

ANEMIA POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.

CYTOMEGALOVIRUS ANEMIA IN A SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENT.

Sergey **LERNER**¹, Carlos Roberto O. **BORGES**¹, Marília Barreto G. **SILVA**¹, Carlos Eduardo P. **CARDOSO**¹, Thelma Larocca **SKARE**¹, Odery Ramos **JÚNIOR**¹, Ivo **RONCHI JÚNIOR**¹, Paulo Roberto Ferreira **ROSSI**¹, Ivan José Paredes **BARTOLOMEI**¹, Joachim **GRAF**¹.

Rev. Méd. Paraná/1381

Lerner S, Borges CRO, Silva MBG, Cardoso CEP, Skare TL, Júnior OR, Ronchi Júnior I, Rossi PRF, Bartolomei IJP, Graf J. Anemia por Citomegalovírus em Paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2)60-63.

RESUMO - Descrevemos um caso clínico de uma paciente lúpica com anemia refratária devido à infecção por Citomegalovírus (CMV) que obteve boa resposta ao tratamento com ganciclovir. Discutimos as diferentes etiologias de anemia em um paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e sua importância para o adequado tratamento do paciente. Descritores: Anemia; citomegalovírus (CMV); Lupus eritematoso sistêmico (LES).

DESCRITORES - Anemia, Citomegalovírus, Lupus.

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos e que pode se manifestar com acometimento de pele, articulações, rins, pulmões, serosas, sistema nervoso, hematológico além de vários outros. ⁽¹⁾ Anormalidades hematológicas são manifestações comuns do LES fazendo parte, inclusive, dos critérios diagnósticos do *American College of Rheumatology* (ACR) 1997 e dos novos critérios do SLICC/ACR 2012 para esta doença ⁽²⁾. Dentre as manifestações hematológicas podemos encontrar anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia e a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF). ⁽¹⁾

A anemia em um paciente lúpico apresenta um amplo espectro etiológico e pode estar ligada à inflamação crônica, a sangramentos, à insuficiência renal, a infecções, à hemólise, a deficiências dietéticas, a medicamentos, ao hiperesplenismo, à mielofibrose, à mielodisplasia e à aplasia de medula óssea (MO) ⁽¹⁾. Dependendo do fator etiológico desencadeante o tratamento muda de forma radical,

sendo, portanto, de fundamental importância definir a etiologia para o adequado manejo do paciente.

A infecção por citomegalovírus (CMV), que pode estar associada com casos de imunodepressão como o LES, também é causa de anemia quando o vírus invade medula óssea ou provoca hemólise. ^(3,4,5)

Descrevemos aqui um caso de uma paciente com LES que desenvolveu anemia grave, secundária à infecção por CMV. Diferenciar o elemento etiológico causal foi de fundamental importância para uma boa evolução do quadro clínico.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Trata-se de uma paciente feminina, 19 anos, estudante, natural e procedente de Curitiba-PR com história de LES desde 2009, quando compareceu ao ambulatório, com queixas de dor e edema articular associados a rigidez matinal em interfalanganianas proximais, metacarpofalanganianas, punhos, cotovelos e joelhos. Além disso, apresentava fotossensibilidade, úlceras orais frequentes, alopecia e febre (38°C). Negava tabagismo, etilismo, uso de outras

drogas e outras patologias.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral e estava afebril. Existiam placas de pele endurecida em coxa direita, de 10 cm de diâmetro, compatível com morfeia. Os exames de tórax e abdome eram sem particularidades. Eles mostravam: VG: 45%, VCM: 84 ft, leucócitos: 3700/mm³, plaquetas: 199.000/mm³; parcial de urina: normal; fator reumatóide: 12,2 UI/ml, ureia: 31 mg/dl, creatinina: 0,58 mg/dl, VHS: 24mm na 1ª hora, PCR: 0,54 mg/dl; FAN de 1/1280 (nuclear pontilhado fino), LAC: positivo, aCl IgM: de 152 U ;aCl IgG de 6 U, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, VDRL anti-DNAs, anti Sm e sorologias para HBV e HCV negativos. A biópsia de pele de coxa direita mostrou fibrose dérmica compatível com alterações de esclerodermia. Radiografias de tórax e de articulações envolvidas foram normais. Uma capilaroscopia periungueal foi normal. Com o diagnóstico de LES cutâneo-articular e morféia iniciou-se cloroquina, prednisona 10 mg/dia, FPS e carbonato de cálcio + vitamina D.

