

MARINHA DO BRASIL  
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS  
ESCOLA DE SAÚDE

1T (MD) FRANCIELE CRISTINA FERREIRA PEREIRA  
1T (S) SHANA PRISCILA COUTINHO BARROSO

RELATO DE CASO: "UM CASO DE MIOPATIA NECROSANTE SORONEGATIVA EM VIGÊNCIA DE  
INFECÇÃO PELO CORONAVÍRUS (COVID-19)"

Rio de Janeiro

2022

## **Resumo**

Dor e fraqueza muscular relacionadas ao COVID-19 foram documentadas frequentemente em casos graves e em biópsias post-mortem. Pacientes infectados com o vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 demonstraram ter danos neurológicos (SARS-CoV-2). Durante e após uma infecção, pode se desenvolver miopatia imunomediada. A infecção por SARS-CoV-2 foi associada a miopatia necrosante autoimune em poucos relatos de casos. Nesse relato, documentamos o caso de uma paciente jovem, sem comorbidades prévias, que foi levada ao hospital com tetraparesia decorrente de miopatia necrosante soronegativa em vigência de infecção pelo COVID-19.

## **Abstract**

COVID-19-related pain and muscular weakness have been documented often in more severe instances and in post-mortem biopsies. Patients infected with the severe acute respiratory syndrome virus 2 have been shown to have neurological damage (SARS-CoV-2). During and after an infection, immune-mediated myopathy might develop. SARS-CoV-2 infection has also been linked to autoimmune necrotizing myopathy in case reports. In this instance, we had a young patient with minimal comorbidities who was brought to the hospital with COVID-19-diagnosed seronegative necrotizing myopathy.

**Keywords** COVID-19, SARS-CoV-2, necrotizing myositis, neuromuscular diseases

## **Introdução**

Os distúrbios musculares inflamatórios são uma categoria autoimune diversa, definida clinicamente por fraqueza muscular causada pela inflamação dos músculos estriados. Os casos de miopatia inflamatória são incomuns e o diagnóstico pode ser difícil devido aos diversos subtipos da doença, bem como ao envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas e sofisticados exames laboratoriais. 2

A história clínica, o tempo de progressão da doença, o padrão de envolvimento muscular e os níveis sanguíneos de enzimas musculares, como creatina fosfoquinase, transaminases, aldolases e troponina são usados para fazer o diagnóstico. A biópsia muscular é necessária para o diagnóstico e as imagens de ressonância magnética são utilizadas instrumento auxiliar na propedêutica. Embora os dados da eletroneuromiografia não façam parte dos critérios diagnósticos formais, eles podem ser empregados. 3

A miopatia necrosante imunomediada é responsável por aproximadamente 19% de todas as miopatias inflamatórias e pode se desenvolver em qualquer idade, mas mais comumente em adultos. É caracterizada por necrose das fibras musculares com nenhuma ou pequena infiltração linfocítica. A doença pode progredir de dias a semanas, acompanhada por fraqueza severa e altos níveis da enzima CK. A miopatia necrosante pode ser causada ou ter como gatilho infecções virais, processos neoplásicos, esclerodermia ou administração de estatinas. 4

A presença de autoanticorpos tem se beneficiado no diagnóstico e classificação dos subgrupos. Os casos com presença de autoanticorpos anti-SRP (partícula de reconhecimento de sinal) apresentam resposta insatisfatória ao tratamento com corticosteroides e um prognóstico desfavorável. Pacientes com autoanticorpos anti-HMGCR (HMG-CoA redutase) têm melhor prognóstico e respondem bem aos corticosteroides. 5 Também existe um subgrupo que não possui autoanticorpos. As informações sobre a terapia e o curso clínico desses casos de miopatia necrosante soronegativa são limitadas. Sabe-se, no entanto, que, apesar do aumento da probabilidade de problemas cardíacos, os indivíduos com miopatia soronegativa tiveram um prognóstico melhor do que aqueles com presença de anti-SRP. 5

Na literatura, casos de infecção por SARS-CoV-2 e miopatia necrosante imunomediada têm sido relatados 6-8. Uma paciente com miopatia necrosante imunomediada soronegativa foi documentado neste relato de caso, com exames laboratoriais, histológicos e clínicas compatíveis.

### **Relato de Caso**

A paciente é uma mulher de 22 anos, sem comorbidades prévias, em uso regular apenas de anticoncepcional oral combinado. Relatou sintomas de diarreia e dores musculares antes e depois da primeira dose da vacina contra a SARS-CoV-2. Dez dias antes da internação, descreveu sintomas de astenia, e utilizou prednisona 40 mg/dia e amitriptilina, sem melhora

do quadro. Na admissão, a paciente apresentou tetraparesia, com força grau 0 em membros inferiores, grau 1 em membro superior direito e grau 2 em membro superior esquerdo.

