VOLUME 7 02/RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

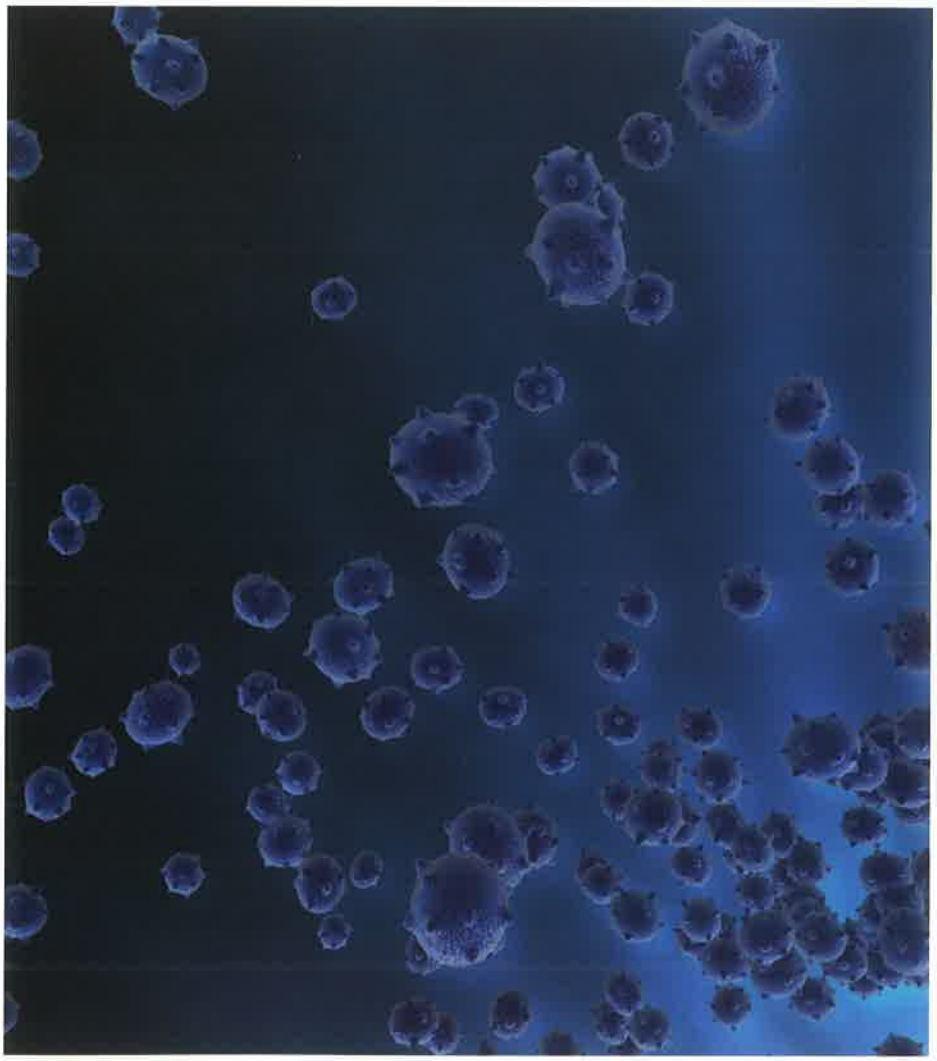
Maio > Agosto 2011

ISSN 1646-3633

Encefalite por vírus herpes simplex

Estatística de 19 anos de um serviço de doenças infecciosas

/68



/59 Internamentos por infecção pelo vírus influenza A 2009 (H1N1) num hospital terciário – O que aprendemos?

/77 Internamentos por complicações da varicela

/82 Estrongiloidíase em doente com doença de Hodgkin – caso clínico

/88 Criptococoma cerebral em doente com linfocitopenia idiopática CD4

http://spdimc.org/
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 7, N.º 2, Maio > Agosto de 2011 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

/ Propriedade, Edição e Publicidade
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Largo Fernandes Costa, 5 Cave, Dta
1700-187 Lisboa
Tel. / Fax: 217 950 462
E-mail: spdimc@gmail.com

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação
Menta Design de Comunicação, Lda

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
capa, página 56 e 73 – ©iStockphoto / jpa1999
página 62 – ©iStockphoto / Paz Ruiz Luque
página 85 – ©iStockphoto / Lisa F. Young

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

/ Assinatura Anual
Portugal – 25 euros
Outros países – 45 euros

/ ISSN 1646-3633

A revista Portuguesa de Doenças Infecciosas é uma revista médica quadrimestral (publicam-se os números de: Janeiro/Abril, Maio/Agosto e Setembro/Dezembro) excluída do registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12.º do DR n.º8/99 de Junho de 1999.