Em maio/2009 apresentou elevação de transaminases nos exames de controle (TGO: 72 UI/ml e TGP: 65 UI/ml) com C3 e C4 normais. Foram solicitados exames para investigação de doença hepatobiliar autoimune que vieram todos negativos (anticorpos anti-músculo liso, anti-LKM e anti-mitocôndria). As transaminases normalizaram-se espontaneamente em julho/2009. Como a paciente apresentasse ainda muita queixa articular iniciou-se azatioprina.

Em novembro de 2010, a paciente internou com quadro de dispneia aos moderados esforços e astenia intensa, iniciadas havia duas semanas, após período de

cerca de 3 meses no qual não tomou as medicações. Foram realizados exames de ECG, raio-X de tórax e ecocardiograma que estavam normais e exames laboratoriais que mostraram uma Hb: 6,0 mg/dl; VCM: 75 ft; leucócitos: 3.610/mm³; plaquetas: normais; uréia: 35 mg/dl; creatinina: 0,57 mg/dl e Coombs direto: positivo. Bilerrubinas e LDH eram normais. Transfundiram-se 2 concentrados de hemácias com melhora sintomática e laboratorial importantes (Hb: 9,9 mg/dl). Foi realizado pulso de metilprednisolona e a paciente teve alta em uso de cloroquina, azatioprina e prednisona na dose de 60 mg/dia

A paciente re-interna em dois meses depois por quadro clínico semelhante apesar do uso dos medicamentos. Exames demonstraram Hb: 4,7 mg/dl; bilirrubinas totais e frações: normais, LDH: 268 mg/dl. O teste de Coombs agora era negativo. Foram solicitadas sorologias (parvovírus B19, CMV, EBV, HBV, HCV e HAV). Uma biópsia de medula óssea foi realizada e demonstrou MO hipocelular com redução de todas as linhagens, principalmente a eritróide. IgM e IgG para CMV foram positivas sendo solicitado PCR para CMV para confirmação do diagnóstico - que foi positivo em material obtido da medula óssea. A paciente foi então tratada com ganciclovir 500 mg/dia por 14 dias sem recidiva do quadro anêmico (Hb atual de 15,3 mg/dl).

DISCUSSÃO

As causas de anemia num paciente com LES são múltiplas e estão exemplificadas na tabela 1, juntamente com as suas características e formas de tratamento. ⁽¹⁾

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS E TRATAMENTOS DAS DIFERENTES ETIOLOGIAS DE ANEMIA NO LE

Etiologia	Características Clínicas e Laboratoriais	Tratamento Proposto
Anemia de Doença Crônica	Normocítica e Normocrômica Reticulócitos baixos Fe sérico baixo Ferritina alta Estoques de Fe na MO normais Eritropetina pode estar baixa para os níveis de anemia – (Ac anti-eritropetina)	Assintomáticos não requerem tratamento específico. Sintomáticos: agentes promotores de eritropose (Eritropoetina re-combinante humana) ou corticoides em doses imunossupressoras
Insuficiência Renal	Eritropoetina baixa	Eritropoetina recombinante humana em sintomáticos ou se Hb < 11 mg/dl
Deficiência de Fe	Microcítica e Hipocrômica* Fe sérico baixo Ferritina baixa Estoques de Fe na MO baixos Eritropoetina normal Sangramentos menstruais, GI, pulmonares	Tratamento da causa do sangramento. Reposição de Fe. Atentar para drogas que podem estar contribuindo para o sangramento.
Hemolítica	Bilerrubina indireta aumentada Reticulócitos altos Haptoglobina baixa Coombs direto positivo** Outros sinais de LES em atividade	Corticóides em doses imunossupressoras ou pulsos. Azatioprina ou Ciclofosfamida em não respondedores. Esplenectomia.

