

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Exantema maculopapular e adenopatias – um caso clínico de coinfeção por citomegalovírus e sífilis? Qual será o responsável?

Maculopapular rash and adenopathies – a clinical case of cytomegalovirus and syphilis coinfection?

/ H. Santos¹ / K. Lopes² / S. Santos³
/ C. Parente³ / M. Santos⁴ / H. Miranda¹
/ I. Almeida¹ / A. Cardoso³ / F. Campante³

¹ Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, Barreiro, Portugal

² Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, Barreiro, Portugal

³ Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, Barreiro, Portugal

Correspondência:

Hélder Santos

Serviço de Cardiologia,

Centro Hospitalar Barreiro-Montijo

Avenida Movimento das Forças Armadas,

Barreiro, Portugal

Telefone: 21 214 73 00

Email: helder33689@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

15/11/2018

Artigo aceite para publicação em

05/02/2019

/ Resumo

Introdução: A sífilis e a mononucleose por citomegalovírus são duas patologias com clínica variável cujo diagnóstico pode ser um desafio para os profissionais de saúde. A suspeita clínica associada a testes laboratoriais é imprescindível para o diagnóstico.

Caso clínico: Homem de 34 anos com antecedentes de infeção pelo vírus da Hepatite C, tendo realizado terapêutica dirigida 10 anos antes, recorre à urgência por febre, náuseas, vômitos e exantema maculopapular com uma semana de evolução. Apresenta adenopatia inguinal e alterações analíticas compatíveis com hepatite e pancreatite agudas. Do estudo realizado foi identificada a presença de uma infeção ativa por Citomegalovírus e Sífilis. Realizada terapêutica sintomática, com recuperação clínica e analítica, sendo assumida mononucleose infecciosa concomitante com sífilis.

Discussão: A mononucleose em indivíduos imunocompetentes geralmente é assintomática. Quando se apresenta com sintomas, estes são variados, assim como as alterações analíticas, podendo-se verificar um aumento dos níveis plasmáticos de autoanticorpos, fator reumatoide e adenosina deaminase. Por sua vez a sífilis tem amplo espectro de apresentação a que podem ser associadas diversas alterações laboratoriais. O tratamento do citomegalovírus em imunocompetentes é controverso, e não existem recomendações para o tratamento da sífilis com mononucleose a citomegalovírus concomitante.

Palavras-chave: Citomegalovírus, sífilis, exantema maculopapular, adenopatia

/ Abstract

Background: *Syphilis and cytomegalovirus mononucleosis are two pathologies with variable clinical features, being the diagnosis a challenge for health professionals. The clinical suspicion associated with laboratory tests is critical for the diagnosis.*

Case report: *34 years old male, with medical history of Hepatitis C virus infection, who performed targeted therapy 10 years before, presented at Emergency Room with fever, nausea, vomiting and maculopapular rash with 1 week of evolution. He presented also an inguinal adenopathy and blood work suggesting acute hepatitis and pancreatitis. It was identified an active cytomegalovirus and syphilis infection in the subsequent study. Symptomatic therapy was performed with clinical and analytical recovery, so it was assumed concomitant infectious mononucleosis and syphilis.*

Discussion: *Mononucleosis in immunocompetent individuals is usually asymptomatic. When symptomatic, clinical manifestations are variable, as well as the laboratory alterations. For example, an increase in plasma levels of autoantibodies, rheumatoid factor and adenosine deaminase may be observed. On the other hand, syphilis has a broad spectrum of presentation that can be associated with several laboratory abnormalities. The treatment of cytomegalovirus in immunocompetent patients is controversial, and there are not recommendations for the treatment of concomitant cytomegalovirus infectious mononucleosis and syphilis.*

Keywords: *Cytomegalovirus, syphilis, maculopapular rash, adenopathy*

/ Introdução

A sífilis é uma infecção causada por *Treponema pallidum* (Tp), conhecida desde há vários séculos, mas sendo a sua origem discutida. Sabe-se que surgiu na Europa no século XV e questiona-se se seria até então uma doença endêmica em alguns dos países explorados durante os descobrimentos, tendo sido depois transmitida para todo o mundo. Tp é um parasita humano obrigatório, transmitido principalmente por contacto sexual. Outras vias de transmissão incluem transmissão vertical, contactos não sexuais e trocas sanguíneas. Uma vez realizada a inoculação e a penetração na célula, o microrganismo inicia prontamente a sua replicação. Só umas semanas mais tarde a expressão clínica é valorizável na maioria dos casos. Dado o seu amplo leque de expressão clínica, um tratamento dirigido para a população e uma estratégia efetiva para a consequente erradicação não foram possíveis (1).

