

Mielomeningorradiculite e Infecção por Citomegalovirus... Uma Forma de Apresentação de Lupus Eritematoso Sistémico

LEONOR CARVALHO, OLAVO GONÇALVES, LÍLIA MARTINS,
MANUEL SALGADO, NICOLAU DA FONSECA

Hospital Pediátrico de Coimbra

Resumo

Apresenta-se o caso clínico de uma rapariga de 9 anos de idade, com antecedentes irrelevantes, que adoeceu com um síndrome febril, alteração do estado geral, esplenomegália e exantema na face e mãos. Após 1 mês e meio de evolução da doença surgiu um quadro neurológico do tipo neuropatia periférica com disfunção do esfíncter vesical.

Dos exames efectuados destaca-se presunção de infecção recente por citomegalovirus e anticorpos antinucleares, anti-DNA e anti ds-DNA positivos.

Houve melhoria após tratamento sintomático com parassimpaticolítico e miorelaxante bem como prednisolona, com regressão completa das alterações neurológicas aos 20 meses de evolução da doença. Aos 30 meses mantinha-se assintomática a tomar prednisolona na dose de 0,1 mg/kg/48 horas.

Pensamos tratar-se de um caso de lupus eritematoso sistémico, que na sua forma de apresentação cursou com manifestações neuro-lógicas, tendo-se evidenciado também uma infecção/reactivação por citomegalovirus.

Discutem-se as hipóteses de interrelação entre as duas entidades, nomeadamente o papel da infecção por citomegalovirus, na iniciação dos processos de autoimunidade associados ao lupus eritematoso sistémico.

Palavras-chave: Mielomeningorradiculite, Citomegalovirus, Lupus eritematoso sistémico.

Summary

We describe a case of a 9-year-old girl, previously asymptomatic, that became sick, with a febrile syndrome, alteration of the general state, splenomegaly and face and hands exanthema. After one and a half months of evolution, she showed a picture of neurologic impairment, a sort of peripheral neuropathy, with dysfunction of bladder sphincter.

Among the laboratory studies that were done, we point out the presumption of recent cytomegalovirus infection and positive antinuclear, anti-DNA and anti-dsDNA antibodies.

She got better symptomatic treatment with a parasympathetic inhibitor and a myorelaxant, as well as with prednisolone, and showed complete remission of neurologic symptoms 20 months after illness had began. At 30 months she continued asymptomatic, medicated with prednisolone 0,1 mg/kg, every 48 hours.

We think that this is a case of systemic lupus erythematosus, that whose presented neurological impairment and, also, evidence of CMV infection/reactivation.

We discuss the hypotheses of association between this two entities, specially the role of CMV infection in initiation of the autoimmune processes associated to SLE.

Key-words: Myelo-meningo-radiculopathy, Cytomegalovirus, Systemic Lupus Erythematosus.

Introdução

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica, caracterizada por inflamação do tecido conjuntivo e pequenos vasos sanguíneos, sendo esta a lesão patológica básica ⁽¹⁾.

O LES surge em geral após os 5-6 anos de idade, afectando 3 a 6 vezes mais o sexo feminino ⁽¹⁾. O diagnóstico é clínico, confirmado por alterações laboratoriais específicas ⁽¹⁾. Os critérios, iguais aos do adulto, são utilizados desde 1982 (Quadro I), sendo possível o diagnóstico na presença de pelo menos quatro deles, verificados simultânea ou seriadamente, em qualquer período de observação ⁽¹⁾.

O atingimento do sistema nervoso central ocorre em 20-35% das crianças com LES, constituindo a 2.ª causa de morbi-mortalidade a seguir à nefrite lúpica ⁽¹⁾. Os diversos estudos mostram manifestações muito variadas, como cefaleias, alterações de personalidade, convulsões, síndrome cerebral orgânico ^(1, 2), assim como polineuropatias, quer motoras, sensitivas ou mistas, atingimento de pares craneanos, quadros sugerindo S. Guillain-Barré, mielopatia transversa... ^(1, 3, 4). Pode ocorrer também a associação simultânea de atingimento neurológico periférico e central como descrito por Karmochkine M et al ⁽⁵⁾.

