



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

A rabdomiólise está associada à febre dengue em um paciente lúpico

Louise D. Verdolin*, Alice R. Borner, Henrique Mussi, Ronaldo A. Gismondí, Bruno Schau, Ricardo C. Ramos

Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 3 de abril de 2012

Aceito em 19 de fevereiro de 2013

Palavras-chave:

Rabdomiólise

Febre dengue

Lúpus eritematoso sistêmico

RESUMO

Esse relato descreve o caso de uma mulher com lúpus eritematoso sistêmico (LES) que sofreu rabdomiólise em seguida à sua infecção pelo vírus da dengue. Foram relatados apenas alguns casos de LES com manifestação de rabdomiólise, nenhum deles associados à febre dengue.

A princípio, a paciente apresentava-se com febre alta, mialgia, astenia muscular, leve cefaleia, poliartralgia e trombocitopenia, lembrando uma exacerbação lúpica, mas considerando que o número de pessoas infectadas pela dengue na época era alto e tendo em vista que os sintomas das duas condições são parecidos, foi solicitada sorologia para dengue. Transcorridos alguns dias, a paciente apresentou rabdomiólise, tendo então sido tratada com medicamentos imunossuppressivos, alcalinização urinária e hidratação vigorosa, medidas que melhoraram seus danos musculares e a condição inflamatória. A sorologia positiva para dengue nos foi disponibilizada apenas depois da instauração do tratamento descrito acima. A paciente recebeu alta em estado assintomático.

Esse caso demonstra a grande semelhança entre a febre dengue e uma exacerbação lúpica; isso deve alertar o clínico para que, especialmente durante uma epidemia, faça uma cuidadosa diferenciação entre essas doenças, de forma a estabelecer uma terapia correta e eficiente.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Rhabdomyolysis associated with dengue fever in a lupic patient

ABSTRACT

This report describes the case of a woman with systemic lupus erythematosus (SLE) that developed rhabdomyolysis after being infected by dengue virus. There are only a few cases of SLE accompanied by rhabdomyolysis, none of them associated with dengue fever.

Initially, the woman presented high fever, myalgia, muscular weakness, mild headache, polyarthralgia and thrombocytopenia reminding a lupus flare, but since the number of people infected by dengue at that time was high and the symptoms from both conditions

Keywords:

Rhabdomyolysis

Dengue fever

Systemic lupus erythematosus

* Autor para correspondência.

E-mail: louiseverdolin@hotmail.com (L.D. Verdolin).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.02.003>

are similar, a dengue serology was requested. After a few days, the patient developed rhabdomyolysis. She was then submitted to immunosuppressive drugs, urinary alkalization and vigorous hydration, which improved her muscle damage and inflammatory condition. The positive dengue serology was only available after the therapy above had been established. She was discharged in an asymptomatic state.

This case demonstrates how alike dengue fever and a lupus flare are, warning clinicians that, especially during an epidemic, both diseases should be carefully differentiated in order to establish a correct and efficient therapy.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda.
All rights reserved.

Introdução

Do primeiro semestre de 2011 até a primeira semana de outubro do mesmo ano, foram notificados 721.546 casos de dengue no Brasil.¹ A febre dengue é uma arbovirose que tipicamente se manifesta com febre alta, mialgia grave, artralgia, cefaleia, dor retro-orbital e erupções. São manifestações clínicas raras dessa virose: hepatite, rabdomiólise e apresentações neurológicas, como encefalopatia, neuropatia periférica e síndrome de Guillain-Barré.² A rabdomiólise é um transtorno caracterizado por lesão à musculatura esquelética, em associação com o extravasamento de constituintes extracelulares para o plasma, resultando em distúrbios eletrolíticos e mesmo em lesão renal aguda.³

Sintomas como febre, trombocitopenia ou artralgia são observados em muitas doenças, inclusive LES, que é um transtorno autoimune inflamatório caracterizado por períodos de remissões e recidivas. Estudos epidemiológicos de incidência e prevalência de LES são escassos no Brasil, onde a intensa miscigenação racial e as diferentes condições climáticas podem influenciar as complicações dessa doença. No Brasil, o lúpus é mais comum na população negra, em comparação com qualquer outra etnia. Considerando a totalidade da população brasileira, em compa-

ração com os homens, o lúpus afeta mais frequentemente mulheres em idade fértil, em uma relação de 9-10:1.⁴

Uma nova infecção pelo vírus da dengue em pacientes com diagnóstico prévio de lúpus pode mimetizar a reativação do LES.⁵ São poucos os relatos descritos na literatura informando rabdomiólise em pacientes lúpicos e em outros pacientes infectados pelo vírus da febre dengue,^{2,6} mas não existem casos combinando todas essas condições – lúpus, dengue e rabdomiólise. Nosso objetivo é descrever o caso de uma paciente previamente diagnosticada com lúpus e que manifestou rabdomiólise secundária à febre dengue.