Por sua vez, o citomegalovírus (CMV) é um vírus da família *Herpesviridae*, responsável por uma infecção endêmica e geralmente assintomática. Contudo, a infecção congénita por CMV é a mais frequente no mundo em recém-nascidos, nos casos de transmissão vertical. Em relação à sua transmissão, esta ocorre geralmente por contacto com fluidos corporais de indivíduos sintomáticos e assintomáticos infetados por CMV (2). Em doentes

imunocompetentes a mononucleose infecciosa (MI) normalmente é assintomática, podendo, no entanto, apresentar uma expressão clínica variável, com potencial afetação multiorgânica.

Em 2008 a World Health Organization (WHO) estimou uma prevalência de cerca de 36,4 milhões de infetados por Tp, com 12 milhões de novos casos anuais, sendo os países em desenvolvimento os mais afetados, especialmente em África, onde a sífilis congénita é um problema com consequências drásticas mas de difícil erradicação (1, 3). A prevalência de indivíduos que tiveram contacto com o CMV é variável, verificando-se uma seroprevalência maior em países em desenvolvimento, correlacionando-se inversamente com o nível socioeconómico. A idade, o género e o nível educacional também influenciam a seroprevalência (2).

Após o quadro agudo por CMV, mesmo que este seja assintomático, a infecção permanece no organismo em fase latente. A reativação pode ocorrer a qualquer momento, porém, em situações de imunossupressão sistémica, quer seja secundária a outras patologias quer iatrogénica, o risco aumenta exponencialmente. A MI normalmente é secundária a infecção pelo vírus Epstein-Barr, que caracteristicamente apresenta anticorpos heterófilos, mas pode ser causada por CMV. Está descrita uma relação entre a positividade serológica de CMV e o aumento da

mortalidade, pela ativação dos processos inflamatórios, com aumento da mortalidade cardiovascular (4).

Os autores apresentam o caso de um indivíduo imunocompetente com mononucleose por citomegalovírus (MICMV) e sífilis. Pretende-se reforçar a abordagem diagnóstica e terapêutica, assim como o momento mais adequado para a sua realização.

/ Caso clínico

Descrevemos o caso clínico de um doente do género masculino, de 34 anos, leucodérmico, residente habitualmente na Holanda, e internado no serviço de Medicina Interna por perda ponderal de 8 kg no último mês e lesões cutâneas pruriginosas dispersas.

Apresentava como antecedentes Infecção por Vírus da Hepatite C, tendo realizado, 10 anos antes, terapêutica com interferão peguillado e ribavirina com negativação das cargas virais, no entanto com posterior abandono das consultas de seguimento. Outras comorbilidades incluíam patologia hemorroidária grau 3, em lista de espera para cirurgia, tabagismo ativo com carga tabágica estimada em 19 UMA (unidades maço-ano), hábitos enólicos de aproximadamente 40 gramas por dia (que terá cessado cerca de 3 meses antes) e consumo ocasional por via não parenteral de canábis.

Recorreu ao serviço de urgência por quadro de 24 horas de evolução de cefaleias, febre (38,5°C), náuseas, vômitos e tonturas, acompanhado de lesões maculopapulares pruriginosas em diferentes fases evolutivas dispersas por todo o corpo (Figuras 1 e 2), com cerca de uma semana de evolução. Ao exame físico, para além das lesões descritas, que desapareciam à digitopressão, presentes em toda a superfície corporal, incluindo órgãos genitais, mas poupando a palma das mãos e a face, realçava-se dor no hipocôndrio direito à palpação profunda e adenopatia inguinal direita, única, de consistência pétreia. Realizou TC abdominal, que