A infecção por citomegalovirus (CMV) é uma doença universal, de todas as idades e de todos os estratos sócio-económicos ⁽⁶⁾. Contudo, as manifestações clínicas variam com a idade e o estado imunitário do indivíduo infectado ⁽⁶⁾. Nas crianças imunocompetentes é habitualmente assintomática, podendo, no entanto, haver casos de hepatite, síndrome mononucleósica e outras manifestações mais raras, tais como alterações hematológicas, gastrointestinais ou génito-urinárias ⁽⁶⁾. A doença neurológica é bem conhecida associada à infecção congénita ⁽⁶⁾ e como manifestação primária ou recorrente em doentes imunodeprimidos ^(6, 7, 8). Embora raros, os quadros de meningorradiculite também estão descritos em indivíduos imunocompetentes ^(6, 9).

Nos doentes com LES, o sistema imunitário deficiente, pode favorecer o aparecimento de manifestações graves associadas a infecções virusais, nomeadamente CMV. Por outro lado, admite-se o papel das infecções virusais crónicas ou latentes na iniciação dos processos de autoimunidade associados a doenças como o LES ⁽¹⁾. Sendo assim, poderá ser difícil assegurar qual o processo iniciador (o LES ou a infecção viral), quando os casos de tal modo complexos, se tornam um desafio diagnóstico.

Caso Clínico

MASB, criança do sexo feminino, de 9 anos de idade, era saudável até ao início da doença actual. O calendário

vacinal estava actualizado e os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Em Abril de 1994 iniciou um síndrome febril (máximo 38.5°C), de predomínio vespertino, associado a cefaleias e mialgias. Ao 7.º dia de evolução da doença (D7) o exame objectivo não mostrava alterações e as análises realizadas mostravam leucopenia (2,4x10⁹/l) e linfopenia (0,79x10⁹/l). Fez terapêutica sintomática com antipiréticos. Ao D30 houve exacerbação da febre e cefaleias. Cinco dias depois foi observada pela 1.ª vez no Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC). Apresentava estado geral ainda conservado, com exame objectivo sem alterações. Repetiu exames laboratoriais que mostraram: hemoglobina (Hb)-10,2g/dl, leucócitos-2,6x10⁹/l, linfócitos-0,67x10⁹/l, velocidade de sedimentação (VS) na 1.ª hora – 80 mm, proteína C reactiva (CRP)-negativa, reacção de Widal e Wright – negativas, radiografia do tórax – sem alterações. Manteve medicação sintomática. A hemocultura do D35 foi negativa, a serologia para vírus Epstein-Barr revelou imunidade e a de CMV um título de IgM-1600AU/l (positivo se título > 100 AU/l) e IgG-73 (positivo se título > 6AU/l), pelo método ELISA.

Ao D42 continuava febril, estava emagrecida e surgiu um exantema eritematoso malar, das plantas dos pés e pontas dos dedos das mãos e aspecto reticulado das palmas das mãos; o baço palpava-se 2-3 cm abaixo do rebordo costal; havia artrite das tíbio-társicas e joelhos. No dia seguinte surgiram subitamente dores intensas nos membros inferiores, incontinência urinária, agravamento das cefaleias, presença de sinais meníngeos, paraparésia flácida com força muscular de grau 3/6, reflexos miotáticos ausentes e cutâneo-plantares (RCP) indiferentes, hiperestesia cutânea e conservação das restantes sensibilidades. Da investigação complementar efectuada destaca-se: ionograma sérico sem alterações, doseamentos de transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica, desidrogenase láctica e creatinofosfoquinase dentro dos valores normais; Hb-9,2 g/dl, leucócitos 9,2x10⁹/l e 0,37x10⁹/l linfócitos, VS-105 mm na 1.ª hora, CRP-33µg/l, líquido cefalo-raquídeo (LCR) com proteínas-70 mg/dl, glicose-2mmol/l, 400 células/mm³ sendo 60% polinucleares; a pesquisa de antígenos (ags) bacterianos foi negativa; a ecografia abdominal mostrou apenas ligeira esplenomegália. A radiografia da coluna lombar, a tomografia axial computadorizada cranio-encefálica e a ressonância magnética nuclear (RM) lombo-sagrada não revelaram alterações significativas.

