

INFEÇÃO VIRAL E FIBROMIALGIA

JAIME C. BRANCO, VIVIANA TAVARES, ISABEL ABREU, RENÉ L. HUMBEL

Unidade de Reumatologia. Hospital de Egas Moniz. Lisboa. Serviço de Reumatologia. Hospital Garcia de Orta. Almada. Serviço de Imunologia. Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa. Lisboa. Laboratório de Bioquímica. Centro Hospitalar do Luxemburgo. Luxemburgo.

RESUMO

A fibromialgia (FM) é um síndrome muito frequente de causa desconhecida caracterizado por dor generalizada, fadiga e um certo número de pontos dolorosos à pressão. Das várias hipóteses fisiopatológicas que vêm sendo discutidas a associação da FM com várias infecções virais tem sido objecto de múltiplos estudos até pela sua relação e semelhança com o síndrome da fadiga crónica, reconhecida mas não exclusivamente relacionado com a infecção crónica pelo vírus de Epstein-Barr. Várias descrições individuais de associação entre a infecção pelo parvovírus B₁₉ humano e a FM levaram-nos a realizar este estudo em que se comparou a serologia para aquele vírus de 52 doentes com FM com 39 controlos saudáveis. Em todos os 91 indivíduos foram determinados, pelo método de ELISA e no mesmo laboratório, os títulos de anticorpos IgG específicos para o parvovírus B₁₉ indicadores de infecção anterior por esse vírus. Os resultados evidenciaram, embora de forma não significativa, uma maior prevalência de títulos positivos, cuja média também era mais elevada, nos doentes do que nos controlos. Quando comparados apenas os indivíduos do sexo feminino de ambos os grupos esta tendência ainda era mais ténue. Estes dados não sugerem uma associação etiológica entre a infecção pelo parvovírus B₁₉ humano e a FM.

SUMMARY

Viral infection and Fibromyalgia

Fibromyalgia (FM) is a very frequent syndrome of unknown cause, characterized by generalized pain, fatigue and a number of tender points to palpation. Among the several etiopathogenic hypotheses discussed, the association of FM with some viral infections has been the object of multiple studies due to its relation and similarity with the chronic fatigue syndrome, acknowledged as being related, although not exclusively, with the chronic infection by the Epstein-Barr virus. Many individual descriptions of association between infection with the human parvovirus B₁₉ and FM led us to carry out this study, comparing the serology for that virus in 52 patients with FM and 39 healthy controls. The titers of specific IgG anti-parvovirus B₁₉ antibodies, indicating previous infection with that virus, were determined in all 91 individuals through ELISA method and at the same laboratory. Results revealed, though not significantly, a greater prevalence of positive titers, of which the mean was also higher, in patients than in controls. When comparing the women from both groups, this tendency was even less perceptible. These data imply that there is no etiologic association between infection with the human parvovirus B₁₉ and FM.

INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma alteração que se caracteriza por fadiga, *dor musculoesquelética generalizada* de natureza desconhecida e múltiplos *pontos sensíveis* que são dolorosos à pressão¹⁻⁵.

A grande e aparentemente crescente prevalência deste síndrome torna a sua compreensão de grande importância prática principalmente para os médicos que lidam com a dor^{6,7}.

Apesar da sua frequência a etiologia e a patogenia das queixas dolorosas e da fadiga são quase completamente desconhecidas^{3,6-8}.

Os doentes fibromiálgicos associam com frequência outras queixas ou doenças quer do foro médico quer do foro psíquico^{7,9}.

Por isso têm sido discutidas múltiplas hipóteses fisiopatológicas de que se salientam os mecanismos psicológicos, as perturbações do sono, as alterações musculares (estruturais, bioquímicas, etc) e os fenómenos de autoimunidade em que se destaca a associação da FM com várias doenças virais^{2,3,7,8}.

Além disso a FM partilha com o síndrome da fadiga crónica (SFC) um largo espectro de sintomas clínicos inespecíficos e frequentes queixas subjectivas a que se junta a ausência de qualquer marcador laboratorial fiável e reproductível^{1,2,4,8}.