Relato de caso

Em 2010, uma mulher negra com 39 anos apresentou erupção malar, fotossensibilidade, úlceras orais e poliartrite; a paciente foi diagnosticada com LES. Na ocasião, seu anti-corpo antinuclear estava em 1/160 com um padrão citoplasmático fibrilar, tendo sido tratada com prednisona, azatioprina e hidroxiquina. Seus sintomas desapareceram. Mas no primeiro semestre de 2011, a paciente foi internada no serviço de emergência de um hospital universitário com febre alta (39°C), calafrios, mialgia, astenia muscular,

Tabela 1 – Resultados laboratoriais

	Internação	Dia 5	Dia 9	Dia 19	Alta
Hemoglobina (g/dL)	13,7	10,3	10,1	8,9	10,3
Hematócrito (%)	42,4	30,3	31,5	27,4	32,2
Plaquetas (por mm ³)	60.000	36.000	101.000	244.000	254.000
Leucócitos (por mm ³)	29.500	10.000	11.000	8.400	9.500
Glicose (mg/dL)	85	95	90	65	N.M.
Ureia (mg/dL)	27	24	34	25	34
Creatinina (mg/dL)	0,91	0,73	0,55	0,81	0,61
Albumina (g/dL)	3,0	2,6	2,2	3,1	N.M.
Globulina (g/dL)	3,6	3,7	3,0	3,4	N.M.
AST (U/L)	140	6.601	4.679	352	121
ALT (U/L)	62	1.115	1.325	422	136
Cálcio (mg/dL)	7,1	7,1	7,0	8,5	8,9
Sódio (mEq/L)	134	136	138	138	138
Potássio (mEq/L)	3,3	4,2	4,4	3,3	4,0
PCR (mg/dL)	1,06	1,32	4,84	1,51	N.M.
VHS (mm/h)	25	53	51	38	N.M.
CK (U/L)	N.M.	A.L.S.	45.265	9.117	2.681

AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; PCR, proteína C reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação; CK, creatina quinase; N.M., não mensurado; A.L.S., acima do limite superior.

leve cefaleia e poliartralgia (ombros, cotovelos, pulsos, quadris e joelhos). À internação, seus exames (tabela 1) revelaram trombocitopenia ($60.000/\text{mm}^3$), elevação da proteína C reativa (PCR), leucocitose sem neutrofilia, hipoalbuminemia, velocidade de hemossedimentação (VHS) discretamente elevada, níveis elevados de enzimas hepáticas [aspartato transaminase (AST) mais elevada do que alanina transaminase (ALT)]. Os níveis de complemento se situavam na faixa normal inferior. Os anticorpos antiácido desoxirribonucleico (anti-DNA), anti-SSB/La, anti-Smith e os anticorpos antirribonucleoproteínas nucleares (Anti-RNP) estavam normais. A urinálise revelou proteinúria ($30\text{mg}/\text{dL}$). Por ocasião da internação, foi solicitada sorologia para dengue, em função de uma suspeita epidemiológica – era verão no Rio de Janeiro e havia muitos pacientes afetados por este arbovírus. A paciente recebeu medicação sintomática.

Cinco dias depois da internação, os sintomas da paciente pioraram, com manifestação de astenia muscular, urina vermelha (urinálise: pH 8,5, densidade: 1,015, falso-positivo para hemoglobínúria (+++) sem eritrócitos, sem evidência de dimorfismo eritrocítico; a coleta de urina de 24h revelou $4.681,46\text{mg}$ de proteinúria) e aumento do edema mais pronunciado nos braços. A creatina quinase (CK) estava muito mais elevada do que a faixa de detecção para o limite superior de nosso teste (sistema de química clínica *dimension RXLMAX*, Siemens, EUA). A lesão muscular foi tão intensa que quatro dias se passaram antes que essa enzima pudesse ser detectada, ocasião em que alcançou um nível de $45.265\text{U}/\text{L}$. A paciente também apresentava AST ($6.601\text{U}/\text{L}$) e ALT ($1.115\text{U}/\text{L}$) elevadas, hipocalcemia ($7,1\text{mg}/\text{dL}$) e acidose metabólica, mas os eletrólitos e a função renal ainda estavam normais. Foi estabelecido um diagnóstico de rabdomiólise, tendo sido instituídas alcalinização urinária juntamente com hidratação vigorosa.

