

Mielite transversa por Zika vírus em paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) - relato de caso em Manaus - AM

Transverse myelitis by Zika virus in patient with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - case report in Manaus - AM

Anne Caroline da Silva Menezes¹, Marcello Facundo do Valle Filho²,
Rafael Marques Figueiredo¹, Junior Apaestegui Coriat¹

RESUMO

Objetivo: Relatar caso clínico de uma paciente com Mielite Transversa diagnosticada com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Zika Vírus. **Relato de Caso:** Paciente diagnosticada em Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) com nefrite lúpica classe IV há 15 anos em remissão, iniciou quadro de mialgia difusa prejudicando deambulação. Após melhora espontânea do quadro, paciente permaneceu com queixa de astenia e cefaleia intensa unilateral esquerda recorrente, evoluindo com síncope, paraparesia em membro inferior em caráter progressivo ascendente seguido de crise convulsiva tipo tônico clônico generalizado de início disruptivo. Um primeiro exame do liquor cefalorraquidiano (LCR) foi solicitado, sem evidência de alteração na análise bioquímica simples. Outras alterações laboratoriais foram identificadas, além do método de reação em cadeia de polimerase (PCR) para Zika vírus na urina e liquor cefalorraquidiano (após coleta) detectáveis. Foram detectadas alterações à ressonância magnética compatíveis com mielite transversa. A investigação etiológica durou dois meses e meio, com duas internações no período. Apesar das manifestações neurológicas do Zika Vírus serem ordinariamente inespecíficas, raras e brandas, não se deve desconsiderar a hipótese diagnóstica de mielite transversa em área endêmica para arboviroses com manifestações neurológicas mesmo após liquor cefalorraquidiano e outros exames inespecíficos com o achado clínico, considerando paciente remissiva do quadro de lupus eritematoso sistêmico há 15 anos.

Descritores: Mielite transversa; Lupus eritematoso sistêmico; Zika vírus; Humanos; Relato de casos.

ABSTRACT

Objective: case report of a patient with transverse myelitis diagnosed with systemic lupus erythematosus and Zika Virus. **Case report:** Patient diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) with class IV lupus nephritis for 15 years in remission, begins to have diffuse myalgia, impairing walking. After spontaneous improvement of the condition, the patient remained complaining of asthenia and recurrent left unilateral severe headache, evolving with syncope, progressive ascending paraparesis in the lower limb, followed by a generalized tonic clonic seizure type of disruptive onset. A first examination of the cerebrospinal fluid (CSF) was requested, without evidence of alteration in the simple biochemical analysis. Other laboratory alterations were identified, in addition to the polymerase chain reaction (PCR) for detectable Zika virus in urine and cerebrospinal liquor (after collection). Changes were detected on magnetic resonance imaging (MRI) compatible with transverse myelitis. The etiological investigation lasted two and a half months, with two hospitalizations in the period. Although the neurological manifestations of Zika Virus are ordinarily nonspecific, rare and mild, the diagnostic hypothesis of transverse myelitis in an endemic area for arboviruses with neurological manifestations should not be disregarded even after cerebrospinal fluid and unspecified with the other clinical, remissive of the clinical picture lupus erythematosus systemic 15 years ago.

Keywords: Myelitis, transverse; Lupus erythematosus, systemic; Zika virus; Humans; Case reports.

¹ Hospital Universitário Getúlio Vargas – HUGV. Universidade Federal do Amazonas/UFAM. Manaus (AM)

² Faculdade Metropolitana – FAMETRO. Manaus(AM)

Autor correspondente: Marcello Facundo do Valle Filho
(92) 98124-7113. E-mail: marcello_valle@outlook.com

Conflito de interesse: nenhum

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) atinge todos os sistemas do corpo, de caráter autoimune e de origem desconhecida podendo estar relacionado a fatores ambientais, sendo uma patologia inflamatória crônica, com predominância no sexo feminino, em período fértil, de raça asiática e negra.⁽¹⁾

As manifestações neuropsiquiátricas apresentam importante impacto no prognóstico da doença pela sua frequente gravidade, sendo a mielopatia uma manifestação rara, acometendo entre 1% e 2% dos pacientes. O diagnóstico deve ser considerado em casos de fraqueza muscular bilateral nos membros inferiores, com ou sem envolvimento dos superiores, desordem sensorial e similar nível de acometimento motor, com ou sem acometimento intestinal e vesical.^(2,3)