Reservados todos os direitos, de acordo com a lei.
Copyright SPDI.

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Vice-Presidente - Dr. António Vieira
Secretário - Dra. Célia Oliveira
Tesoureiro - Dra. Graça Ribeiro
Vogal - Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Assembleia-Geral
Presidente - Dr. Carlos Araújo
Vice-Presidente - Dra. Maria Cristina Toscano Figueiredo
Secretário - Dra. Susana Reis Peres

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Dra. Helena Ramos
Vice-Presidente - Prof. Doutora Lurdes Santos
Vogal - Prof. Doutor Rui Sarmento

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Director Honorário
Prof. Doutor Carvalho Araújo

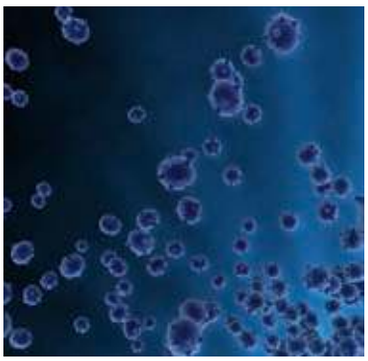
/ Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ Conselho Científico
Prof. Doutor António Sarmento
Prof. Doutora Cidália Pina Vaz
Prof. Doutora Emília Valadas
Dr. Fernando Maltez
Prof. Doutor Francisco Antunes
Dr. Germano do Carmo
Prof. Dra. Helena Ramos
Prof. Doutor Henrique Lecour
Dr. Joaquim Oliveira
Prof. Dr. Kamal Mansinho
Prof. Doutora Lurdes Santos
Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Prof. Doutora Teresa Marques
Prof. Doutor Vítor Duque

/ Comissão de Honra Nacional
Dr. Abílio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. Doutor A. Torres Pereira (Lisboa)
Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)
Prof. Doutor Armindo Filipe (Lisboa)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Doutor Cerqueira Magro (Porto)
Prof. Doutor David Morais (Évora)
Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)
Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)
Dr. José Poças (Setúbal)
Dr. José Neves (Lisboa)
Dra. Leonor Carvalho (Lisboa)
Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)
Dra. Maria João Águas (Almada)
Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)
Dr. Pita Groz Dias (Lisboa)
Dr. Rui Côrte-Real (Coimbra)
Dr. Rui Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional
Prof. Dr. André Villela Lomar (Brasil)
Prof. Dr. Evelio Perea (Espanha)
Prof. Dr. J. Pedreira Andrade (Espanha)
Prof. Dr. José Ángel García-Rodríguez (Espanha)
Prof. Dr. José Prieto (Espanha)
Prof. Dr. Juan Gestal Otero (Espanha)
Prof. Dr. Juan González-Lahoz (Espanha)
Prof. Dr. Juan Picazo (Espanha)
Prof. Dr. Luis Enrique Morano Amado (Espanha)
Prof. Dr. Roberto Focaccia (Brasil)
Prof. Dr. Rogério Pedro (Brasil)
Prof. Dr. Sérgio Cimerman (Brasil)
Prof. Dr. Vicent Soriano (Espanha)

02/RPDI
Maio > Agosto de 2011 / Vol. 7 > N.º 2



EDITORIAL / *EDITORIAL*

57 / Saraiva da Cunha

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

59 Internamentos por infecção pelo vírus influenza A 2009 (H1N1) num hospital terciário – O que aprendemos?
/ M. Cabral / M. J. Brito / M. Conde / C. Gouveia / C. Neves / L. Varandas / G. Cordeiro Ferreira

68 Encefalite por vírus herpes simplex – Estatística de 19 nos de um Serviço de Doenças Infecciosas
/ C. Nazareth / B. Pereira / H. Alves / J. G. Saraiva da Cunha / A. A. Meliço Silvestre