Tinha nesta altura um síndrome febril intermitente associado a linfopenia com 1 mês e meio de evolução e um quadro agudo de meningorradiculite e disfunção vesico-esfincteriana; laboratorialmente havia ainda sugestão de infecção recente a CMV (Quadro I).

Iniciou ceftriaxone e.v., que fez durante 10 dias e medidas gerais de suporte, tendo ficado apirética no dia

seguinte. As lesões cutâneas iniciais foram regredindo, mantendo eritema palmar e plantar mas surgiu uma bolha no calcanhar direito. Recuperou lentamente a força muscular, mantendo arreflexia miotática e os RCP indiferentes. Por manter disfunção vesico-esfíncteriana, iniciou nitrofurantoína profiláctica, baclofeno e oxibutinina além de cateterismos vesicais intermitentes.

Dos outros exames efectuados nos dias seguintes, salienta-se:

- Leucopenia e linfopenia em todos os hemogramas.
- Serologia para CMV ao D54: IgM 400AU/l e IgG 54AU/l, ao D70: IgM negativa e IgG 70 AU/l (Quadro I); serologias para vírus do síndrome da imunodeficiência adquirida, vírus da hepatite B e C negativas; doseamento de imunoglobulinas séricas dentro dos valores normais.

- No LCR, normalização citoquímica no controle 11 dias depois, cultura-negativa, imunoelectroforese sem alterações, pesquisa de ags e reacção de polimerase em cadeia para CMV - negativa.

- Ecocardiograma, RM cerebral e vertebro-medular - sem alterações.

- Electroneuromiografia (por razões técnicas só efectuada ao D58, a nível do nervo mediano esquerdo e músculo curto abdutor do polegar e tibial anterior) - sem alterações tal como as velocidades de condução.

- Estudo urodinâmico (ao D64) - «hiperactividade vesical caracterizada pela associação de ondas desinibidas do detrusor que surgem ao longo da fase de enchimento vesical e diminuição da compliance vesical... e dissinergia vesico-esfíncteriana».

- Anticorpos antinucleares (ANA) - positivos, padrão homogéneo, cromossomas positivos, título 1/640; anticorpos anti-ds DNA-8.9U/ml (positivo se > 4.2U/ml); C3-0.48 g/l (0.8-1.55); C4 e CH100-valores normais.

Após conhecimento destes últimos resultados laboratoriais, cumpria critérios de diagnóstico de LES (Quadro II).

Fez-se uma reavaliação laboratorial incluindo estudo da coagulação, teste de Coombs, anticorpos anti-cardiolipina, proteinograma electroforético sérico, proteinúria de 24 horas, prova de Mantoux, sendo todos normais.

Iniciou então (ao D80) prednisolona, por via oral, na dose de 2 mg/kg/dia.

Nos meses seguintes, ocorreram verperflúo e fotossensibilidade; manteve linfopenia, ANA positivos com anti ds-DNA negativos (Quadro I); a função renal e a avaliação oftalmológica não sofreram alterações. Assistiu-se a melhoria progressiva do quadro neurológico, com resíduos vesicais cada vez menores permitindo a suspensão da oxibutinina e baclofeno após 6 meses e reaparecimento dos reflexos sendo o exame neurológico normal aos 20 meses de evolução da doença.

