

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

MPOX disseminada grave em doente infetado por VIH-1 – um desafio terapêutico

Severe disseminated MPOX in a HIV-1 infected patient – a therapeutic challenge

/ Francisco Barreto¹ / Nancy Faria²
/ José Alves³ / Cláudia Fernandes⁴
/ Sofia Nóbrega¹ / Ana Paula Reis²

¹ Serviço Medicina Interna do Hospital Central do Funchal

² Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Central do Funchal

³ Serviço Patologia Clínica do Hospital Central do Funchal

⁴ Serviços Farmacêuticos do Hospital Central do Funchal

Correspondência:

Francisco Barreto

Rua Fonte do Livramento 68,
Caniço, Madeira, Portugal

Tel.: +351911798271

Email: fbarreto.medinterna@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

29/04/2024

Artigo aceite para publicação em

17/12/2024

/ Resumo

A infeção por vírus Monkeypox no homem caracteriza-se por um exantema cutâneo papulovesicular ou pseudopustular, com linfadenopatias e febre. Apesar de apresentar frequentemente um curso benigno e autolimitado, estão descritas apresentações severas com hospitalização e morte, nomeadamente em doentes imunocomprometidos.

Os autores descrevem um caso de Mpox disseminada e progressiva num doente com imunodeficiência secundária à infeção por vírus da imunodeficiência humana de tipo-1 (VIH-1) não controlada, complicada de sobreinfeção bacteriana das lesões por *Pseudomonas aeruginosa*, com subsequente quadro de choque séptico refratário e desfecho fatal.

O presente caso pretende alertar para as apresentações mais severas de Mpox e complicações associadas que agravam o prognóstico de uma doença habitualmente autolimitada.

Palavras-chave: Monkeypox, Mpox disseminada, VIH-1

/ Abstract

Monkeypox virus infection in humans is characterized by a papulovesicular or pseudopustular cutaneous exanthema, accompanied by lymphadenopathy and fever. Although it frequently presents with a benign and self-limiting course, severe presentations requiring hospitalization and resulting in death have been documented, particularly in immunocompromised patients.

*The authors describe a case of disseminated and progressive Mpox in a patient with immunodeficiency secondary to uncontrolled human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infection, complicated by bacterial superinfection of the lesions with *Pseudomonas aeruginosa*, leading to refractory septic shock ensuing a fatal outcome.*

This case aims to highlight the more severe presentations of Mpox and associated complications that exacerbate the prognosis of an otherwise typically self-limiting disease.

Keywords: Monkeypox, disseminated Mpox, VIH-1

/ Introdução

O vírus Monkeypox foi primeiramente identificado em 1959 por Magnus e colaboradores, tendo sido responsável por dois surtos de infeção em macacos cynomolgus provenientes de Singapura no Statens Serum Institut em Copenhaga, na Dinamarca.¹

O vírus Monkeypox é um Orthopoxvirus zoonótico, identificado em humanos pela primeira vez em 1970 na República Democrática do Congo.^{2,3} A infeção por vírus Monkeypox, atualmente designada por Mpox, caracteriza-se pelo surgimento de eritema cutâneo papulovesicular e pseudopustular, com linfadenopatias generalizadas e febre.³ Na maioria dos casos, tem um curso benigno e autolimitado. Não obstante, estão descritas na literatura apresentações mais severas, nomeadamente em doentes imunodeprimidos, com afeção sistémica como quadros de encefalite, pneumonia, epiglote, miocardite, com consequente necessidade de hospitalização.^{4,5}

A transmissão do vírus ocorre através de contacto direto ou próximo de lesões cutâneas ou fluidos corporais, nomeadamente em contactos íntimos e/ou sexuais. A transmissão vertical está também descrita na literatura.^{6,7}

Os doentes infetados por VIH representaram cerca de 38-50% dos afetados no surto de Mpox em 2022. Contudo, a apresentação clínica e respetiva gravidade pareceu ser semelhante em doentes com e sem infeção por VIH.⁸

Os autores descrevem um caso de infeção Mpox disseminada e progressiva num doente com imunodeficiência secundária a VIH-1, no Hospital Central do Funchal da Região Autónoma da Madeira, Portugal.