revelou ligeira hepatomegalia homogénea, adenomegalia inguinal direita com 18 mm de eixo curto e milimétricos gânglios latero-aórticos inespecíficos, sem alterações pancreáticas nas vias biliares ou no baço a assinalar. Do estudo analítico, de salientar ligeira anemia normocítica e normocrómica (hemoglobina 11g/dL, valores normais > 13g/dL), plaquetas normais 329000 ul (valores normais: 150000-400000 ul), ligeira hiponatremia (Na 132 mmol/L, valores normais: 135-145 mmol/L), hiperbilirrubinemia indireta; bilirrubina total 1,6 mg/dL; bilirrubina direta 0,6 mg/dL (valores normais: bilirrubina total <1,2 mg/dL; bilirrubina direta 0,1-0,5 mg/dL), ALT 373 UI/L (valores normais: <55 UI/L), AST 219 UI/L (valores normais: <34 UI/L), GGT 405 UI/L (valores normais: 12-64 UI/L), FA 214 UI/L (valores normais: <150 UI/L), amilase 185 UI/L (valores normais: <50 UI/L), lipase 417 UI/L (valores normais: <120 UI/L), monotest negativo.

É admitido no serviço de Medicina para estudo da situação clínica. Ao longo do internamento permaneceu assintomático, sem queixas, com introdução paulatina da alimentação por via oral, que tolerou. O doente negou consumo de álcool nos 15 dias anteriores, mas admitiu ter tido várias relações sexuais sem proteção nos anos prévios. Realizado estudo analítico com velocidade de sedimentação de 87 mm, marcadores de citólise e colestase a aumentar, hipertrigliceridemia (229 mg/dL), anticorpos anti HIV 1 e 2 negativos, adenosina desaminase sérica (ADA) positiva (40), aumento dos níveis plasmático de fator reumatoide (FR) 46,1, anticorpo (Ac) hepatite C positivo, carga viral do vírus hepatite C negativa, antigénio Hbs negativo, Ac Hbs positivo, Ac citomegalovírus IgM positivo (2.55), Ac citomegalovírus IgG positivo, Ac toxoplasmose IgM e IgG negativos, Ac Epstein-Barr IgM negativo e IgG positivo, VDRL positivo (1/64), Ac Antitreponema Pallidum total positivo, Ac Antitreponema Pallidum IgG positivo e Ac Antitreponema Pallidum IgM positivo avaliada por chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay.



Figura 1 – Lesões maculopapulares pruriginosas em diferentes fases evolutivas por todo o corpo.



Figura 2 – Lesões maculopapulares pruriginosas em fase resolutive nas pernas.

Negou ter alguma história de exposição a tuberculose ou clínica compatível com doença autoimune. Foi admitida a hipótese diagnóstica de mononucleose por citomegalovírus com sífilis concomitante. Na admissão não se procedeu a terapêutica específica, optando-se apenas por terapêutica sintomática. Atendendo a situação de imunocompetência e não afetação do sistema nervoso central, olhos ou colite foi decidido não realizar terapêutica dirigida para o CMV. Pelo quadro concomitante de MI, foi decidido diferir início de terapêutica para a sífilis para após a resolução do quadro de MI, atendendo ao risco de agravamento do exantema. Após uma semana, o doente começou a apresentar perfil hepático com valores descendentes, com melhoria da sintomatologia, pelo que teve alta clínica. Consulta de seguimento aos dois meses, com doente a expor ausência de sintomatologia e resolução completa das lesões pruriginosas e da adenopatia, tendo recuperado 4 kg de peso. Nas análises subsequentes, mantinha ligeira anemia (hb 12.3 g/dL), plaquetas normais, além da melhoria dos parâmetros hepáticos; com a resolução do quadro, também se verificaram normalização dos valores de fator reumatoide, assim como interferon gamma release assays (IGRA) e anticorpos antiptéideo citrulinado (anti-CCP) negativos, descartando-se outras patologias que cursam com o aumento destes marcadores. Nesta consulta foi realizado tratamento dirigido para a sífilis com penicilina e educação para saúde, promovendo a evicção de comportamento de risco como relações sexuais desprotegidas.