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS E TRATAMENTOS DAS DIFERENTES ETIOLOGIAS DE ANEMIA NO LE

Etiologia	Características Clínicas e Laboratoriais	Tratamento Proposto
Aplasia	Outras séries afetadas Reticulócitos baixos Eritropoetina pode estar baixa para os níveis de anemia (Ac anti-eritropoetina) BMO mostra diminuição de precursores eritróides Pode estar relacionada a drogas	Corticóides. Imunossupressores ***.
Anemia Hemolítica Microangiopática	Febre Sintomas neurológicos IRA Esquizócitos Trombocitopenia BI aumentada LDH aumentado	Corticóides em altas doses. Infusões de plasma. Plasmaférese.
Drogas	Depende da droga	Suspender a droga.
Infecções	Depende do agente	Tratamento específico.

Fe - Ferro, Hb - Hemoglobina, MO - Medula Óssea, GI - gastrointestinal, BMO - Biópsia de Medula Óssea,

Ac - Anticorpo, IRA - Insuficiência Renal Aguda, LDH - Desidrogenase Láctica

* pode apresentar-se como Normocítica e Normocrômica inicialmente

** pode ser falso positivo, isto é, estar positivo sem hemólise.

*** são usados no tratamento da aplasia pelo LES mas também podem causar aplasia.

Especificamente no caso abordado, nenhuma dessas causas explicava totalmente a situação: a função renal da paciente era adequada, não existiam histórias de deficiências dietéticas nem de perdas sanguíneas, o baço era de tamanho normal. Apesar de um Coombs positivo no primeiro internamento não existiam outros sinais de hemólise (as bilirrubinas e LDH eram normais). Além disso, houve recidiva do quadro em vigência de altas doses de corticóides. Diante disso tornou-se necessária a busca por etiologias alternativas, como, p. ex, infecções. A presença do CMV foi confirmada por um PCR positivo em material de medula e o tratamento dessa infecção restaurou o hemograma da paciente.

O citomegalovírus (CMV ou herpes vírus HHV-5) é um membro da família herpesvirus que apresenta uma gama ampla de manifestações clínicas relacionadas principalmente ao grau de imunidade do hospedeiro. A infecção em imunossuprimidos, como pacientes portadores de HIV e usuários de imunossupressores (transplantados e portadores de doenças autoimunes), pode ocasionar grave acometimento de órgãos com alta morbimortalidade, (7) enquanto que a infecção em imunocompetentes é geralmente assintomática ou manifesta-se na forma de mononucleose infecciosa. (6)

A prevalência do CMV na população adulta pode variar de 40 a 100% dependendo da região avaliada. No Brasil, estudos de prevalência na população entre 15 e 45 anos de idade apresentaram 81% de positividade na cidade do Rio de Janeiro e cerca de 90% em São Paulo e Santa Catarina. (8,9) As formas de transmissão conhecidas consistem em exposição a sangue, tecidos e secreções de pacientes contaminados. Uma vez infectado o indivíduo se torna portador pelo resto da vida.

A infecção fica latente, todavia pode reativar quando a imunidade mediada por linfócitos T se torna comprometida. (10)

As manifestações hematológicas da infecção pelo CMV podem ser exemplificadas por um quadro semelhante ao da mononucleose, anemia e trombocitopenia. As anemias de origem periférica podem ser hemolíticas ou devido a hiperesplenismo (3). Quadros de anemia aplasia de série eritróide são raros (4,7). O mecanismo fisiopatológico da anemia hemolítica por CMV ainda não está definido; em alguns casos relatados o Coombs direto era negativo (11). Já a supressão da hematopoiese pelo CMV pode ser devida à inibição direta da proliferação de células progenitoras hematopoéticas pelo vírus, bem como a disfunção das células do estroma, ou, ainda, devida a efeitos de citocinas inibitórias produzidas por leucócitos infectados pelo CMV. Além disso, a detecção de auto-anticorpos e de outras anomalias imunológicas, em pacientes infectados com CMV com hemólise ou mielodisplasia indica que um mecanismo imune-mediado também pode ser responsável por essas manifestações (4,12).