Embora, ao contrário do que ocorre com o SFC, vários trabalhos tenham demonstrado a ausência de associação entre a FM e presença de títulos elevados de anticorpos anti-vírus de Epstein-Barr (VEB) outros autores descre-

vem altos títulos de anticorpos anti VEB, citomegalovírus, vírus da varicela-zoster, vírus herpes simples 1 e 2 e vírus da rubéola traduzindo uma resposta policlonal^{7,10,11}.

Recentemente foram descritos 3 doentes nos quais o início da FM foi antecedido ou simultâneo com a evidência clínica e serológica de infecção recente por parvovírus B₁₉ humano¹². Um estudo subsequente não evidenciou aumento de prevalência de infecção prévia, recente ou persistente com parvovírus B₁₉ em doentes com FM¹³.

Com a intenção de acrescentar dados adicionais a estas descrições realizámos o presente estudo em que comparámos a serologia para o parvovírus B₁₉ de 52 doentes com FM com 39 controlos saudáveis.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizámos um estudo prospectivo que comparou os títulos séricos de anticorpos IgG específicos para o parvovírus de um grupo de doentes com FM com um grupo de indivíduos normais.

Os 52 doentes (3 homens e 49 mulheres), que preenchiam os critérios do Colégio Americano de Reumatologia para o diagnóstico de FM², tinham uma idade média de 46,7±8,9 anos tendo a doença em média 7,6±5 anos de evolução e todos sofriam de FM há pelo menos 6 meses. Quando inquiridos cinco dos doentes (9,6%) referiam prodromos virais (febre, infecção respiratória superior, odinofagia, linfadenopatias, rash cutâneo, diarreia) como factores iniciadores da sua doença.

O grupo de 39 controlos (17 homens e 22 mulheres) saudáveis apresentava uma idade média de 46,4±14,8 anos. Estes indivíduos não recebiam, pelo menos há um mês, qualquer fármaco com intenções terapêuticas.

De cada um dos 91 indivíduos foi obtida uma única amostra de sangue, colhida por punção venosa periférica, colocada em tubo seco e deixada coagular em temperatura ambiente durante 30 minutos, tendo sido o soro depois separado por centrifugação. As amostras de soro foram divididas em aliquotas e imediatamente congeladas a -20°C até à data de serem transportadas, por um de nós (I.A.), em gelo seco (-140°C), até ao Luxemburgo onde se mantêm em regime de seroteca em arca frigorífica a -70°C. De cada amostra foram determinados os títulos de anticorpos IgG específicos para o parvovírus B₁₉. Esta determinação foi realizada pelo método imunoenzimático (Parvovírus IgG-ELISA) do Immuno Biological Laboratories, Hamburgo. A titulação de todos os anticorpos foi realizada num único laboratório (Laboratoire de Biochimie-Immunopathologie du Centre Hospitalier de Luxembourg) e pelo mesmo técnico que rotineiramente realiza esta tarefa e desconhecia a quem pertenciam os soros. Foram considerados positivos os títulos com densidade óptica superior a 360.

As comparações entre os 2 grupos no que respeita ao número de indivíduos com títulos positivos foram realizadas utilizando o teste do chi-quadrado. Seleccionados apenas os casos com títulos positivos utilizou-se o teste t de Student para valores não emparelhados para analisar as diferenças do valor desses títulos entre os dois grupos estudados.

RESULTADOS

Os títulos positivos para os anticorpos IgG anti-parvovírus B₁₉ foram detectados em 22 (42,3%) dos 52 doentes e em 12 (30,8%) dos 39 controlos. Esta diferença entre grupos não foi significativa (Fig.1)

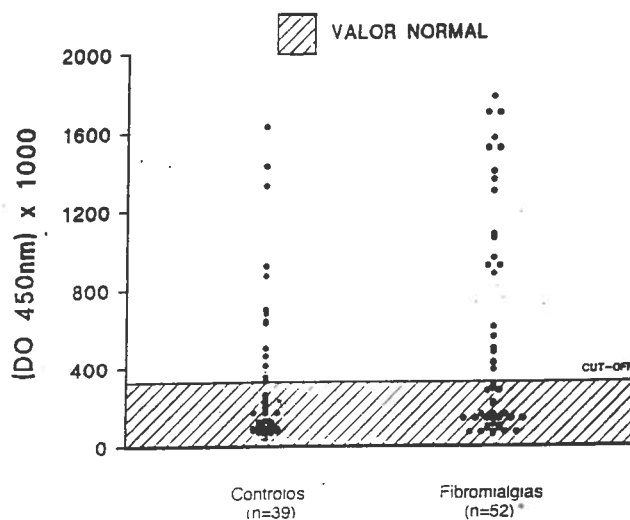


Fig. 1 — Distribuição dos anticorpos IgG anti parvovírus B₁₉ em ambos os grupos estudados

Nenhum dos homens com FM apresentava títulos IgG positivos pelo que as 22 mulheres com títulos positivos representam 44,8% das 49 fibromiálgicas.