77 Internamentos por complicações da varicela
/ J. Ramos Pereira / C. Baptista

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

82 Estrongiloidíase em doente com doença de Hodgkin – caso clínico
/ C. Nunes / M. Alves / D. Soares / M. Blanco / C. Valdivieso / T. Ramos / P. Vaz

88 Criptococoma cerebral em doente com linfocitopenia idiopática CD4
/ A. Cardoso / J. Gouveia / C. Maltez / F. Campante

92 Agenda / *Notebook*
93 Fórum
94 Checklist

EDITORIAL / *EDITORIAL*



/ Prof. Doutor Saraiva da Cunha

Presidente da Direcção da SPDIMC
Editor da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Os Sócios da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC) elegeram, em Assembleia-geral realizada no dia 17 de Junho de 2011, em Coimbra, os novos elementos que compõem os corpos sociais da Sociedade. A sua composição pode ser consultada na página de introdução deste número da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*.

Procurámos que se cumprissem os compromissos de rotatividade (Norte - Centro – Sul) dos três órgãos sociais (Direcção, Assembleia e Conselho Fiscal) e de incluir Microbiologistas Clínicos na sua composição, optando-se mesmo por lhes atribuir a presidência do Conselho Fiscal. Pessoalmente, opinião que partilho com outros Sócios, defendo que o próximo Presidente da Direcção da SPDIMC deverá ser um Microbiologista Clínico. Esta será a forma de integrar de "corpo inteiro" uma classe profissional que aceitou, em tempo oportuno, o desafio de caminhar par a par com os Infecciologistas nesta missão de representar, defender e dignificar esta área do conhecimento científico.

O mandato de dois anos que é conferido aos órgãos sociais eleitos é manifestamente desajustado. Foi um erro que se cometeu quando se procedeu à última revisão dos estatutos da Sociedade e de que pessoalmente me penitencio. O período de exercício da função, na prática, é ainda mais exíguo, se levarmos em conta o necessário período de transição com exigências de ordem administrativa junto da Banca e de vários órgãos do poder central, bem como o tempo que antecede a eleição dos novos órgãos sociais, em que os ainda em funções evitam tomar decisões que comprometam irremediavelmente os seguintes. Este é um tema que merece a reflexão de todos os Sócios e que antevejo possa ser discutido em próxima Assembleia-geral.

O programa eleitoral da lista vencedora contempla, entre outros, alguns propósitos que nos pareceram prioritários:

- Dar continuidade à dinamização da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* como órgão privilegiado de divulgação da produção científica em Portugal no campo da microbiologia clínica e das doenças infecciosas;
- Aproveitar as potencialidades da internet para dinamizar as actividades da SPDIMC e para contacto mais expedito com os associados, desenvolvendo o respectivo site;
- Assegurar a realização do XI Congresso Nacional de Doenças Infecciosas;
- Aprofundar as relações com o Colégio da Especialidade de Infecciologia da Ordem dos Médicos, promovendo a discussão conjunta sobre o futuro da Infecciologia, com intuito de propor ao poder político as soluções mais adequadas para a dinamização da especialidade;
- Iniciar contactos com outras Sociedades congéneres existentes em Portugal com o intuito de discutir eventuais fusões ou associações que permitam optimizar os recursos existentes.

A Microbiologia Clínica não dispõe, por enquanto, de autonomia organizativa junto da Ordem dos Médicos, onde é representada pelo Colégio da Especialidade de Patologia Clínica, o que dificulta qualquer tentativa de concertação. Aos Microbiologistas compete realizar uma profunda reflexão sobre o futuro de sua actividade, desde a formação, a representação e até ao enquadramento profissional, estando certos que estaremos sempre dispostos a ser um parceiro leal na procura da melhor solução.

Sobre o último objectivo do programa eleitoral anteriormente enunciado tive já oportunidade de me pronunciar no Editorial que escrevi para um anterior número da Revista (Vol. 6 (2):53-54, 2011), não havendo razões para modificar a opinião então expressa.

Os próximos anos, em virtude dos condicionalismos económicos, perfilam um ambiente de permanente desafio e adversidade, que se vai repercutir indelevelmente na área da saúde. As doenças infecciosas são, tradicionalmente, grandes consumidoras de recursos em saúde (veja-se o custo de tratamento dos doentes com infecção por VIH e com hepatite crónica) e não deixarão de estar sob a mira dos decisores. Compete às organizações mais representativas que actuam nesta área, em que se inclui, necessariamente, a SPDIMC, impedir que a vertente da gestão económica da doença se sobreponha à da gestão clínica. Para que não sejamos ignorados ou subvalorizados exige-se uma cultura de grande rigor científico e de superior exigência ética e deontológica.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Internamentos por infecção pelo vírus influenza A 2009 (H1N1) num hospital terciário

O que aprendemos?