Na última avaliação (30 meses de evolução da doença / 27 meses de corticoterapia), o exame neurológico era normal e mantinha como terapêutica prednisolona em baixas doses e em dias alternados (0,1 mg/kg/48 horas). Os ANA tinham um título de 1/160, o anticorpo anti-histonas 3,4 (positivo > 1,4), os anticorpos anti-ds DNA, Sm, RNP, SSA, Ro, anticardiolipina e o anticoagulante lúpico eram negativos. Os doseamentos de C3 e C4 eram normais e o CH100 era 35 (normal \geq 60 U/ml).

QUADRO I
Evolução de alguns valores laboratoriais

	D7	D35	D43	D50	D54	D70	M7	M18	M30
Hb (g/dl)	11,1	10,2	9,2	10,1	10,2	10,1	12,6	14,1	
Leuc. totais (x 10 ⁹ /L)	2,4	2,6	9,2	3,4	6,1	4,6	4,2	7,7	
Linfócitos (x 10 ⁹ /L)	0,79	0,67	0,37	0,68	1,1	2,1	1,2	0,8	
ANA anti-ds DNA (pos.>4,2U/l)					+(1/640) 8,9		+(1/320) neg.	+(1/320) neg.	+(1/160) neg.
Serologia CMV IgM (pos.>100AU/l)		1600			400	neg.	neg.		
IgG (pos.>6AU/l)		73			54	70	50		

(D - dia de evolução da doença; M - mês de evolução da doença).

Discussão

O caso apresentado cumpriu critérios suficientes para o diagnóstico de LES (Quadro II), corroborado pela evolução de 30 meses pois, para além dos critérios já verificados na data da alta, surgiram posteriormente vespertílio

e fotossensibilidade. Neste tipo de doença, de etiologia desconhecida, com manifestações clínicas muito variadas e história natural imprevisível⁽¹⁾, a evolução temporal é indispensável para se sedimentar um diagnóstico de certeza.

QUADRO II
Critérios de diagnóstico do Lupus Eritematoso Sistémico (LES).
American Rheumatism Association, 1982

1. Vespertílio
2. Lupus discóide
3. Fotossensibilidade
4. Ulcerações bucais ou nasofaríngeas
5. Artrite (2 ou mais articulações periféricas)
6. Serosite: pleurite ou pericardite
7. Alterações renais¹ (proteinúria persistente > 0,5 g/dia ou cilindros celulares)
8. Alterações neurológicas¹: convulsões ou perturbações psíquicas, mielite transversa*, neuropatia periférica*, arterite cerebral*
9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica com reticulocitose ou leucopenia ou linfopenia ou trombocitopenia
10. Imunoserologia positiva¹: Células LE ou anticorpo anti-DNA ou anticorpo anti-Sm ou serologia da sífilis falsamente positiva (durante pelo menos 6 meses com TPA Abs ou TPI negativos)
11. Anticorpos anti-nucleares positivos

¹ A presença de qualquer dos itens satisfaz o critério.

* Modificado por: Jacobs JC. S.L.E. In: Pediatric Rheumatology for the Practitioner. 2nd ED Springer – Verlag New York 1992: 409-526.

Quando, com 1 mês e meio de evolução de um síndrome febril intermitente associado a linfopenia surgiu um quadro agudo de meningo-radiculite e disfunção vesico-esfincteriana, a hipótese de LES também foi considerada como uma causa possível, embora houvesse a sugestão de infecção recente a CMV. Apesar de ser uma situação muito rara, a infecção por CMV⁽⁹⁾, poderia justificar todo o quadro patológico (infecção por CMV com linfopenia secundária... e meningite bacteriana?, e síndrome de Guillain-Barré?). Surgiram então os resultados positivos dos ANA, acs anti-ds DNA e valores baixos de C3 que levaram a considerar como diagnóstico principal o LES com alterações neurológicas na apresentação, sem esquecer, no entanto, que aquela infecção também pode cursar com alterações imunopatológicas deste tipo.

O LES é considerado o protótipo de doença auto-imune no Homem⁽¹⁾, e assim, a detecção de ANA e as outras alterações imunopatológicas, vieram reforçar a afirmação do diagnóstico, que, por definição, é clínico⁽¹⁾.

