes da admissão, onde houve um surto local de Chikungunya. O exame físico não revelou sinais de artrite, erupção cutânea e dificuldade respiratória. O exame neurológico foi normal.

Os resultados dos exames coletados na admissão revelaram: creatinina 1,64 mg/dL (valor basal de 1,00 mg/dL); hemoglobina 12,1 g/dL; hematócrito 36,7%; leucócitos 7.000/ μ L (contagem diferencial de neutrófilos 6.230/ μ L; linfócitos 280/ μ L; basófilos 0/ μ L; eosinófilos 0/ μ L; monócitos 490/ μ L), plaquetas 125.000/ μ L; Proteína C-reativa 8,08 mg/dL; creatina fosfoquinase 143 U/L; alanina aminotransferase (ALT) 81 U/L; aspartato aminotransferase (AST) 55 U/L; o teste rápido de NS1 para dengue foi negativo; a sorologia para Chikungunya IgM foi positiva, e a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa qualitativa (RT-PCR) foi detectável. A paciente estava tomando uma combinação de drogas imunossupressoras com prednisona 5 mg uma vez ao dia, tacrolimo 5 mg duas vezes ao dia e micofenolato 720 mg duas vezes ao dia.

Durante a hospitalização, após o diagnóstico de febre Chikungunya, a dose de micofenolato foi reduzida para 360 mg duas vezes ao dia e o sulfametoxazol-trimetoprim para a profilaxia de pneumocistose foi interrompido devido à linfopenia. A paciente recebeu hidratação venosa e oral, com recuperação da função do enxerto. A equipe médica optou por não aumentar a dose de corticóide. A paciente teve boa evolução clínica, com retorno à função basal do enxerto e melhora clínica. Após 2 anos de seguimento, a paciente permaneceu com boa função renal (creatinina de 0,92 mg/dL), mas com queixas de câibras corporais até 1 ano após o episódio infeccioso. A paciente não apresentou deformação óssea ou artrite crônica.

DISCUSSÃO

O CHIKV e outros Arbovirus, como dengue, zika e febre amarela (FA), podem infectar pessoas que vivem ou viajam para áreas endêmicas na América Latina, África e Ásia Oriental. Existem poucos dados sobre Arbovirus em receptores de órgãos sólidos, mas a incidência real dessas doenças infecciosas é provavelmente maior do que pensamos^{9,10}. Não há nenhum caso relatado de FA transmitido por transfusão de sangue ou transplante de órgãos, provavelmente devido à vacina contra FA. A transmissão dos outros Arbovirus por essas rotas é anedótica¹¹.

Desde a disseminação global do CHIKV em 2004, muitos países situados em regiões tropicais e subtropicais têm circulação endêmica do CHIKV. No Brasil, o *Aedes aegypti* é disseminado em todas as regiões e amplamente disperso em áreas urbanas, onde casos de febre Chikungunya já foram documentados¹².

Os mosquitos tornam-se infectados quando picam uma pessoa infectada pelo vírus, o qual alcança a glândula salivar do inseto e é inoculado na próxima pessoa picada pelo inseto. O ciclo de vida do vírus envolve humanos e outros primatas que vivem na selva, embora a transmissão urbana possa ocorrer devido aos hábitos do mosquito. Os vetores *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* também transmitem o zika vírus e o vírus da dengue, portanto possuem as mesmas áreas endêmicas de transmissão, e coinfeções já foram documentadas^{10,13}. O CHIKV também pode ser transmitido por infecção materno-fetal e raramente por transplante de órgão sólido, somente se a viremia estiver acima de 10^4 - 10^9 cópias de RNA/mL e o receptor tiver uma resposta IgM e IgG específica deficiente¹⁴.

A infecção por CHIKV deve ser suspeitada em pacientes com início agudo de febre, poliartralgia e exposição epidemiológica documentada. A oportunidade de diagnóstico laboratorial depende do período da infecção. Durante o período virêmico, geralmente até uma semana após o início dos sintomas, o diagnóstico da infecção aguda é baseado em métodos diretos, como a RT-PCR. A sensibilidade relatada e a especificidade do ensaio ELISA CHIKV-IgM (Euroimmun®) são 98 e 97,5%, respectivamente¹⁵.

A infecção por Chikungunya pode ser uma causa de lesão renal aguda (LRA) em casos graves, principalmente secundários à lesão pré-renal (20%), mas há poucos relatos de LRA devido a rabdomiólise e nefrite intersticial aguda^{16,17}. Nosso paciente teve uma discreta LRA KDIGO 1 transitória atribuída à lesão pré-renal, com resposta completa após fluidos endovenosos. Rabdomiólise foi descartada.

A paciente descrita acima era uma receptora de transplante renal, infectada por uma picada de mosquito. Os casos autóctones no Brasil começaram em 2014, com um grande surto na região Nordeste em meados de 2016, provavelmente quando a paciente descrita adquiriu a doença. Dois artigos publicados por Pierotti et al. e Girão et al. descreveram 4 e 9 casos, respectivamente, de febre Chikungunya em receptores de transplante renal, todos com boa evolução, sem sintomas graves, como no caso apresentado acima^{7,8}.