Hospitalized Patients with Influenza A 2009 (H1N1) virus in a tertiary hospital

What did we learn?

/ M. Cabral[1] / M.J. Brito[2] / M. Conde[2] / C. Gouveia[2] / C. Neves[2] / L. Varandas[2] / G Cordeiro Ferreira[3]

[1] Interna de Pediatria Médica, em estágio na Unidade de Infecciologia, Hospital Dona Estefânia – CHLC – E.P.E.
[2] Assistente Hospitalar, Departamento de Pediatria – Unidade de Infecciologia, Hospital Dona Estefânia – CHLC – E.P.E.
[3] Director do Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia – CHLC – E.P.E.

Serviço onde o trabalho foi executado:
Departamento de Pediatria
Unidade de Infecciologia,
Hospital Dona Estefânia – CHLC – E.P.E.

Correspondência:
Marta Cabral
Maria João Brito
Unidade de Infecciologia
Hospital Dona Estefânia – CHLC – E.P.E.
e-mail: mssr.cabral@gmail.com

/ Resumo

Introdução: A pandemia pelo vírus influenza A (H1N1v) emergiu em Portugal em Outubro de 2009. Embora a infecção seja habitualmente considerada benigna, podem ocorrer complicações potencialmente graves. No nosso hospital a implementação de protocolos permitiu o internamento de uma minoria de doentes.
Objectivos: Caracterizar factores de risco, complicações e prognóstico dos doentes internados com infecção H1N1v.
Material e Métodos: Estudo analítico, de Maio a Dezembro de 2009. A infecção foi confirmada pela identificação de RNA viral pela reacção em cadeia da polimerase nas secreções naso/orofaríngeas.
Resultados: Total de 90 doentes (71,1% com mais de dois anos), com pico em Novembro (48,9%). Nenhuma criança estava vacinada e apenas 42,8% iniciou oseltamivir nas primeiras 48 horas de doença. A patologia mais frequente foi respiratória (88,8%). Ocorreram complicações em 55,6%; 5,6% necessitaram cuidados intensivos e faleceu um com miocardite.
A dificuldade respiratória e atelectasia foram mais frequentes com <2 anos (p=0,024), (p=0,037) e na ex-prematuridade (p=0,017), (p=0,041). A co-infecção bacteriana ocorreu principalmente com >2 anos (p=0,049). A dificuldade respiratória (p=0,01) foi mais frequente nas crianças com asma/pieira recorrente.
Conclusão: A associação observada entre factores de risco e complicações relaciona-se provavelmente com o tipo de amostra. O internamento baseado em critérios bem definidos reforça a importância que os protocolos podem ter em situações semelhantes.

Palavras-chave: Influenza A (H1N1), factores de risco, complicações.

/ Abstract

Background: *In Portugal the influenza A (H1N1v) pandemic emerged in October 2009. Although usually considered a benign infection, potentially serious complications may occur. In our hospital the implementation of protocols allowed the hospitalization of a minority of patients.*

Aims: *To characterize risk factors, complications and prognosis of patients hospitalized with H1N1v infection.*
Methods: *Analytic study from May to December 2009. The infection was confirmed by polymerase-chain-reaction assay from nasopharyngeal aspirates.*
Results: *A total of 90 children (71.1% over two years-old), with a peak in November (48.9%). No children were vaccinated and only 42,8% started oseltamivir in the first 48 hours of disease. Respiratory pathology was the most frequent (88.8%). Complications occurred in 55.6%; 5.6% required intensive care and one died with myocarditis.*
Respiratory distress and atelectasis were more frequent below 2 years-old (p=0.024) (p=0.037) and with ex-prematurity (p=0.017) (p=0.041). Bacterial coinfection occurred mainly over 2 years-old (p=0.049). In children with asthma/ recurrent wheezing, respiratory distress (p=0.01) and hypoxemia (p=0.079) were more common.
Conclusions: *The association between risk factors and complications was probably related to the type of sample. Hospitalization based on clearly defined criteria reinforces the importance that protocols may have in similar situations.*