Em geral, a mielite se manifesta como quadro agudo que progride em horas ou dias. Pode ser precedida por sintomas gerais como febre, cefaleia e vômitos e, após curto período, inicia-se com parestesia e parestesia de membros inferior, geralmente graves, podendo levar à paraplegia ou, menos frequente, tetraplegia, déficit sensorial e disfunção esfinteriana que irá se expressar como incontinência urinária e fecal.^(4,5)

O envolvimento motor é quase sempre bilateral, embora não necessariamente simétrico e com gravidade variável. O déficit motor mais comum é paraparesia espástica. O déficit sensorial também é bilateral, com manifestações desde anestesia (abaixo do nível da lesão medular) até dissociação exclusivamente termoalgésica. O segmento mais acometido é o torácico, entre T5 e T8, geralmente bem definido.^(6,7)

A fisiopatologia da mielite transversa pode ser explicada com base nas vasculares e trombose de pequenos vasos. O frequente acometimento em nível torácico, setor com os menores vasos da vasculatura medular e mais vulnerável a mecanismo de trombose, fortalecem os indícios.^(6,7)

O zika vírus (ZIKV) é um arbovírus caracterizado por cefaleia, exantema, mal estar, edema e dores articulares, por vezes intensas, considerada doença exantemática benigna com sintomas leves, apresentando febre baixa (<38,5C) acompanhada de erupção cutânea e pruriginosa, com fadiga durante uma semana e artralgia em pequenas articulações.^(8,9)

Apesar de seu quadro geralmente autolimitado, complicações neurológicas severas vêm sendo registradas nas epidemias recentes, com aparecimento de meningoencefalites, mielite, Síndrome de Guillain-Barré (SGB), paralisia facial e surdez. Algumas manifestações ocorrem simultaneamente ou alguns após o início dos

sintomas sistêmicos, podendo haver atraso de mais de duas semanas no caso da mielite e SGB.⁽⁹⁾

Quando infectados pelo Zika Vírus, 18% dos pacientes irão apresentar os sintomas clássicos descritos, enquanto a maioria irá cursar de forma oligossintomática ou assintomática. Portanto, é importante que os profissionais de saúde observem a evolução dos casos e reportem ao serviço de vigilância em saúde do seu município caso as complicações comecem a aumentar ou surgir sintomas diferentes dos expostos.^(10,11)

Quanto ao diagnóstico diferencial, o *Aedes Aegypti* pode ser infectado simultaneamente pelo vírus da Zika e da Dengue, porém, transferindo preferencialmente o primeiro.⁽¹¹⁾ Os sintomas entre a Dengue, Zika e Chikungunya apresentam sinais clinicamente parecidos, como febre, cefaleia, artralgias, náuseas e exantemas, porém, com detalhes que os diferenciam, principalmente em relação a febre.⁽¹²⁾

Em Guadalupe paciente de 15 anos apresentava hemiparesia esquerda, dor no braço esquerdo, dores de cabeça frontais, hiperemia conjuntivas, sinais de irritação meníngea, dor lombar aguda, parestesia no lado esquerdo do corpo, entre outros sintomas. Com leucócitos elevados, ressonância magnética cerebral normal, evoluiu para disúria e retenção urinária com necessidade de cateterismo, mas sem frequência ou urgência urinária anormal.⁽¹³⁾

Um edema indicava lesão cervical aumentada. A eletromiografia e o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) estavam normais. Os achados no LCR normalmente são inespecíficos em pacientes com mielopatia, com alteração mais frequente a pleocitose (53%) com predomínio de linfócitos.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Com altas concentrações do Zika Vírus através da Reação de Transcriptase Reversa (PCR) no LCR, foi iniciado metilprednisolona e, um mês após a internação, a paciente apresentava fraqueza moderada em ambas as pernas, andando sem ajuda.⁽¹³⁾

Até então acreditava-se que o Zika Vírus causava infecções benignas, mas esse caso sugere neurotropismo e que, além do quadro clínico usual de mielite, evolui com dores intensas e que deve ser considerado para esclarecer o espectro e incidência das associações neurológicas.⁽¹³⁾

Portanto, traz-se um detalhamento de caso raro e com importante e particular curso clínico, envolvendo três patologias diferentes (Lupus Eritematoso Sistêmico, doença causada pelo vírus Zika e Mielite Transversa Aguda) e que as conclusões podem contribuir ao mundo científico, acadêmico e profissional.