A literatura apresenta dados conflitantes sobre o curso clínico da poliartralgia persistente em pacientes em uso de drogas imunossupressoras. Esses sintomas geralmente são incapacitantes e têm um impacto negativo na qualidade de vida dessa população. Em

uma coorte de 180 pacientes na população geral, 60% apresentavam artralgia persistente grave ou edema articular aos 3 anos após a infecção aguda¹⁸. Economopoulou et al. em 2009, descreveram uma coorte de 610 casos atípicos, sendo que apenas 3 deles tendo transplante de rim e Kee et al. em 2010, descreveram dois casos de febre Chikungunya com curso atípico e coinfeções bacterianas^{16,19}.

Dados previamente publicados mostraram que pacientes submetidos à imunossupressão, como os receptores de transplante renal, tinham maior probabilidade de ter coinfeções bacterianas e resultados clínicos ruins^{16,20,21}. No entanto, algumas coortes retrospectivas recentes demonstram que os receptores de transplante de órgãos sólidos têm um bom curso clínico na febre Chikungunya, com menor incidência de manifestações graves e artralgia persistente, possivelmente devido ao uso de corticosteroides para imunossupressão, como sugerido por outros autores^{7,8}.

Os dois principais sintomas da doença são febre e artralgia. Ambos estão associados à síntese de citocinas, como a interleucina-1b, a IL-6 e o fator de necrose tumoral-alfa, que são piréticos conhecidos e causam inflamação ou destruição dos tecidos cartilaginosos, sinoviais e ósseos. Também foi demonstrado que o interferon (IFN) produzido por fibroblastos infectados com CHIKV induz a alta expressão de prostaglandinas nesses pacientes. As drogas imunossupressoras como os inibidores de calcineurina diminuem a expressão dos genes que codificam as citocinas pró-inflamatórias (interferon, TNF-alfa). Os corticosteróides inibem a proliferação de linfócitos e a síntese de citocinas, e o micofenolato exibe um efeito antiproliferativo marcante em todas as células mononucleares, inibindo a produção de IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, interferon gama (IFN-gama) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Assim, é possível que drogas anti-rejeição possam causar um bloqueio da produção de citocinas que causam respostas inflamatórias na febre Chikungunya, diminuindo a expressão dos sintomas e a gravidade dos casos^{22,23}.

Algumas diretrizes recomendam um curto período de corticosteróides para o tratamento de manifestações inflamatórias do CHIKV, como a poliartrite, durante 1 a 2 meses, com prednisona em baixas doses (5-10 mg)²⁴⁻²⁶. Os reumatologistas recomendam o uso de hidroxiquina ou meloxicam para poliartralgia persistente em vez de outros anti-inflamatórios

não-esteroides²⁶, mas não há evidência de benefício em receptores de órgãos sólidos. Além disso, o uso de AINEs é fortemente contraindicado em receptores de transplante renal, devido ao risco de disfunção aguda do enxerto.

Nenhum antiviral foi aprovado para tratamento da febre CHIKV, mas a combinação de doxiciclina e ribavirina mostrou um efeito potencial na inibição da entrada e replicação do CHIKV na cultura de células epiteliais renais extraídas de primatas, e também reduziu a infectividade viral *in vitro* e *in vivo*²⁷. A vacina humana contra o CHIKV ainda não está disponível para a prática clínica; Não obstante, vacinas candidatas inativadas e atenuadas foram estudadas em estudos de fase I / II, e as vacinas modificadas têm se mostrado seguras e imunogênicas em modelos de primatas, de ratos, e não humanos²⁸.

Mais estudos são necessários para determinar um tratamento adequado tanto para a erradicação da circulação sérica do CHIKV quanto para o manejo dos sintomas crônicos. Enquanto isso, medidas ambientais já implementadas em campanhas de combate à proliferação do *Aedes aegypti* podem ajudar a controlar e prevenir epidemias de CHIKV em países tropicais, como o Brasil. O Ministério da Saúde recomenda como medidas de prevenção para viajantes de áreas endêmicas o uso de repelentes em áreas de pele exposta, mantendo portas e janelas fechadas, se possível, vestindo roupas que protegem a superfície da pele, como calças e camisa de manga comprida, meias, e sapatos fechados, evitando ambientes com mosquitos sem as medidas de proteção acima, e procurando áreas de criação de mosquitos nas proximidades e notificando a pessoa responsável pela sua eliminação. Se um viajante desenvolve a doença, ele ou ela se torna um potencial reservatório de infecção para outras pessoas e deve manter as medidas de proteção acima para evitar a disseminação da doença. Mais importante, a pessoa deve procurar orientação médica imediatamente e evitar a automedicação²⁹.

Aqui, alertamos os médicos e nefrologistas sobre a escassez de sintomas de arboviroses como a febre Chikungunya e aconselhamos a suspeita precoce e o tratamento correto. Além disso, os pacientes que viajam para áreas de risco devem ser instruídos a manter a vigilância clínica e procurar atendimento médico em caso de febre, artralgia, erupção cutânea, cefaleia e fadiga por até 7 dias após a viagem.