/ Discussão

A patofisiologia da sífilis não está totalmente esclarecida, uma vez que não é possível reproduzir o crescimento desta espécie em meios de cultura. No ser humano a infeção é transmitida principalmente por contacto sexual, e em indivíduos não tratados a história natural da doença inclui três fases evolutivas. Inicia-se quando o Tp tem acesso ao tecido subcutâneo, onde se multiplica, e, concomitantemente com a resposta imune do hospedeiro, forma uma lesão ulcerativa, denominada de cancro duro, autolimitada e com resolução ao fim de algumas semanas. Por esse motivo, em alguns doentes, esta lesão pode não ser detetada pelo próprio ou mesmo não existir. A sífilis secundária ocorre semanas a meses após o cancro, com múltiplas potenciais manifestações clínicas e geralmente também com resolução espontânea. O quadro vai desde sintomas constitucionais – como perda ponderal, mialgias, febre – a adenopatias em qualquer localização, hepatite, alopecia, reações dermatológicas – usualmente exantema maculopapular difuso no tronco e extremidades com afetação das palmas das mãos –, cefaleias, alterações na função renal, entre outras. A fase de sífilis latente pode prolongar-se durante anos, sendo interrompida por manifestações da infeção a qualquer momento. Esta fase pode ocorrer mesmo quando as fases anteriores foram assintomáticas, e habitualmente o diagnóstico nesta fase surge apenas acidentalmente em análises de rotina. Por fim, a sífilis terciária manifesta-se por lesões de órgão-alvo, anos após a infeção inicial. Inclui a neurosífilis, a tabes dorsal ou a sífilis

cardiovascular. Caso não seja efetuado o correspondente tratamento, pode evoluir para diferentes fases, com manifestações multiorgânicas potencialmente fatais (5). A sífilis é assim conhecida como a grande imitadora, dado as suas manifestações clínicas serem semelhantes a centenas de outras patologias. As manifestações clínicas do caso relatado poderiam ser devidas a sífilis secundária, como a febre, a adenopatia, a perda ponderal e o exantema. Apesar de este usualmente afetar as palmas e plantas, nem sempre isso se verifica. O doente negou sempre ter tido em algum momento da sua vida lesões compatíveis com cancro duro; apesar disso, uma lesão pode ter existido e passado despercebida, pelo que em doentes com exantema e comportamentos de risco a sífilis deve ser sempre um diagnóstico a considerar.

A característica mais comum da MICMV é a presença de quadro febris variáveis, que podem ter semanas de evolução, acompanhados por alterações dermatológicas como erupções maculares, papulares, morbiliformes e inclusive lesões esscarlatiniformes. Esta infeção pode manifestar-se pela afetação de qualquer órgão. A colite é um evento raro, frequentemente rápido e potencialmente mortal, que exige uma atenção imediata dos profissionais de saúde. As alterações na função hepática são frequentes, com aumento moderado das transaminases e ligeiro da bilirrubina, assim como da fosfatase alcalina. Outras potenciais complicações descritas são polineuropatia, pneumonite e envolvimento ocular. Há descrições de trombose venosa como sendo uma complicação possível, apesar de a relação não estar completamente esclarecida. O exantema maculopapular secundário a ampicilina ou derivados em doentes com MICMV é outra das complicações mais descritas (6, 7). Neste caso, não só o exantema, como a adenopatia, a febre e a hepatite são explicados pela infeção por CMV.

No estudo analítico da MICMV pode detetar-se linfocitose absoluta, associada ou não a linfócitos atípicos, como achados cardinais. Outras alterações registadas são anemia ligeira a moderada, trombocitopenia, diminuição dos níveis de haptoglobina, crioaglutininas, anticorpos antinucleares positivos e aumento da concentração de fator reumatoide. Há vários estudos que podem auxiliar no diagnóstico, nomeadamente testes serológicos e culturas virais, em associação com a suspeita clínica. Caso estes testes sejam negativos e a suspeita permaneça, existem outras técnicas para a identificação como a amplificação molecular, entre outras. No entanto, a maioria destes exames é realizada apenas em laboratórios especializados (8, 9). Há relatos de doentes com diagnóstico de sífilis com anemia e trombocitopenia; no entanto, nenhum achado analítico é sugestivo da infeção. Estes achados laboratoriais descritos só estão presentes num número reduzido de indivíduos. Este doente apresentava anemia (mas plaquetas normais), aumento do fator reumatoide e da ADA positivo, todos eles descritos em doentes com infeção por CMV ativa. O doente já teria estado em contacto com o vírus Epstein-Barr; no entanto, este agente não era responsável pelas manifestações agudas.