Entre as 22 mulheres do grupo de controlo 8 (36,4%) eram positivas para o anticorpo IgG do parvovírus B₁₉, enquanto apenas 4 (23,5%) dos 17 homens deste grupo apresentavam títulos aumentados.

A média dos títulos das 22 doentes positivas foi de 1046,9±474,2 (com um mínimo de 389 e um máximo de 1776) enquanto a dos 12 controlos positivos foi de 850,2±404,2 (mínimo:411; máximo: 1630). Estes valores também não foram significativamente diferentes.

A média dos títulos apenas das 8 mulheres positivas do grupo de controlo é de 950,7±451, número muito mais aproximado do das doentes positivas.

Os quatro controlos positivos do sexo masculino apresentavam uma média mais baixa dos títulos (649±208,2).

Quatro dos cinco doentes com prodromos virais apresentavam títulos IgG positivos. Estes quatro doentes tinham um título médio de IgG (1082,3±666,2) similar ao dos restantes 18 doentes com títulos IgG positivos mas sem prodromos virais (1021,1±440,7). O título médio de IgG dos 5 doentes com prodromos virais (885,6±725,4) era mais alto do que o dos restantes 47 doentes com FM (490,1±517,9). No entanto esta diferença não era estatisticamente significativa.

DISCUSSÃO

A FM é um síndrome reumático não articular que afecta predominantemente mulheres de meia idade e se caracteriza por fadiga crónica, dor generalizada, rigidez muscular

fundamentalmente ao acordar, múltiplos pontos dolorosos sensíveis à palpação/pressão e sono não retemperador sem qualquer alteração laboratorial patognomónica ou mesmo característica^{14,15}.

O estudo do electroencefalograma (EEG) durante o sono nocturno na grande maioria dos doentes com FM evidencia uma intrusão de ondas alfa durante o sono NREM (sem movimentos oculares rápidos)¹⁶⁻¹⁸. Esta característica embora ocorra em outras entidades clínicas parece ter uma íntima relação com o síndrome ou pelo menos com alguns dos seus sintomas nomeadamente as alterações do sono que não é retemperador pelo que os doentes acordam e permanecem fatigados e com rigidez¹⁶⁻¹⁸.

Embora de forma não quantificada tem sido sugerido que a FM pode iniciar-se após um factor precipitante como por exemplo um traumatismo ou uma doença^{9,14}.

No entanto na maioria dos casos a FM não deverá ser causada por um estímulo isolado mas provavelmente pela acção combinada de vários factores (genéticos, psicológicos, hormonais, infecciosos, traumáticos, etc)⁴.

Em alguns aspectos a apresentação clínica da FM é similar ao do SFC que se associa com a evidência serológica de infecção latente pelo VEB^{8,11,19-25}. As duas situações que partilham algumas manifestações comuns (fadiga, parestesias, mialgias, cefaleias, artralrias, etc) são dissemelhantes em muitos aspectos^{8,11,26} mas alguns doentes com SFC preenchem os critérios de FM¹⁰.

Vários doentes com FM têm sintomas geralmente observados no SFC (faringite, adenopatias cervicais, rash cutâneo, febrícula, etc) sugerindo a presença de uma infecção crónica subjacente^{8,11}. Mas, em vários estudos, os títulos de anticorpos anti-VEB não são significativamente diferentes dos de outros indivíduos, saudáveis ou com outras doenças, utilizados como controlos randomizados para o sexo e idade¹¹.

Os doentes cuja FM se inicia após um síndrome febril evidenciam o mesmo tipo de alterações no EEG realizado durante o sono nocturno que aqueles com FM sem história de doença febril prévia²⁷.

Em alguns doentes a FM começa súbitamente como uma gripe ou infecção viral com sintomas respiratórios e gastrointestinais^{11,12,14,26}.