Os exames laboratoriais iniciais mostraram aumento da aspartato transaminase (AST) 972 U / L, alanina transaminase (ALT) 438 U / L e lactato desidrogenase (LDH) 1026 U / L, sem positividade para troponina ou clínica de dor torácica, confirmando diagnóstico de miosite. Durante a hospitalização, a dosagem de creatina quinase (CK) atingiu 46.121 U / L. A paciente nunca apresentou sinais de disfunção renal ou rabdomiólise, comuns em casos graves com infecção por coronavírus em ventilação mecânica, por exemplo.

Exame de ressonância magnética da musculatura da cintura pélvica e escapular demonstrou edema muscular significativo. A ecocardiografia transtorácica não revelou envolvimento dos músculos cardíacos. Porém, houve alterações na cintilografia do trânsito esofágico, que foi anormalmente letárgica, com tempo de 85 segundos (a média é inferior a 12 segundos). Foram observadas ainda alterações na acuidade visual, bem como edema na parede torácica, decorrentes da inflamação sistêmica significativa.

A fundoscopia revelou lesões sugestivas de retinite multifocal, além de micro hemorragia intrarretiniana em ponto borrado próximo às arcadas. Foi visualizada constrição arteriolar, aumento da tortuosidade vascular, persistência de lesões amareladas e aumento de exsudato algodonoide contendo microhemorragias intrarretinianas. Cistos intrarretinianos também foram relatados, bem como descolamento seroso da retina e aumento da espessura da camada de fibras nervosas. Acredita-se que essas alterações sejam resultado da inflamação sistêmica grave.

Os principais autoanticorpos associados a miopatias inflamatórias e doenças reumatológicas foram medidos durante a internação: anti-RF, anti-CCP, anti-RO, anti-La, anti-SM, anti-RNP, anti-DNA, anti-mitocôndria, anti-Jo1, anti-Mi2, anti-SRP e anti-HMG-Coa. Nenhum deles foi detectado. A dosagem de anticorpos antinucleares (FAN) de 1:80 mostrou padrão nuclear pontilhado denso, comum em paciente jovens saudáveis, não sendo achado relevante para diagnóstico de doenças reumatológicas, e a dosagem do complemento foi normal. Sorologias virais para detecção de HCV, HAV, HBV, HIV e HTLV foram negativas. No entanto, o teste rápido de antígeno viral e o RT-PCR para SARS-CoV-2 foram reagentes.

A biópsia do músculo vasto lateral direito revelou pouco infiltrado inflamatório e necrose de fibras esparsas, consistente com miopatia necrosante soronegativa. Assim, a principal hipótese

diagnóstica para a miopatia da jovem era que fosse causada pela infecção do coronavírus, que agiu direta ou indiretamente sobre a musculatura estriada.

O tratamento foi iniciado com pulsoterapia com 1g/dia de metilprednisolona por cinco dias, mas não houve melhora do edema muscular, sem recuperação da força muscular ou normalização dos exames laboratoriais. Em seguida, foi administrada gamaglobulina humana intravenosa, 27 g/dia, por cinco dias, juntamente com azatioprina e hidroxicloroquina oral. O novo esquema terapêutico mostrou melhora progressiva da força muscular e do edema muscular, com conseqüente diminuição dos níveis de enzimas musculares. A quantificação de citocinas pró-inflamatórias ficou dentro dos valores de referência esperados.

A paciente recebeu alta hospitalar com melhora dos sintomas musculares, mas sem controle postural ou deambulação, com uma fase de manutenção da terapia que incluiu infusões mensais de imunoglobulina por dois meses, desmame lento de corticosteroides orais e azatioprina em baixa dosagem contínua. Cinco meses após a internação, a paciente continua em acompanhamento clínico e iniciou prática regular de atividades físicas (se descrevia anteriormente como sedentária). Exames laboratoriais de controle após a internação mantiveram negativos para todos os autoanticorpos. A única seqüela da infecção que permanece é a alteração na fundoscopia, com presença de telangiectasias na periferia superior e temporal do olho direito e redução da zona vascular no olho esquerdo, com pouco ou nenhum comprometimento visual.

## **Discussão**

A miosite em pacientes com SARS-CoV-2 não é incomum. É visto em muitos pacientes criticamente enfermos que estão em ventilação mecânica e têm lesão renal e envolvimento sistêmico 9. No entanto, é raro ver apenas envolvimento musculoesquelético grave 10. Nesse caso, o coronavírus pode ter neurotropismo, causando dano muscular direta ou indiretamente, com aumento de enzimas próximo a 50mil e edema muscular significativo, com risco de síndrome compartimental, como relatado neste caso 11.