A infecção ou reactivação por CMV, apoiada em títulos elevados de IgM que negativaram aos 2.5 meses de evolução da doença e antigenúria positiva, terá ocorrido

simultaneamente com o episódio de apresentação do LES ou ter-se-á tratado de uma infecção a CMV numa criança com mecanismos imunitários alterados face a um LES activo?

A gravidade da doença provocada por este vírus é bem conhecida nos doentes imunodeprimidos^(7, 8) e não custaria admiti-la neste caso. Por outro lado, dada a evidência da evolução paralela das duas entidades, poderemos também considerar o papel da infecção viral na iniciação dos mecanismos de autoimunidade que desencadearam um LES activo⁽¹⁾. Pensamos que qualquer das hipóteses é admissível, não se tendo encontrado na literatura descrições semelhantes; estão sim descritos quadros neurológicos graves em relação a cada uma destas situações isoladas^(5, 9, 10). No LES, as alterações neurológicas tanto podem surgir precocemente, como numa fase mais tardia de evolução da doença^(3, 10, 11).

Outro aspecto a ter em conta é a existência de linfopenia desde o início da doença, admitindo alguns autores alguma relação entre a linfopenia que resultará da acção de anticorpos anti-linfocíticos e a doença do sistema nervoso central, por reacção cruzada entre aqueles anticorpos

e o tecido neuronal ⁽¹⁾. Outro dos mecanismos patogênicos admitidos para as lesões neurológicas no LES são as lesões vasculares, resultantes da vasculite e infiltração perivascular, com proliferação do tecido conjuntivo, oclusão transitória das pequenas artérias e arteríolas, e micro-hemorragias medulares ⁽³⁾. Noutros casos, nomeadamente de mielite transversa, o síndrome antifosfolípido (aFL), poderá ser uma boa explicação ⁽⁴⁾. O quadro de hipercoagulabilidade com fenómenos oclusivos ou a interacção directa com os fosfolípidos da medula espinhal são os mecanismos evocados ⁽⁴⁾. A nossa doente não tinha um síndrome aFL pois os acs anticardiolipina e anticoagulante lúpico eram negativos.

Esta doente apresentou atingimento neurológico periférico (neuropatia periférica) e central (disfunção vesico-esfincteriana), à semelhança do que encontramos descrito por Karmochkine M et al ⁽⁵⁾ em relação a uma doente de 24 anos de idade com um quadro de polinevrite sensitivo-motora dos membros inferiores de instalação súbita e uma mielite transversa. No nosso caso não se tratou de uma mielite transversa, situação rara mas bem definida em relação ao LES ^(2, 3, 4, 12), pois não ocorreu «nível» de lesão sensorial. A disfunção vesico-esfincteriana, com as características urodinâmicas descritas, de bexiga neurogénica com hiperactividade vesical resultante de ondas não inibidas do detrusor associadas a diminuição da compliance vesical e dissinergia vesico-esfincteriana, traduz-nos uma lesão central que imagiologicamente não conseguimos documentar (RM vertebro-medular sem alterações). Também neste caso a lesão neurológica periférica carece de documentação complementar. A electroneuromiografia deveria ter sido realizada mais cedo e num território neuromuscular mais adequado. Karmochkine M et al ⁽⁵⁾, demonstraram histologicamente a lesão axonal, o que não seria fundamental no nosso caso perante a boa evolução verificada.

Um tratamento eficaz foi possível apenas com corticoterapia oral, além das medicações sintomáticas de bexiga neurogénica, com evolução progressivamente favorável até regressão completa das alterações neurológicas. A gravidade das manifestações neurológicas tem levado alguns autores a desaconselhar o tratamento apenas com corticóides orais, e antes a recomendar um tratamento precoce e progressivo com a administração de pulsos de metilprednisolona endovenosa, associada ou não a ciclofosfamida ^(3, 12). Quando a evolução mesmo assim não é favorável, é necessário recorrer a imunossuppressores ^(1, 3, 4, 12) ou intervenções mais agressivas como a plasmaférese ⁽⁵⁾. Admitimos como explicação, que uma mielo-radikulite não tenha a gravidade de uma mielite transversa, e assim a boa evolução verificada.