RELATO DE CASO

ACSM, 24 anos, feminino, diagnosticada em Lupus Eritematoso Sistêmico com nefrite lúpica classe IV há 15 anos em remissão, iniciou quadro de mialgia generalizada prejudicando deambulação, associada episódios febris aferidos (temperatura axilar em torno de 38,1°) e adnamia com duração de 3 dias, sem outros comemorativos. Após melhora de mialgia, a paciente passou a apresentar queixa de astenia e cefaleia intensa unilateral esquerda tipo pulsátil recorrente sem melhora com sintomáticos, por um mês, evoluindo com hipotensão e síncope.

Foi admitida em hospital terciário, lúcida porém, algo desorientada (ECG:14), hipocorada (+/4+), eupneica em ar ambiente, em cadeira de rodas devido dificuldade de deambulação referida como “fraqueza nas pernas”, que não estava presente antes do episódio de síncope. Durante o exame físico foi observado paraparesia do tipo progressivo ascendente em membros inferiores, marcha atáxica, paresia espástica, força global 4+, porém, 4- em membros inferiores, reflexos presentes, sensibilidade preservada, eumetria, eudiadococinesia e não foram observadas alterações nos nervos cranianos. Sinal de Hoffman positivo bilateralmente.

Foram solicitadas três tomografias de crânio, sem revelarem alteração significativa que justificasse o quadro algico. Na primeira internação optada pela equipe médica para investigação da etiologia e controle algico da cefaleia, a paciente apresentou 3 crises convulsiva tipo tônico-clônico generalizada com início disruptivo, com resposta primária ao diazepam, tendo como provável fator desencadeante o quadro algico intenso, permanecendo com cefaleia de caráter pulsátil em região temporal esquerda associado a náuseas e fotofobia no período pós-ictal, sendo necessário infusão de clorpromazina para controle do sintoma. Devido esta nova alteração neurológica solicitou-se coleta de liquor cefalorraquidiano, sem evidência de alteração na análise bioquímica simples.

Simultaneamente, realizou-se hemograma, função renal e Proteína C Reativa (PCR) que resultaram normais, velocidade de hemossedimentação (VHS) igual a 49 mm/1h, hemocultura e urinocultura negativa, proteinúria na urina de 24 horas no valor de 602 mg/24hrs, complemento sérico C3 e C4 normais, Anti-corpo Anti-DNA negativo, anti Cardiolipina IgM negativo, Beta-2-Glicoproteína negativo, anticorpo anti-aquaporina não reagente, sorologia para Dengue IgM negativo, PCR para Zika vírus no soro negativo, PCR para Zika vírus na urina detectável.

Devido ao surto de arboviroses em Manaus-AM, a sintomatologia apresentada sugerindo infecção por arbovírus e persistência do quadro, uma recoleta do LCR foi solicitada, porém, novamente sem alterações bioquímicas significativas, com glicemia e celularidade dentro dos valores de referência, entretanto amostra resultou positiva para Zika vírus através da técnica de PCR.

Foram detectadas alterações à ressonância magnética compatíveis com mielite transversa, com hipersinal em T2. A terapêutica instituída foi Imunoglobulina Humana 2g/kg em 5 dias associado a metilprednisolona 125mg 1x/dia seguido por pulsoterapia com metilprednisolona 1g por 5 dias com melhora significativa do quadro de paraparesia e cefaleia após o segundo dia de infusão dos medicamentos.

DISCUSSÃO

A associação mais importante de qualquer desfecho de tratamento no Lupus Eritematoso Sistêmico é a redução no acúmulo de danos causados ao paciente. Apesar de muitas discussões na definição da remissão da doença, com conceitos mais ou menos rigorosos, são necessários estudos por períodos mais longos de observação para avaliar a remissão sustentada, para definir o que de fato se encaixa em remissão ideal e ser possível enquadrar a paciente relatada.⁽¹⁶⁾

Manifestações neurológicas, com predomínio de acometimento pelo sistema nervoso central são raras, afetando cerca de 1% dos pacientes diagnosticados. Mielopatias devem entrar na lista de diagnósticos diferenciais quando o paciente apresentar evolução rápida de fraqueza bilateral em membros inferiores, desordens sensoriais, com ou sem nível sensitivo, podendo estar presente também comprometimento intestinal ou vesical. Deve-se, prioritariamente, excluir lesões que culminem em compressão medular.