/ Caso clínico

Doente do género masculino, 41 anos, que tem sexo com homens (HSH), com antecedentes pessoais de infeção por VIH-1 diagnosticada em 2006 sem critérios para início rápido de terapêutica antirretrovírica (TARV), com abandono do seguimento em consulta. Apresentou um internamento em setembro de 2023 por pneumonite, hepatite e pancitopenia a citomegalovírus (CMV), tendo cumprido 21 dias de valganciclovir com resolução do quadro. Analiticamente com 32 TCD4⁺/μL (10%) e carga vírica VIH de 10 900 cópias por mililitro, tendo iniciado a 26 de setembro de 2023 bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF).

A 9 de outubro de 2023, durante o seguimento em consulta de doenças infecciosas, verificou-se o surgimento de lesões pustulosas dispersas, com diagnóstico de Mpox a 12 de outubro (figuras 1 e 2). O doente é internado a 23 de outubro por quadro de febre, agravamento do exantema papulo-pustulo-vesicular disperso pela face, mucosas, tronco, pernas e dorso, queratoconjuntivite e lesão cutânea na perna esquerda com edema perilesional, dor e calor local com centro necrótico (figuras 3, 4 e 5). Analiticamente apresentava-se com leucocitose, neutrofilia e proteína C reativa 220 ng/mL, com 109 TCD4⁺/μL (11%), com carga vírica VIH de 21 cópias por mililitro e hemoculturas negativas.

Durante o internamento completou 14 dias de tecovirimat na dose de 600 mg 12/12h. Realizou biópsia de tecido da lesão da perna com isolamento de *Pseudomonas aeruginosa*, tendo por isso cumprido 18 dias de meropenem, linezolid e 8 dias de amicacina dirigidos. Apresentou inicialmente melhora ligeira dos sinais inflamatórios das lesões. Ao vigésimo dia de internamento, por

agravamento das lesões (figuras 6, 7 e 8) e também analítico com surgimento de pancitopenia, foi feito despiste de reinfeção a CMV com ácido desoxirribonucleico (ADN) de CMV sérico negativo, colheu hemoculturas aeróbias e anaeróbias sem isolamento de agente microbiológico. Iniciou cidofovir na dose de 5 mg/kg nesse contexto. A pesquisa de DNA sérico do vírus Monkeypox era

positiva, com um *cycle threshold* (CT) de 25.96, com seriação de controlo uma semana depois com CT 23.74.

Apesar da terapêutica, apresentou agravamento clínico progressivo (figura 9), com quadro de choque séptico à sobreinfecção por *Pseudomonas aeruginosa* refratário à terapêutica, que culminou no seu falecimento.



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7



Figura 8

/ Discussão

Os autores descrevem um caso de infecção Mpox disseminada grave num doente com infecção por VIH-1, com manifestações cutâneas e oculares, complicada de sobreinfecção bacteriana a *Pseudomonas aeruginosa*.

Na literatura têm sido descritos vários fatores possivelmente associados a um maior risco de desenvolvimento de doença grave, como a imunossupressão, um número de lesões cutâneas superior a 100 e infecção em crianças.⁹ Os autores consideram possível que o estado prévio de imunossupressão do doente, aliado à infecção pelo VIH-1 não controlada, possa ter contribuído para uma progressão rápida e maior gravidade clínica da Mpox.

A sobreinfecção bacteriana das lesões de Mpox é uma das complicações temidas nestes doentes, sendo importante a sua abordagem diagnóstica e terapêutica precoce.⁷ No presente caso, a sobreinfecção bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* contribuiu para um desfecho desfavorável com quadro de choque séptico refratário e irreversível.