A FM tem sido descrita em associação casual com várias doenças virais, nomeadamente a hepatite e a mononucleose infecciosa, e com a doença de Lyme^{7,28,29}.

A FM que é uma causa comum de queixas musculoesqueléticas crónicas nos doentes com infecção pelo HIV pode ficar a dever-se quer à infecção crónica quer à depressão concomitante característica desta afecção^{30,31}.

Várias descrições relacionam a FM com infecções pelo vírus herpes tipo 6³², Cocksackie B₂₃ e parvovírus B₁₉¹² que também se associa com complicações hematológicas, como a anemia, dos doentes infectados pelo HIV 1³⁴.

O parvovírus B₁₉ é o agente do eritema infeccioso (EI) também conhecido por *quinta doença*. Dependendo da idade do doente o EI caracteriza-se por diversos sintomas desde um síndrome febril com "rash" eritematoso, raro nos adultos, até uma poliartrite grave com linfadenopatias^{12,35,36}.

A infecção ocorre por transmissão nosocomial do vírus B₁₉, a que se segue, 8 a 12 dias depois, um período de 5 a 7 dias de virémia³⁷. Os doentes só apresentam sintomas após o desaparecimento da virémia. O parvovírus B₁₉ infiltra e

lisa as células precursoras dos eritrocitos interrompendo transitóriamente a sua produção³⁸.

Os anticorpos IgM podem ser doseados desde o início dos sintomas (12 a 17 dias após a transmissão) persistindo até 30 a 60 dias depois. Os anticorpos IgG ocorrem 3 a 5 dias após o início dos sintomas persistindo durante vários anos³⁸.

As infecções por vírus B₁₉ nos adultos associam-se principalmente com sintomas graves como febre e linfadenopatias. As manifestações musculoesqueléticas incluem além das mialgias, que ocorrem durante a fase de virémia das infecções B₁₉, artralrias e/ou artrite^{35,36,39-41}. Principalmente nas mulheres (60% dos casos contra 30% no sexo masculino) ocorre poliartrite auto-limitada das pequenas articulações das mãos, imitando a artrite reumatóide, seguida de poliartralrias que, tal como a astenia, persistem durante vários meses em alguns casos⁴⁰. A maior prevalência no sexo feminino das infecções sintomáticas por parvovírus, tal como acontece por exemplo com o vírus da rubéola, não está ainda explicada.⁴⁰

As queixas de artralrias e mialgias generalizadas acompanhadas de astenia prolongada podem ser sintomas de FM induzida pelo parvovírus⁴².

Em alguns doentes o início da FM após um episódio de infecção aguda pelo parvovírus B₁₉ está bem documentada através da determinação positiva de anticorpos IgM e IgG obtida cerca de um mês após o início das queixas. Esta relação íntima entre a infecção aguda pelo parvovírus B₁₉ humano e a FM sugere a sua associação etiológica¹².

Num trabalho recentemente publicado foram estudadas 26 mulheres com FM, 15 das quais referindo prodromos virais, e 26 controlos saudáveis do mesmo sexo, em média 12 anos mais novas do que o grupo de doentes. Em ambos os grupos foram determinados os anticorpos IgM e IgG anti-parvovírus B₁₉ e foi analisado o DNA-B₁₉ através de uma reacção enzimática pela polimerase. Neste trabalho não foi possível demonstrar quer uma maior prevalência de infecção pelo parvovírus B₁₉ quer a infecção persistente pelo mesmo vírus em doentes com FM quando comparadas com controlos¹³.

No nosso estudo os títulos de anticorpos IgG anti parvovírus B₁₉ apresentaram-se mais frequentemente positivos e mais elevados no grupo dos doentes com FM do que no grupo controlo mas sem diferença significativa.

Quando divididos por sexos ambos os grupos apresentaram uma maior prevalência de títulos positivos no sexo feminino, o que está de resto de acordo com os dados da literatura⁴⁰.

Também se verifica que tendo em consideração apenas os controlos positivos do sexo feminino, uma vez que todos os doentes com títulos elevados eram mulheres, a diferença da média dos títulos positivos se atenua em relação ao grupo completo de controlos dado que os testemunhos do sexo masculino apresentam em média títulos positivos muito mais baixos.