Nas infecções graves por CMV, incluindo as manifestações neurológicas, está indicado o tratamento com ganci-

clovir, o primeiro antivírico específico disponível para o tratamento desta infecção ⁽⁶⁾. Na criança, os dados sobre eficácia e toxicidade ainda são escassos ⁽⁶⁾. O foscarnet é um fármaco alternativo, particularmente nos casos graves e resistentes ao ganciclovir ⁽¹²⁾. No caso apresentado, o tratamento antivírico estaria indicado mas não foi efectuado. As questões levantadas quanto ao diagnóstico principal (LES ou infecção a CMV?), infecção primária ou reactivação, e principalmente a boa evolução verificada com a corticoterapia, levaram a adiar esse tratamento que então já seria obsoleto.

Actualmente, é raro ocorrer a morte por crise lúpica, provavelmente pelo uso eficaz da corticoterapia ⁽¹⁾. Constituem causas de mortalidade a infecção, a doença renal, a doença neurológica, a doença cardíaca ^(1, 2). O prognóstico do LES na criança, embora tenha melhorado continua a ser imprevisível, em especial nos primeiros 24 meses de evolução ⁽¹⁾, sendo as manifestações neurológicas persistentes factor de mau prognóstico. No caso que apresentámos, um quadro neurológico grave na apresentação evoluiu favoravelmente, sem recidivas até ao momento. No entanto, esta doente continua a apresentar alterações laboratoriais (ANA positivos e linfopenia), não sendo possível predizer a sua evolução mesmo a médio prazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Systemic Lupus Erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology. Second Edition. Churchill Livingstone New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo 1990; 261-329.
2. Jacobs JC. S.L.E. In: Pediatric Rheumatology for the Practitioner. 2nd Ed Springer - Verlag New York 1992; 409-526.
3. Boumpas DT, Patronas NJ, Dalakas MC, Hakim CA, Klippel JH, Balow JE. Acute Transverse Myelitis in Systemic Lupus Erythematosus: Magnetic Resonance Imaging and review of the literature. *J Rheumatol* 1990; 17: 89-92.
4. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Transverse Myelitis: A manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17: 34-7.
5. Karmochkine M, Bironne P, Gherardi R, Jarrousse B, Glowinski J, Guillemin L. Neuropathie périphérique avec vascularité épineurale et myélite transverse au cours du lupus érythémateux disséminé. *Ann Int Med* (Paris) 1993; 144: 145-7.
6. Demmler GJ. Acquired Cytomegalovirus Infections. In: Feigin R, Cherry H, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1992; 1532-47.
7. Kim YS, Hollander H. Polyradiculopathy due to cytomegalovirus: report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 32-7.
8. Decker CF, Tarver III JH, Murray DF, Martin GJ. Prolonged concurrent use of ganciclovir and foscarnet in the treatment of polyradiculopathy due to Cytomegalovirus in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 548-9.
9. Rogeaux O, Bedos JP, Wolf M, Vachon F. Myelo-méningo-radikulite, secondaire à une infection à CMV chez un sujet non immunodéprimé. Traitement par foscarnet. *Ann Int Med* (Paris) 1992; 143: 219-20.

10. Steinlin M, Blaser S, Gilday D. Neurologic manifestations of pediatric Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 191-7.
11. Parikh S, Swaiman K, Kim Y. Neurologic characteristics of childhood lupus erythematosus. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 198-201.
12. Barile L, Lavalle C. Transverse myelitis in Systemic lupus erythematosus – the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclofosfamide. *J Rheumatol* 1992; 19: 370-2.

Correspondência: Leonor Carvalho
Hospital Pediátrico de Coimbra
Av. Bissaya Barreto
3030·COIMBRA
Telefone: 039 / 48 03 00
Fax: 71 72 16