Key-words: *Influenza A (H1N1), risk factors, complications*

/ Introdução

O vírus influenza A H1N1 (H1N1v) é um novo subtipo de vírus influenza A que resulta da recombinação de genes de vírus da espécie suína, aviária e humana e, por isso, com elevado potencial de disseminação no homem. O facto de a população não apresentar imunidade prévia reflectiu-se numa doença predominante na criança e no adulto jovem.[1,2]

Em Março de 2009 foram identificados os primeiros casos de infecção pelo H1N1v em humanos, no México. A doença disseminou-se rapidamente por todo o Mundo e em Junho de 2009 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a primeira pandemia de gripe do século XXI.[3]

De acordo com orientações internacionais e à semelhança de outros países, Portugal activou o seu plano de contingência para responder à pandemia. Entre Maio e Julho de 2009 decorreu uma fase de contenção baseada no desconhecimento do comportamento biológico do vírus, na necessidade de se prepararem cuidados de saúde e na indisponibilidade de uma vacina eficaz. Em Agosto seguiu-se uma fase de mitigação, com implementação de várias medidas de saúde pública como a aquisição de grandes lotes de terapêutica antiviral e vacinas. Em Outubro, mais especificamente na semana 44 (26/10 a 1/11/2009) teve início a fase de pandemia.[4]

O primeiro caso confirmado de infecção pelo H1N1v em Portugal foi documentado a 4 de Maio e o primeiro pediátrico a 14 de Junho de 2009.[5]

O Hospital Dona Estefânia foi inicialmente considerado um dos três hospitais de referência a nível nacional para receber casos pediátricos de gripe A, abrangendo toda a região sul do país. Neste contexto foram implementados circuitos, realizada a elaboração de normas/ procedimentos, formação dos profissionais de saúde e gestão de recursos humanos e materiais. A 15 de Setembro, passou a funcionar a Urgência da Gripe numa infraestrutura provisória, para onde eram direccionados os casos suspeitos, evitando o contacto com outras crianças doentes. As crianças com gripe eram também internadas em áreas de isolamento, de acordo com o plano de contingência. A elaboração e implementação rigorosa de protocolos