Os doentes com prodromos virais não apresentavam títulos médios de IgG significativamente mais elevados do que os restantes doentes sem estes sintomas. Além disso nos doentes com prodromos virais e títulos altos de IgG a sua média era idêntica à média dos doentes com títulos de IgG elevados mas sem prodromos virais.

Assim os nossos resultados também não puderam confirmar a associação etiológica entre uma infecção anterior pelo parvovírus B₁₉ e a FM sugerindo pelo contrário que os casos esporádicos anteriormente descritos serão antes de mais resultado da associação de duas entidades frequentes princi-palmente no sexo feminino.

Não podemos contudo afastar a hipótese de que em alguns casos a FM possa ser a manifestação tardia de uma infecção viral, mesmo pelo parvovírus B₁₉, prévia.

Mantêm-se várias lacunas no nosso conhecimento no que concerne a relação íntima entre as infecções, nomeadamente virais, e os síndromes de fadiga crónica entre os quais se inclui a FM. Pensamos contudo que só a investigação multidisciplinar cooperativa nos poderá fornecer a compreensão etiopatogénica da FM tendo em vista uma intervenção terapêutica racional e eficiente.

BIBLIOGRAFIA

1. RICE JR: Fibromyalgia. A Disorder for all Physicians. In, Walker JI, Brown JT, Gallis HA. The Complicated Medical Patient. New York. Human Sciences Press, Inc. 1987; 58-70
2. WOLFE F: Fibromyalgia: The Clinical Syndrome. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1989; 15(1): 1-18
3. YUNUS M: Towards a Model of Pathophysiology of Fibromyalgia: Aberrant Central Pain Mechanisms with Peripheral Modulation. *J Rheumatol*, 1992; 19: 846-50
4. MULLER W: The Fibrositis Syndrome: Diagnosis, Differential Diagnosis and Pathogenesis. *Scand J Rheumatology*, 1987; suppl 65: 40-53
5. WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS M et al: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-72
6. YUNUS MB: Research in Fibromyalgia and Myofascial Pain Syndrome: Current Status, Problems and Future Directions. *J Musculoskeletal Pain* 1993; 1: 23-41
7. GOLDENBERG DL: Fibromyalgia Syndrome. An Emerging but Controversial Condition. *JAMA* 1987; 257: 2782-7
8. REILLY PA, LITTLEJOHN GO: Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome. *Curr Opin Rheumatology*, 1990; 2: 282-90
9. HUDSON JI, GOLDENBERG DL, POPE HG et al: Comorbidity of Fibromyalgia with Medical and Psychiatric Disorders. *Am J Med* 1992; 92: 363-7
10. GOLDENBERG DL, SIMMS RW, GEIGER A et al: High Frequency of Fibromyalgia in Patients with Chronic Fatigue Seen in a Primary Care Practice. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 381-7
11. BUCHWALD D, GOLDENBERG DL, SULLIVAN JL et al: The Chronic, Active Epstein-Barr Virus Infection Syndrome and Primary Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1132-6
12. LEVENTHAL LJ, NAIDES SJ, FREUNDLICH B: Fibromyalgia and Parvovirus Infection. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1319-24
13. BUG AM, NAIDES SJ, SIMMS RW: Established Fibromyalgia Syndrome (FMS) and Parvovirus Infection. *Arthritis Rheum*, 1992; 35(suppl): S242
14. GREENFIELD S, FITZCHARLES M-A, ESDAILE JM: Reactive Fibromyalgia Syndrome. *Arthritis Rheum*, 1992; 35: 678-81
15. SMYTHE HA, MOLDOFSKY H: Two Contributions to Understanding of the Fibrositis Syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977; 28: 928-31
16. BRANCO J, ATALAIA A, PAIVA T: Sleep Cycles and Alpha-Delta Sleep in Fibromyalgia Syndrome. Aceite para publicação no *Journal of Rheumatology*
17. MOLDOFSKY H, SCARISBRICK P, ENGLAND R et al: Musculoskeletal Symptoms and non-REM Sleep Disturbance in Patients with *Fibrositis Syndrome* and Healthy Subjects. *Psychosom Med* 1975; 37: 341-51