De uma forma geral, a maioria dos casos de Mpox autolimitado necessita essencialmente de tratamento de suporte e repouso,

com uma resolução de sintomas tipicamente ao fim de duas a quatro semanas.¹⁰ Em relação à terapêutica antivírica para o vírus Monkeypox, as opções atualmente disponíveis são limitadas.¹⁰ Não existem ensaios clínicos randomizados a demonstrar a eficácia do tecovirimat no tratamento da Mpox, sendo que o possível benefício descrito na literatura provém essencialmente de casos clínicos isolados e estudos microbiológicos e em animais.¹¹ Todavia, atualmente está recomendado o uso de tecovirimat de forma experimental nos doentes com risco de desenvolver doença severa. No presente caso, o doente iniciou tecovirimat pela apresentação severa da doença cutânea e queratoconjuntivite, apresentando uma fraca resposta ao tratamento.

/ Conclusão

O presente caso alerta para as apresentações mais agressivas da infecção Mpox, nomeadamente em doentes imunodeprimidos, enfatizando a inexistência de terapêutica eficaz disponível e a importância do rastreio e tratamento de complicações como a sobreinfecção bacteriana.

/ Referências

1. Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ.* 1972;46(5):593-7.
2. Marennikova SS, Seluhina EM, Mal'ceva NN, Cimiskjan KL, Macevic GR. Isolation and properties of the causal agent of a new variola-like disease (monkeypox) in man. *Bull World Health Organ.* 1972;46(5):599-611. PMID: 4340219; PMCID: PMC2480798.
3. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1153-1162.
4. Manoharan A, Braz BX, McBride A, Hernandez S, Balfour M, Quiroz T, Powell A, Rodriguez A, Morris S, Gonzales-Zamora JA. Severe monkeypox with superimposed bacterial infection in an immunocompetent patient: A case report. *IDCases.* 2022 Nov 1;30:e01626.
5. Carrubba S, Geevarghese A, Solli E, Guttha S, Sims J, Sperber L, Meehan S, Ostrovsky A. Novel severe oculocutaneous manifestations of human monkeypox virus infection and their historical analogues. *Lancet Infect Dis.* 2023 May;23(5):e190-e197.
6. United States Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox: transmission. Available online: (<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/transmission.html>). Accessed on August 20th, 2022.
7. Kaler J, Hussain A, Flores G, Kheiri S, Desrosiers D. Monkeypox: a comprehensive review of transmission, pathogenesis, and manifestation. *Cureus.* 2022;14.
8. Mitjà O, Alemany A, Marks M, Lezama Mora JI, Rodríguez-Aldama JC, Torres Silva MS, Corral Herrera EA, Crabtree-Ramirez B, Blanco JL, Girometti N, Mazzotta V, Hazra A, Silva M, Montenegro-Idrogo JJ, Gebo K, Ghosn J, Peña Vázquez MF, Matos Prado E, Unigwe U, Villar-García J, Wald-Dickler N, Zucker J, Paredes R, Calmy A, Waters L, Galvan-Casas C, Walmsley S, Orkin CM; SHARE-NET writing group. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *Lancet.* 2023 Mar 18;401(10380):939-949.
9. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, Graham MB, Sejvar J, Likos A, Damon IK, Reynolds MG, Kuehnert MJ. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis.* 2005 Dec 15;41(12):1742-51.
10. Lu J, Xing H, Wang C, Tang M, Wu C, Ye F, Yin L, Yang Y, Tan W, Shen L. Mpox (formerly monkeypox): pathogenesis, prevention, and treatment. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Dec 27;8(1):458. doi: 10.1038/s41392-023-01675-2. PMID: 38148355; PMCID: PMC10751291.
11. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, Osborne JC, Rampling T, Beadsworth MB, Duncan CJ, Dunning J, Fletcher TE, Hunter ER, Jacobs M, Khoo SH, Newsholme W, Porter D, Porter RJ, Ratcliffe L, Schmid ML, Semple MG, Tunbridge AJ, Wingfield T, Price NM; NHS England High Consequence Infectious Diseases (Airborne) Network. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis.* 2022 Aug;22(8):1153-1162.