Os critérios de Mielite Transversa Idiopática foram estabelecidos em 2002 pelo Myelitis Consortium Working Group, definidos por: manifestações clínicas de fraqueza de membros inferiores associado a comprometimento sensorial na presença de sinais inflamatórios no líquido cefalorraquidiano (LCR) pela presença de pleocitose ou elevação das Imunoglobulinas do tipo IgG ou pela impregnação pelo contraste gadolínio na ressonância magnética.

Em relação a mielite transversa aguda, apresentada neste caso clínico, relacionada a uma doença multifocal do sistema nervoso central, como no caso do LES, corroboram os achados na literatura, demonstrando sua fisiopatologia heterogênea, com sintomatologia variante dependendo da causa base e da gravidade dos danos na

mielite e nos neurônios na medula espinhal, sendo mais comuns a disfunção aguda e subaguda motora, sensitiva e autonômica, podendo ocorrer espasticidade, fadiga, depressão e dores neuropáticas com evolução típica ao longo de horas ou dias, com paraparesia grave, arreflexia e um nível sensorial bem estabelecido, conforme observado na paciente.⁽¹⁷⁾

A Ressonância Magnética (RM) é o exame de escolha na abordagem da mielite, sendo importante diferenciar lesões de natureza neoplásica ou vascular e sugerir agente etiológico específico. No caso foi feita a diferenciação através de análise de PCR na amostra líquórica, entretanto, a diferenciação entre as diversas etiologias virais apenas pela RM é difícil, sendo necessária associação com achados clínicos e laboratoriais, conforme conduta adotada.⁽¹⁷⁾

A literatura apresenta apenas alguns estudos de caso em relação a mielopatias apresentadas por pacientes lúpicos, e os existentes apontam a pouca especificidade em relação aos achados na RM, e também ratificam a impossibilidade de tal exame ser usado para acompanhamento por não apresentar correlação clínico-radiológica.

Como a paciente não apresentava sinais de recidiva do LES, foram considerados os achados clínicos e laboratoriais para manter como suspeita a etiologia viral. O hipersinal em T2 de localização central, principalmente nos segmentos torácicos, é um achado comum na RM da Mielite Transversa, conforme observado na paciente relatada.⁽¹⁸⁾

Quando houver disfunção da bexiga ou do intestino, sugere-se diagnóstico de síndrome medular. Fato que não fora observado na paciente, apesar da perda da função urinária e o dano sensorial serem prevalentes como consequência da mielite transversa aguda.^(19,20)

Com relação ao tratamento instituído, a literatura, apesar dos poucos casos descritos, preconiza a combinação de pulsoterapia e metilprednisolona (MP) seguida de ciclofosfamida (EV), orientado pelo quadro clínico apresentado. Na paciente em questão, devido tempo de progressão e sintomatologia, optou-se, primariamente, por infusão de Imunoglobulina Humana, enquanto aguardou-se o resultado da análise líquórica, seguido por pulsoterapia de metilprednisolona com resolução completa dos sintomas após o quinto dia de tratamento. A paciente realizou acompanhamento ambulatorial durante dois anos, sem apresentar recidivas.

A dificuldade na identificação do agente etiológico por técnicas de biologia molecular, com a possibilidade de reações cruzadas com outros vírus da família Flaviviridae, como o vírus da dengue e o da febre amarela, deve ser levada em consideração na investigação. O fato

é que o diagnóstico laboratorial deve ser buscado, seja pelo método reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) no soro ou na urina se os sintomas tiveram início há menos de duas semanas ou por sorologia.⁽⁸⁾

Quanto aos quadros neurológicos, destaca-se que até a epidemia da Ilha Reunião no Oceano Índico, quando foram registrados quadros neurológicos graves como encefalites fatais, milites e paralisia periférica, a infecção pelo ZIKV era considerada doença benigna e autolimitada.⁽²¹⁾

Dessa forma, não se deve desconsiderar a hipótese diagnóstica de mielite transversa em área endêmica para arboviroses com manifestações neurológicas, mesmo após sintomas, LCR e outros exames apresentarem resultados inespecíficos, com o achado clínico, devendo esta etiologia estar presente na lista de diagnósticos diferenciais. Apesar da especificidade de paciente em remissão do quadro de LES há 15 anos, o caso tem importante impacto na comunidade científica, acadêmica e profissional.