CONCLUSÃO

Nós apresentamos o caso de um receptor de transplante renal imunossuprimido com febre Chikungunya, com um curso clínico não específico, demonstrando que esta doença deve fazer parte do diagnóstico diferencial de síndrome febril e poliartalgia em pacientes transplantados em um país endêmico. Também demos recomendações para viajantes a áreas endêmicas como medidas adicionais para prevenir surtos de doenças.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Renato Demarchi Foresto, Daniel Wagner de Castro Lima Santos, Maria Amélia Aguiar Hazin, Alejandro Túlio Zapata Leyton, Nayara Cordeiro Tenório, Laila Almeida Viana, Marina Pontello Cristelli, Hélio Tedesco Silva Júnior, José Osmar Medina Pestana contribuíram substancialmente para a formatação e elaboração desse estudo; coleta, análise ou interpretação de dados; redação ou revisão crítica desse manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não têm conflitos de interesse associado à publicação desse manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med* 2015;372:1231-9.
2. Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond)* 1956;54:177-91.
3. Azevedo RSS, Oliveira CS, Vasconcelos PFC. Chikungunya risk for Brazil. *Rev Saude Pública* 2015;49:58.
4. Brazil. Ministry of Health. Secretariat of Surveillance. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 4, 2017. Brasília: Ministry of Health; 2017.
5. Rollé A, Schepers K, Cassadou S, Curlier E, Madeux B, Hermann-Storck C, et al. Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22:891-4.
6. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, Rogier C, Botelho-Nevers E, Tolou H, et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3:e374.
7. Pierrotti LC, Lopes MIBF, Nascimento APD, Caiiffa-Filho H, Lemos FBC, Reusing JO Jr, et al. Chikungunya in kidney transplant recipients: A series of cases. *Int J Infect Dis* 2017;64:96-9.
8. Girão ES, Rodrigues dos Santos BG, do Amaral ES, Costa PEG, Pereira KB, de Araujo Filho AH, et al. Chikungunya Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2017;49:2076-81.
9. Rosso F, Rodríguez S, Cedano JA, Mora BL, Moncada PA, Velez JD. Chikungunya in solid organ transplant recipients, a case series and literature review. *Transpl Infect Dis* 2018;20:e12978.

10. Tavares BM, Fernandes PF, Oliveira CMC, Silva SL, Mota MU, Andrade TH, et al. Chikungunya on kidney transplant recipients: Is it the same? *Transplantation* 2019;103:441-5.
11. Morris MI, Grossi P, Nogueira ML, Azevedo LS. Arboviruses Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation* 2018;102:S42-51.
12. Nunes MR, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Medicine* 2015;13:102.
13. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, Ballesteros G, Tellez Y, Soda KJ, et al. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. *Clin Infect Dis* 2016;63:1584-90.
14. Simmons G, Brès V, Lu K, Liss NM, Brambilla DJ, Ryff KR, et al. High Incidence of Chikungunya Virus and Frequency of Viremic Blood Donations during Epidemic, Puerto Rico, USA, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1221-8.
15. Johnson BW, Russell BJ, Goodman CH. Laboratory Diagnosis of Chikungunya Virus Infections and Commercial Sources for Diagnostic Assays. *J Infect Dis* 2016;214:S471-4.
16. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 2009;137:534-41.
17. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E, Guzmán L, Beltrán M, Gasque P, et al. Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. *J Clin Virol* 2018;103:16-8.
18. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2137.
19. Kee ACL, Yang S, Tambyah P. Atypical chikungunya virus infections in immunocompromised patients. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1038-40.
20. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med* 2008;36:2536-41.
21. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:319-27.
22. Gasque P, Couderc T, Lecuit M, Roques P, Ng LF. Chikungunya virus pathogenesis and immunity. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2015;15:241-9.
23. Kulkarni SP, Ganu M, Jayawant P, Thanapati S, Ganu A, Tripathy AS. Regulatory T cells and IL-10 as modulators of chikungunya disease outcome: a preliminary study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:2475-81.
24. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al.; Société de pathologie infectieuse de langue française. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect* 2015;45:243-63.
25. Arroyo-Ávila M, Vilá LM. Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya Infection. *P R Health Sci J* 2015;34:71-7.
26. Bouquillard E, Fianu A, Bangil M, Charlette N, Ribéra A, Michault A, et al. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). *Joint Bone Spine* 2018;85:207-10.
27. Rothan HA, Bahrani H, Mohamed Z, Teoh TC, Shankar EM, Rahman NA, et al. A combination of doxycycline and ribavirin alleviated chikungunya infection. *PLoS One* 2015;10:e0126360.
28. Rezza G. Do we need a vaccine against chikungunya? *Pathog Glob Health* 2015;109:170-3.
29. Brazil. Ministry of Health. Combate ao Aedes Aegypti: prevenção e controle da Dengue, Chikungunya e Zika. [cited 2019 May 9]. Available from: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/combate-ao-aedes>