Transcorridas 48h, a paciente evoluiu com deterioração clínica e laboratorial. Manifestou edema generalizado, agora muito pior nos membros inferiores, o que dificultou a palpação dos pulsos arteriais da perna. Suspeitamos de síndrome do compartimento, com decisão em favor da pulsoterapia com metilprednisolona ($1\text{g}/\text{dia} \times 3$ dias). Nesse momento, uma exacerbação lúpica consistia na principal hipótese para a rabdomiólise. Os resultados da sorologia para dengue chegaram às nossas mãos apenas depois da administração da pulsoterapia. O anticorpo IgM estava em 20,38 Panbio (ELISA). Níveis acima de 11 Panbio sugerem infecção recente pelo vírus da dengue. A sorologia para o vírus da hepatite e para HIV teve resultado negativo. A alcalinização urinária e a hidratação vigorosa foram mantidas, e os sintomas melhoraram. Depois de 34 dias de hospitalização, a paciente recebeu alta e foi enviada para sua casa com um suprimento de cloroquina, prednisona e azatioprina. Nessa ocasião, seus exames laboratoriais revelavam melhora: as enzimas hepáticas estavam em queda (AST: $121\text{U}/\text{L}$, ALT $136\text{U}/\text{L}$) e seus níveis de CK ($2.681\text{U}/\text{L}$) diminuíram em 94,07% com relação ao mais elevado valor medido. A paciente estava assintomática.

Discussão

São várias as condições que podem causar rabdomiólise, por exemplo, trauma, medicamentos, transtornos genéticos

e doenças endócrinas, metabólicas e infecciosas.³ A rabdomiólise é raramente descrita em doenças reumatológicas. Na literatura, foram descritos seis casos desse problema em pacientes lúpicos: dois deles padeciam de lúpus discoide e quatro sofriam de LES. Os fatores precipitantes responsáveis pela indução da rabdomiólise em três desses pacientes foram: uso de medicamentos miotóxicos em um caso e infecção bacteriana em dois casos. Nos casos restantes, não foram identificados fatores precipitantes.⁶

Quando a paciente chegou ao hospital, a primeira hipótese foi reativação do lúpus, pois sua queixa principal era artralgia, e os exames laboratoriais revelavam trombocitopenia com PCR elevada. Depois de recebida a sorologia positiva para dengue, ficou mais claro que uma infecção era o fator precipitante para a rabdomiólise. As manifestações clínicas da dengue e da exacerbação do lúpus podem ser semelhantes – e tal quadro pode confundir o clínico. Entretanto, em uma revisão do banco de dados Medline, foram encontrados apenas alguns relatos de dengue mimetizando exacerbação lúpica.⁵

É importante que, nos países onde a dengue é doença comum, os clínicos diferenciem cuidadosamente uma exacerbação lúpica da infecção pelo vírus da dengue. Nesse caso, a epidemiologia da dengue (verão e o número elevado de casos infecciosos na ocasião) foi o indício preponderante para a solicitação da sorologia.

Evidências sugerem que a infecção bacteriana e viral pode se transformar em fator deflagrador de exacerbação lúpica nova ou recidivante em indivíduos geneticamente predeterminados. Isso foi comprovado, por exemplo, em casos de infecção pelo citomegalovírus. Estudos demonstram que a infecção pelo vírus de Epstein-Barr apresenta aberrações imunológicas dos linfócitos B e apoptose e mimetismo molecular que perpetuam a autoimunidade em pacientes com LES.⁷ Não contamos ainda com estudos provando uma relação entre dengue e LES, mas recentemente foi publicado um artigo que considera a possibilidade de o vírus da dengue deflagrar uma resposta imune disfuncional, resultando na ocorrência de autoimunidade e de LES acompanhado por nefrite lúpica.⁸ Na literatura, não há relato de rabdomiólise associada à febre dengue em paciente lúpico.

Os agentes virais que comumente podem causar rabdomiólise são Influenza A e B, HIV, Coxsackie e Epstein-Barr.³ A dengue compartilha diversas características com esses vírus, e já foram relatados alguns casos de dengue acompanhada de rabdomiólise.⁹ Não há causa comprovada para essa associação, mas foram propostas algumas hipóteses. Não foi demonstrada uma invasão viral direta do músculo, mas algumas biópsias musculares demonstraram inflamação significativa, variando desde um leve infiltrado linfocítico até focos de mionecrose grave. Citocinas miotóxicas, especialmente TNF liberado em resposta à infecção viral, podem ter sido causadoras da lesão muscular.¹⁰⁻¹²

Nos relatos de casos que descreveram rabdomiólise causada pela dengue, os pacientes foram tratados com alcalinização urinária e hidratação vigorosa, com um desfecho favorável em um dos casos e óbito no outro.⁹ A paciente descrita em nosso relato estava infectada com uma doença viral, mas a princípio foi tratada com pulsoterapia com metilprednisolona, porque a deterioração clínica percebida tinha sido

atribuída à exacerbação lúpica. A sorologia para dengue foi obtida apenas depois do estabelecimento desse tratamento. O desfecho clínico de nossa paciente foi favorável.