Por fim, podemos concluir que esta paciente apresentou um quadro de anemia devido ao acometimento dos precursores eritróides da medula óssea pelo CMV, fato corroborado pela biópsia de medula óssea, PCR positivo e boa resposta ao tratamento com ganciclovir e que, apesar de rara, esta entidade requer tratamento específico para evitar suas graves consequências, demonstrando assim a importância de investigar tal etiologia em pacientes lúpicos não responsivos ao tratamento.

Lerner S, Borges CRO, Silva MBG, Cardoso CEP, Skare TL, Júnior OR, Ronchi Júnior I, Rossi PRF, Bartolomei IJP, Graf J. Cytomegalovirus Anemia in a Systemic Lupus Erythematosus Patient. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2):60-63.

ABSTRACT - We describe a case of a lupus patient with a refractory anemia due to cytomegalovirus (CMV) infection with good response to treatment with ganciclovir. We also discuss the different etiologies of anemia in a patient with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and its importance for the proper treatment of the patient. Key words: Anemia, Systemic Lupus Erythematosus (SLE), cytomegalovirus (CMV).

KEYWORDS - Anemia, Cytomegalovirus, Lúpus.

REFERÊNCIAS

1. Schur PH, Wallace D: Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. In Pissetsky DS, Romain PL (eds). UpToDate - versão 19.2. Disponível em www.uptodate.com. Capturado em 15 de junho de 2015.
2. Schur PH, Berliner N. Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. In Pissetsky DS, Romain PL (eds). UpToDate - versão 19.2. Disponível em www.uptodate.com. Capturado em 15 de junho de 2015.
3. Bonnet F, Morlat P, Neau D, Viillard JF, Ragnaud JM, Dupon M et al. Manifestations hematologiques et immunologiques de la primo-infection à cytomegalovirus chez l'adulte hospitalisé non immunodéprimé. Rev Méd Interne 2000, 21: 586-594
4. Rafailidis PI, Mourtsoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. Virology J 2008; 5: 47-54.
5. Taglietti F, Drapeau C, Grilli E, Capone A, Noto P, Topino S et al. Hemolytic anemia due to acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2010; 4: 334-7.
6. Koukoulaki M, Ifanti G, Grispoui E, Papastamopoulos V, Chroni G, Diamantopoulos E et al. Fulminant pancytopenia due to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. Braz J Inf Dis 2010; 14: 180-2.
7. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and Clinical Spectrum of Infections in Systemic Lupus Erythematosus. Rheum Dis Clin N Am 2009; 35:75-93
8. Almeida LN, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil. Rev Saude Publica 2001, 35: 124-9.
9. Amaral PS, Saidneuy AE, Ribeiro WL, Andrade J. Serological profile of potential solid organ donors in Santa Catarina, Brazil. Transplant Proc 2008; 40: 665-7.
10. Hirsch MS. Cytomegalovirus and human herpesvirus types 6, 7 and 8. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL (eds). Harrison's Principle of Internal Medicine, 16th Ed, Mc Graw Hill Professional, 2004, p.1881-4.
11. Veldhuis W, Janssen M, Kortlandt W, Van Houte A, van der Ree M: Coombs-negative severe haemolytic anaemia in an immunocompetent adult following cytomegalovirus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004, 23: 844-847.
12. Kumar V, Gupta S, Singh S, Goyal VK, Yadav M. Pure red cell aplasia associated with cytomegalovirus infection. J Pediatr Oncol Hematol 2010; 32: 315-6