18. MOLDOFSKY H: Sleep and Musculoskeletal Pain. *Am J Med*, 1986; 81(suppl 3A): 85-9
19. WESSELY S, POWELL R: Fatigue Syndromes: a Comparison of Chronic *Postviral* Fatigue with Neuromuscular and Affective Disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 940-8
20. KENDELL RE: Chronic Fatigue, Viruses and Depression. *Lancet* 1991; 337: 160-2
21. SHAFRAN SD: The Chronic Fatigue Syndrome. *Am J Med*, 1991; 90: 730-9
22. HELLINGER WC, SMITH TF, VANSKOY RE et al: Chronic Fatigue Syndrome and the Diagnostic Utility of Antibody to Epstein-Barr Virus Early Antigen. *JAMA*, 1988; 260: 971-3
23. GOLD D, BOWDEN R, SIXBEY J et al: Chronic Fatigue. A Prospective Clinical and Virologic Study. *JAMA*, 1990; 264: 48-53
24. TOBI M, MORAG A, RAVID Z et al: Prolonged Atypical Illness Associated with Serological Evidence of Persistent Epstein-Barr Virus Infection. *Lancet*(i) et al: 1982; 61-3
25. STRAUSS SE, TOSATO G, ARMSTRONG G et al: Persisting Illness and Fatigue in Adults with Evidence of Epstein-Barr Virus Infection. *Ann Int Med*, 1985; 102: 7-16
26. GOLDENBERG DL: Fibromyalgia and Other Chronic Fatigue Syndromes: Is there Evidence for Chronic Viral Disease? *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18: 111-20
27. WHELTON CL, SALITI, MOLDOFSKY H: Sleep, Epstein-Barr Virus Infection, Musculoskeletal Pain and Depressive Symptoms in Chronic Fatigue Syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 939-43
28. SIGAL L: Summary of the First 100 Patients seen at a Lyme Disease Referral Center. *Am J Med* 1990; 88: 577-81
29. DINERMAN H, STEERE AC: Fibromyalgia following Lyme Disease: Association with Neurologic Involvement and lack of response to Antibiotic Therapy (abstract). *Arthritis Rheum* 1990; 33:S136
30. SIMMS RW, ZERBINI CAF, FERRANTE N, ANTHONY J et al: Fibromyalgia Syndrome in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Am J Med* 1992; 92: 368-74
31. BUSKILA D, GLADMAN D, LANGEVITZ P et al: Fibromyalgia in Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Rheumatol* 1990; 17: 1202-6
32. BUCHWALD D, SAXINGER C, GOLDENBERG DL et al: Primary Fibromyalgia (Fibrositis) and Human Herpes Virus 6: A Serologic Association (abstract). *Clin Res* 1988; 36: 332A
33. NASH P, CHARD M, HAZELMAN B: Chronic Coxsackie B Infection Mimicking Primary Fibromyalgia. *J Rheumatol* 1989; 16: 1506-8
34. FRICKHOFEN N, ABKOWITZ JL, SAFFORD M et al: Persistent B₁₉ Parvovirus Infection in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1): A Treatable Cause of Anemia in AIDS. *Ann Intern Med*, 1990; 113: 926-33
35. REID DM, REID TM, BROWN T et al: Human Parvovirus-Associated Arthritis: A Clinical and Laboratory Description. *Lancet* (i), 1985: 422-5
36. COHEN BJ, BUCKLY MM, CLEWLY JP et al: Human Parvovirus Infection in Early Rheumatoid and Inflammatory Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 832-8
37. ROTBART A: Human Parvovirus Infections. *Ann Rev Med* 1990; 41: 25-34
38. ANDERSON LJ: Human Parvovirus. *J Infect Dis* 1990; 161: 603-8
39. NAIDES SJ, FIELD EH: Transient Rheumatoid Factor Positivity in acute Parvovirus B₁₉ Infection. *Arch Intern Med*: 1988; 148: 2587

40. SMITH CA, WOOLF AD, LENCI M: Parvoviruses: Infections and Arthropathies. *Clin Rheum Dis*, 1987; 13: 249-63
41. WHITE DG, MORTIMER PP, BLAKE DR et al: Human Parvovirus Arthropathy. *Lancet* (i) 1985: 419-21

42. NAIDES SJ, SCHAROSCH LL, FOTO F et al: Rheumatologic Manifestations of Human Parvovirus B₁₉ Infection in Adults: Initial two-year Clinical Experience. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1297-1309