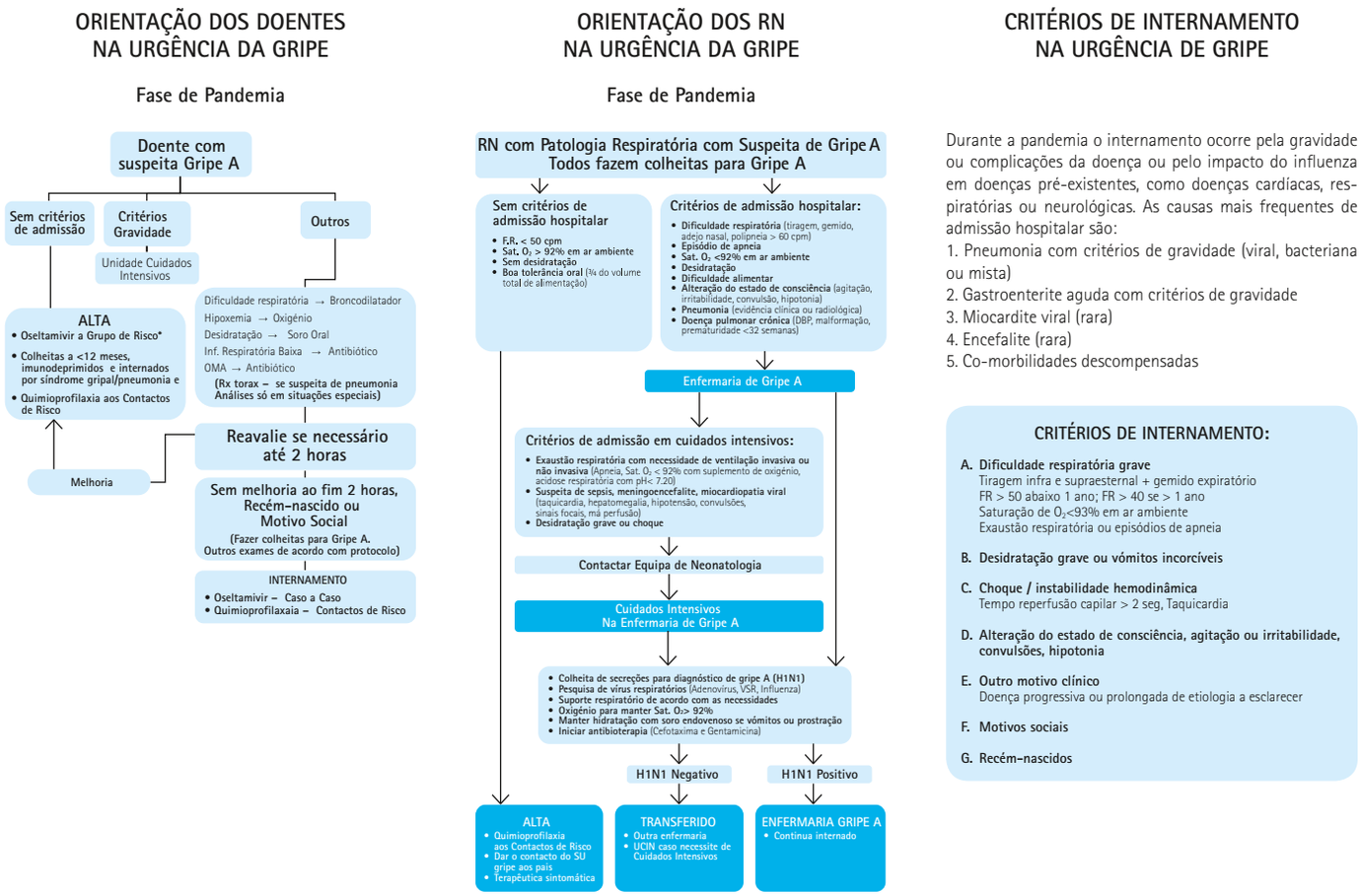


Figura 1 – Protocolos de actuação implementados no Hospital Dona Estefânia durante o período da pandemia pelo H1N1v.

com critérios bem definidos permitiu a hospitalização de um pequeno número de doentes (Figura 1).

Este trabalho visa avaliar a utilidade destes protocolos, caracterizando o tipo de doentes internados com infecção pelo H1N1v e avaliar eventuais factores de risco para complicações.

/ Material e Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo e analítico das crianças e adolescentes (< 18 anos) internados com o diagnóstico de infecção pelo H1N1v, num hospital terciário da Zona Metropolitana de Lisboa, entre 1 de Maio a 31 de Dezembro de 2009. O diagnóstico foi efectuado pela identificação de RNA viral pela reacção em cadeia da polimerase (PCR), nas secreções e/ou aspirado naso/orofaríngeo.

Foram avaliadas variáveis sociodemográficas (idade, sexo, nível socioeconómico), data do diagnóstico, factores de risco, imunização com vacina da gripe sazonal e/ou gripe pandémica, manifestações clínicas, avaliação laboratorial e radiológica, terapêutica, complicações, coinfecções e duração do internamento. O nível socioeconómico foi avaliado pelo Índice de Graffar (I – alto, II – médio-alto, III – médio, IV – baixo e V – muito baixo). Por indisponibilidade de dados consistentes relativos ao peso e altura dos doentes, o índice de massa corporal não foi considerado no nosso estudo.

A análise estatística foi realizada pelo *SPSS* versão 16.0 *for Windows®* (*Statistical Package for Social Sciences* Inc., Chicago, EUA); análise de frequências (percentagens) para variáveis categóricas; média (e desvio padrão) ou mediana (e intervalo interquartil) para variáveis contínuas; análise univariada, com teste exacto de *Fisher (e X²)* com valor significativo para p <0,05.

/ Resultados

De um total de 6776 admissões no Serviço de Urgência da Gripe com o diagnóstico de infecção pelo H1N1v, foram internadas 90 (1,3%) crianças, mais frequentemente entre Outubro e Dezembro (75,6%), com um pico de incidência em Novembro (48,9%) (Figura 2).

A média das idades foi 6,2 anos (mínimo – 14 dias; máximo – 17 anos), sendo que a maioria (71,1%) apresentava idade igual ou superior a 2 anos. Houve um ligeiro predomínio do sexo masculino



(61,1%) e 45,2% pertenciam a famílias com baixo nível socioeconómico (Graffar IV-V).