O diagnóstico presuntivo de sífilis é possível por dois tipos de testes serológicos, os testes não treponémicos, que incluem Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) e rapid plasma reagin (RPR). Estes testes não são específicos, podendo ser positivos em casos de doenças autoimunes e outras doenças infecciosas, nomeadamente em certos casos de MI. Por isto, e considerando as outras alterações analíticas neste doente, optámos por realizar testes mais específicos. Os testes treponémicos são específicos e permitem a confirmação do diagnóstico e da identificação de Tp (1, 10). De salientar que as *guidelines* europeias de sífilis recomendam a realização de teste treponémicos para o diagnóstico, sugerindo os testes não treponémicos na monitorização da atividade serológica da doença e na resposta ao tratamento (11).

Em doentes imunocompetentes não há evidência de terapêutica eficaz para o CMV. Contudo, em doentes imunodeprimidos pode estar indicada, e esta indicação depende tanto do tipo de imunossupressão como da gravidade da mesma.

Da revisão efetuada, em relação ao uso de terapêutica específica para a infeção por CMV, conclui-se que não existe ainda consenso. Isto porque em muitos dos doentes em que é aplicada terapêutica antiviral observa-se uma melhoria clínica; contudo, tal pode ser devido à natureza autolimitada da doença, e não à terapêutica introduzida. Assim, a introdução de terapêutica deve ter em consideração alguns dos efeitos adversos do ganciclovir, como a mielossupressão e a hepatotoxicidade. Por sua vez, em doentes

imunodeprimidos que se apresentam com disfunção orgânica, a terapêutica com ganciclovir e valganciclovir é uma opção eficaz (8). No que se refere ao tratamento da sífilis, a penicilina continua a ser o fármaco recomendado, sendo os macrólidos e as cefalosporinas alternativas (1). Neste caso, optámos por uma atitude expectante, atendendo à existência concomitante de MICMV, à estabilidade clínica do doente e ao risco de exacerbação do exantema com uso de penicilina em doente com MI; dado o doente ser imunocompetente, realizou terapêutica apenas sintomática. Preferimos esperar algumas semanas para garantir uma resolução não só clínica, como analítica, antes de procedermos ao tratamento da sífilis, não obstante, dada a inexistência de *guidelines* orientadoras para este tipo de casos, tal poder ser considerado discutível.

Estas duas patologias apresentam manifestações clínicas variáveis, pelo que a sua identificação nem sempre é efetuada num primeiro contacto médico. A suspeita diagnóstica, juntamente com história clínica e os resultados laboratoriais, é a melhor ferramenta na identificação da patologia. Em relação à terapêutica, não existem *guidelines* para infeção por CMV, nem para casos concomitantes de infeção por CMV e sífilis, ou indicações sobre quando se deve proceder ao início da terapêutica dirigida, como no caso apresentado. Como tal, os autores defendem a publicação e partilha de relatos de casos clínicos relativos a estas patologias, para que seja possível a eventual definição de linhas de orientação para os desafios clínicos semelhantes ao que aqui se apresenta.

/ Bibliografia

1. Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *The Lancet infectious diseases*. 2008;8(4):244-53.
2. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clinical infectious diseases*. 2010;50(11):1439-47.
3. Organization WH. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008-2012.
4. Roberts ET, Haan MN, Dowd JB, Aiello AE. Cytomegalovirus antibody levels, inflammation, and mortality among elderly Latinos over 9 years of follow-up. *American journal of epidemiology*. 2010;172(4):363-71.
5. Peeling RW, Hook III EW. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2006;208(2):224-32.
6. Fiala M, Heiner DC, Turner JA, Rosenbloom B, Guze LB. Infectious mononucleosis and mononucleosis syndromes: clinical, virological and immunological features. *Western Journal of Medicine*. 1977;126(6):445.
7. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine*. 1985;64(2):100-14.
8. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed: McGraw Hill Professional; 2017.
9. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(2):187-209.
10. Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. *American family physician*. 2003;68(2):283-90.
11. Janier A, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica G, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(12):1581-93.