REFERÊNCIAS

1. Skare TL. Reumatologia: princípios e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Kooga, 2007. 335p.
2. West SG. neuropsychiatry lupus. *Rheumat Dis Clin North Am.* 1994;20(1):129-58.
3. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608.
4. Andrianakos AA, Duffy J, Suzuki M, Sharp JT. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus. Report of three cases and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1975;83(5):616-24.
5. Katsiari CG, Giavri I, Mitsikostas DD, Yiannopoulou KG, Sfakakis PP. Acute transverse myelitis and antiphospholipid antibodies in lupus. No evidence for anticoagulation. *Eur J Neurol.* 2011;18(4):556-63. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2012;19(5):793.
6. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2000[cited 2020 Jun 21];59(2):120-4. Available from: Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature - PMC (nih.gov)
7. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3378-87.
8. Brogueira P, Miranda AC. Vírus Zika: Emergência de um velho conhecido. *Medicina Interna [Internet],* Lisboa. 2017[citado 2020 Jun 21];24(2):146-53. Disponível em: Vírus Zika: Emergência de um Velho Conhecido | Medicina Interna (spm.pt)
9. Pinheiro TJ, Guimarães LF, Silva MT, Soares CN. Neurological manifestations of chikungunya and Zika infections. *Arq Neuro-Psiquiatr [Internet].* 2016[citado 2020 Nov 21];74(11):937-43. Disponível em: SciELO - Brasil - Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Zika: Abordagem Clínica na Atenção Básica [Internet]. Brasília, DF: MS; 2016. [citado 2020 Jul 27]. Disponível em: [livro_CursoZika.indd \(saude.pi.gov.br\)](#)
11. Chaves BA, Orfano AS, Nogueira PM, Rodrigues NB, Campolina TB, Nacif-Pimenta R, et al. Coinfection with Zika Virus (ZIKV) and dengue virus results in preferential ZIKV transmission by vector bite to vertebrate host. *J Infect Dis*. 2018;218(4):563-71.
12. Oliveira LF. Conhecimentos, atitudes e práticas em relação à dengue, Zika e chikungunya : uma revisão sistemática. Dissertação de mestrado. Brasília, DF: Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde; 2021.
13. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran TH, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet*. 2016;387(10026):1481.
14. Schulz SW, Shenin M, Mehta A, Kebede A, Fluerant M, Derk CT. Initial presentation of acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: demographics, diagnosis, management and comparison to idiopathic cases. *Rheumatol Int*. 2012;32(9):2623-7.
15. Barile L, Lavalle C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus - the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol*. 1992;19(3):370-2.
16. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Hug M, Louthrenoo W, Luo SF, Wu YJJ, et al. Evaluation of remission definitions for systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(2):103-10.
17. Carvalho GB, Sandim GB, Tibana LA, Tertulino FF, Idagawa MH, Abdala N. Diagnóstico diferencial das lesões inflamatórias e infecciosas do cone medular utilizando a ressonância magnética. *Radiol Bras* [Internet]. 2013 [citado 2020 Jun 21]; 46(1):51-5. Disponível em: SciELO - Brasil - Diagnóstico diferencial das lesões inflamatórias e infecciosas do cone medular utilizando a ressonância magnética Diagnóstico diferencial das lesões inflamatórias e infecciosas do cone medular utilizando a ressonância magnética
18. Vasconcelos MM, Vasconcelos LA, Brito AR. Avaliação do déficit motor agudo no ambiente de pronto-socorro pediátrico. *J Pediatría*. 2017;93(1):26-35.
19. Souza MT. Aspectos etiopatogênicos e clínicos da mielite transversa aguda: uma revisão literária. *Realização*. 2021;35:21.
20. Donalísio MR, Freitas AR, Von Zuben AP. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. *Rev Saúde Pública*. [Internet]2017; [cited 2010 May 24] (30):1-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/Nym8DKdvfL8B3XzmWZB7hJH/?format=pdf&lang=pt>
21. Tavasoli A, Tabrizi A. Transverse myelitis in children, literature review. *Iran J Child Neurol* [Internet]. 2018[cited 2019 Jun 21];12(2):7-16. Available from: Acute Transverse Myelitis in Children, Literature Review - PMC (nih.gov)