Reconheceram-se factores de risco em 82,2% das crianças: doença crónica (50%), idade inferior a dois anos (28,9%), ex-prematuridade (4,4%), imunossupressão (2,2%) e/ou desnutrição (2,2%) (Quadro I). De 20 doentes com asma/pieira recorrente, seis (30%) estavam medicados com corticóide inalado. Nenhuma criança tinha sido vacinada para a gripe A (H1N1v) ou para a gripe sazonal.

Os motivos de internamento foram a gravidade clínica (54,4%), doença crónica (16,7%), idade inferior a 3 meses (12,2%) e motivos sociais (16,6%), nestes últimos sendo considerados cidadãos estrangeiros sem residência em Portugal (12,1%), mau contexto sociofamiliar (3,3%) ou para contenção sem outra razão associada (2,2%). Todas as crianças internadas por motivos sociais foram admitidas nos meses de Agosto a Setembro.

Do total das 90 crianças, registaram-se 106 diagnósticos, havendo doentes com mais do que uma patologia. A mais frequente foi a respiratória (88,8%), seguida de gastroenterite (8,8%), hepatite (3,3%), sépsis (2,2%), miocardite (1,1%) e meningite (1,1%). Dos doentes com patologia respiratória, registou-se pneumonia em 26,7%, bronquiolite em 17,8% e crise asmatiforme em 6,7% dos casos.

Os sintomas mais frequentes foram a febre (97,8%), tosse (78,9%), rinorreia (41,1%), cefaleias (30%), vómitos (28,9%), mialgias (25,6%) e odinofagia (20%). A diarreia ocorreu em 13,3% dos doentes.

Observou-se tendência para labilidade térmica; 21,1% dos doentes apresentaram descidas da temperatura corporal inferiores a 35.8ºC, e destas 7,8% apresentaram hipotermia (temperatura corporal igual ou inferior a 35ºC) (Figura 3). Não foi encontrada associação estatística entre a labilidade térmica e instabilidade hemodinâmica (35,7% vs 29,7%, p=0,536) ou ocorrência de complicações (71,4% vs 76,2%, p=1,000).

Dos 69 (77,7%) doentes que fizeram avaliação laboratorial, 18,8% apresentavam leucopenia e 5,8% leucocitose. A linfopenia (17,4%) foi mais frequente que a linfocitose (8,7%). A proteína C-reactiva (PCR) foi ≥ 5mg/dL em 26,1% dos doentes (mediana: 1,51; mínimo: 0,03; máximo: 41,37mg/dL). Na admissão, 70% das crianças realizaram radiografia torácica; a maioria (50,8%) revelou padrão intersticial bilateral, 27% padrão lobar, 7,9% padrão broncopneumónico e em 14,3% a radiografia era normal. A mediana do número de dias de internamento foi três (mínimo – 1 dia; máximo – 33 dias).

Durante o internamento, a maioria dos doentes (80%) foi medicada com oseltamivir. No entanto, destes apenas 42,8% iniciou tratamento nas primeiras 48 horas de doença. Da terapêutica adjuvante, 54,4% necessitaram fluidos endovenosos, 37,8% broncodilatadores, 27,8% oxigenoterapia e 7,8% cinesioterapia respiratória. Em 42,2% dos casos foram prescritos antibióticos. Duas crianças necessitaram toracocentese com videotoracoscopia, por pneumonia necrotizante complicada com derrame pleural.

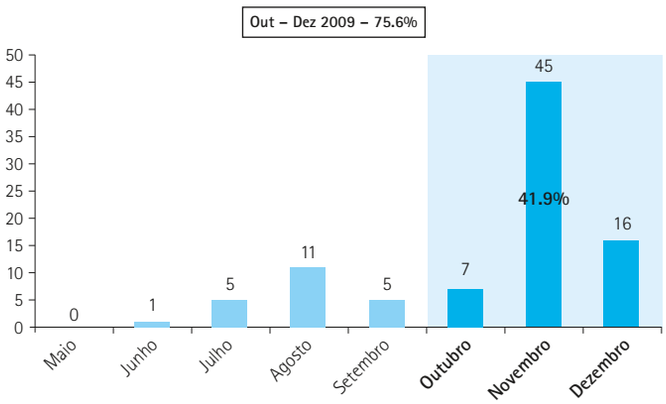


Figura 2 – Curva epidemiológica demonstrando a distribuição mensal dos casos de Gripe A confirmados laboratorialmente, nas crianças internadas no Hospital Dona Estefânia de 1 de Maio a 31 de Dezembro de 2009.