Não existe tratamento específico para a dengue, afora a analgesia e medicações antifebris.² No presente caso, optamos por metilprednisolona por causa da suspeita de deterioração clínica em função de uma exacerbação lúpica. Alguns autores argumentam que não existe evidência *in vivo* em apoio ao uso de agentes antivirais, medicamentos redutores da permeabilidade vascular e nem de corticosteroides; e que o uso de metilprednisolona em doses elevadas não consegue reduzir a mortalidade em pacientes com síndrome do choque da dengue (SCD) grave.¹³ Outros sugerem que 1g de metilprednisolona intravenosa durante 20 minutos (dose única) como medicação de resgate em pacientes cuidadosamente selecionados exibindo SCD reduz a mortalidade ($p=0.01$).¹⁴ Apesar disso, o autor desse artigo enfatiza a importância de estudos clínicos randomizados para a confirmação desse fato. Com relação ao tratamento da rhabdomiólise, existe apenas um relato de caso informado que a terapia com esteroides deve ser levada em consideração para o tratamento desse problema ou da miopatia associada à infecção pelo citomegalovírus, para prevenção da insuficiência renal ou de uma progressão fatal da doença.¹⁵ Portanto, é impossível decidir se os esteróides administrados à paciente tiveram qualquer influência em seu desfecho, pois não foram ainda publicados estudos clínicos tratando especificamente desse caso.

Conclusão

São poucos os casos de LES manifestando rhabdomiólise e nenhum deles previamente associado à febre dengue, conforme foi descrito em nosso relato de caso. Embora a rhabdomiólise seja uma apresentação incomum dessa infecção viral, as manifestações clínicas da febre dengue podem mimetizar a exacerbação lúpica. Reumatologistas, clínicos e infectologistas devem estar cientes das manifestações comuns dessas doenças, para que tenham condições de identificar os casos mais graves.

Agradecimentos

Michele Veldhoen.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue. Balanço Dengue: Semana Epidemiológica 1 a 39 de 2011 [Internet]. 2011 [acesso em 11 de novembro de 2011]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_2011_37_39.pdf.
2. Karakus A, Banga N, Voorn GP, Meinders AJ. Dengue shock syndrome and rhabdomyolysis. *Neth J Med*. 2007;65:78-81.
3. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *New Engl J Med*. 2009;361:62-72.
4. Nakashima CAK, Galhardo AP, Silva JFPM, Fiorenzano GR, Santos ABS, Leite MFS, Nogueira MA et al. Incidence and clinical-laboratory aspects of systemic lupus erythematosus in a southern Brazilian city. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51:231-39.
5. Souza SP, Moura CGG. Dengue mimicking a lupus flare. *J Clin Rheumatol*. 2010;16:47-48.
6. Carvalho JF, Mota LM, Bonfa E. Fatal rhabdomyolysis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2010;31:1243-5.
7. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005;38:473-85.
8. Rajadhyaksha A, Mehra S. Dengue fever evolving into systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report. *Lupus* [Internet]. 2012 [acesso em 8 de março de 2012]; 0:1-4. Disponível em: <http://lup.sagepub.com/content/early/2012/02/21/0961203312437807>.
9. Davis SJ, Bourke P. Rhabdomyolysis associated with dengue virus infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38:109-11.
10. Halstead SB. Dengue. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:471-6.
11. Konrad RJ, Goodman DB, Davis WL. Tumor necrosis factor and coxsackie B4 rhabdomyolysis. *Ann Intern Med*. 1993;119:861.
12. Gagnon S, Mori M, Kurane I. Cytokine gene expression and protein production in peripheral blood mononuclear cells of children with acute dengue virus infections. *J Med Virol*. 2002;67:41-6.
13. Rigau-Perez JG, Clark GC, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. 1998;352:971-7.
14. Premaratna R, Jayasinghe KG, Liyanarachchi EW, Weerasinghe OM, Pathmeswaran A, Silva HJ. Effect of a single dose of methyl prednisolone as rescue medication for patients who develop hypotensive dengue shock syndrome during the febrile phase: a retrospective observational study. *Int J Infect Dis*. 2011;15:433-4.
15. Sato K, Yoneda M, Hayashi K, Nakagawa H, Higuchi I, Kuriyama M. A steroid-responsive case of severe rhabdomyolysis associated with cytomegalovirus infection. *Rinsho Shinkeigaku*. 2006;46:312-6.