Embora os casos de miopatia associada à infecção por SARS-CoV-2 geralmente se manifestem em pacientes com comprometimento pulmonar grave e submetidos a procedimentos invasivos, Beydon et al. (2021) relataram um caso de miopatia em um paciente com COVID-19 sem sintomas respiratórios ou febre na admissão. Também foi observado

aqui um caso em que a paciente não apresentou sintomas pulmonares atestados por radiografia de tórax. Porém, o que chama a atenção é que os níveis de CK do nosso caso foram bem superiores aos valores citados na maioria dos relatos, e mesmo assim o paciente não apresentou comprometimento da função renal ou rabdomiólise 13,14.

Notavelmente, a inflamação não se limitou aos músculos esqueléticos. Aqui, mudanças na acuidade visual e trânsito esofágico retardado foram observados. Embora os sintomas primários fossem de fato musculares, a inflamação sistêmica causou danos a outros órgãos, quase todos reversíveis com o tratamento com gamaglobulina venosa. Geralmente, a musculatura ocular é poupada nas miopatias. A fraqueza muscular é apenas proximal. Pode envolver os músculos extensores do pescoço e da faringe, com queda da cabeça e disfagia. Em casos graves, afeta os músculos respiratórios, levando à insuficiência respiratória. Esses sintomas foram inexistentes no caso descrito, não sendo compatível com outras formas de miopatia, como síndrome antisintetase ou miopatias congênitas. A biópsia muscular foi compatível com os achados da miopatia necrosante imunomediada, com fibrose e sem células inflamatórias, determinando o diagnóstico da paciente, tendo como provável gatilho ou causa o COVID.

## **Conclusão**

A infecção pelo coronavírus pode ter diferentes formas de apresentação, principalmente em pacientes jovens. Ela pode ser gatilho para doença reumatológica autoimune ou pode mimetizar quadros semelhantes, como a miosite necrosante imunomediada. Dessa forma, em tempos de pandemia, o Covid deve ser sempre excluído na investigação clínica.

## **Referência**

1. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. <http://dx.doi.org/101056/NEJMra1402225>. 2015, Vol. 69, 195–202.
2. MC D. Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19-related implications. *Acta Myol myopathies cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2020, 39, 289–301.

3. de Souza FHC, de Araújo DB, Vilela VS, Simões RS, Bernardo WM, Frank TA, et al. The Brazilian Society of Rheumatology recommendations on investigation and diagnosis of systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol* 2019 59(1). 2019, 59, 1–11.
4. Adler BL, Christopher-Stine L. Triggers of Inflammatory Myopathy: Insights into Pathogenesis. *Discov Med*. 2018, 25, 75.
5. Ma X, Xu L, Ji S, Li Y, Bu B. The Clinicopathological Distinction Between Seropositive and Seronegative Immune-Mediated Necrotizing Myopathy in China. *Front Neurol*. 2021, 0, 1042.
6. Aschman T, Schneider J, Greuel S, Meinhardt J, Streit S, Goebel H-H, et al. Association Between SARS-CoV-2 Infection and Immune-Mediated Myopathy in Patients Who Have Died. *JAMA Neurol*. 2021, 78, 948–60.
7. Bagnato S, Boccagni C, Marino G, Prestandrea C, D'Agostino T, Rubino F. Critical illness myopathy after COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020, 99, 276–8.
8. Hsueh S-J, Lee M-J, Chen H-S, Chang KC. Myopathy associated with COVID-19. *J Formos Med Assoc*. 2021, 120, 1022.
9. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Reports* 2021 238. 2021, 23, 1–16.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020, 395, 497–506.
11. Almadani M, Shiferson A, Swearingen B, Shih M, Jacob T, Rhee R. Compartment syndrome secondary to viral myositis as initial presentation in COVID-19 patient. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2020, 6, 524–7.

12. Beydon M, Chevalier K, Tabaa O Al, Hamroun S, Delette A-S, Thomas M, et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2021, 80, e42–e42.
13. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a Presentation of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Cureus*. 2020, 12.
14. Gilpin S, Byers M, Byrd A, Cull J, Peterson D, Thomas B, et al. Rhabdomyolysis as the initial presentation of SARS-CoV-2 in an adolescent. *Pediatrics*. 2021, 147.
15. Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2020, 8, 3621.
16. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother*. 2020, 127, 110195.
17. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M M AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep*. 2018, 20, 21–21.
18. Versace V, Sebastianelli L, Ferrazzoli D, Saltuari L, Kofler M, Löscher W, et al. Case Report: Myopathy in Critically Ill COVID-19 Patients: A Consequence of Hyperinflammation? *Front Neurol*. 2021, 12, 1–6.