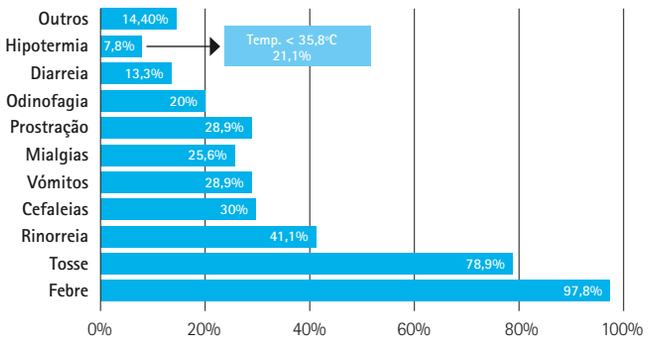


Figura 3 – Espectro e incidência das manifestações clínicas apresentadas pelas 90 crianças internadas com o diagnóstico de Gripe A no Hospital Dona Estefânia, de 1 de Maio a 31 de Dezembro de 2009.

Cinco (5,6%) crianças necessitaram de cuidados intensivos, embora nenhuma tenha sido sujeita a ventilação mecânica. Ocorreram complicações em 50 (55,6%) doentes: hipoxemia (24,4%), desidratação (15,5%), desequilíbrio hidroelectrolítico (4,4%), coinfecção bacteriana (14,4%), atelectasia (7,8%), instabilidade hemodinâmica (3,3%), derrame pleural (3,3%), pneumotórax (2,2%), convulsão (2,2%), enfisema subcutâneo (1,1%), ataxia transitória (1,1%), lipotímia (1,1%), descompensação de síndrome nefrótico (1,1%). Faleceu um doente por paragem cardiorrespiratória súbita. Tratava-se de uma criança com 10 anos de idade com o diagnóstico *pós-mortem* de miocardite fulminante no contexto de infecção H1N1v. No exame *pós-mortem*, confirmou-se também coexistir cardiopatia de base (miocardiopatia hipertrófica). Após análise histológica cuidadosa e realização de estudo genético, excluiu-se a hipótese inicialmente suspeita de miocardiopatia hipertrófica subjacente neste doente.

As complicações foram mais frequentes nas crianças que só iniciaram oseltamivir após as primeiras 48 horas de doença (85,3% vs 52%, p=0,008) e quando a PCR era ≥ 5mg/dl (100% vs 59,2%, p=0,001), excluindo-se desta análise todas as crianças internadas por motivos sociais (Quadro II).

A dificuldade respiratória associou-se à ex-prematuridade (100% vs 33,8%, p=0,017), idade inferior a 2 anos (56% vs 28%, p=0,024) e asma/pieira recorrente (64,7% vs 29,3%, p=0,011), observando-se uma tendência estatisticamente significativa com a presença de doença crónica (48,7% vs 25%, p=0,055) (Quadro II). O risco para desenvolver atelectasia foi também significativo em crianças com idade inferior a 2 anos (20% vs 4%, p=0,037) e nos ex-prematuros (50% vs 7%, p=0,041).

A hipoxemia foi mais frequente nos doentes com PCR ≥ 5mg/dl (55,6% vs 20,4%, p=0,014) e tendencialmente nos doentes com antecedentes de asma/pieira recorrente (47,1% vs 24,1%, p=0,079) (Quadro II). A PCR > 5mg/dl relacionou-se com a ocorrência de derrame pleural (p=0,017), coinfecção bacteriana (p=0,000), hipoxemia (p=0,014) e outras complicações (p=0,001).

A idade superior a 2 anos revelou-se factor de risco para coinfecção bacteriana (24% vs 4%, p=0,049), e registou-se uma tendência estatisticamente significativa com o início tardio do oseltamivir (> 48 horas), (23,5% vs 4%, p=0,065). Por outro lado a doença crónica foi mais frequente nas crianças com idade superior a 2 anos (57,8% vs 26,9%, p=0,01).

/ Discussão

Na fase inicial de contenção, a decisão de realizar quarentena a todos os doentes justifica o número de internamentos por motivos sociais, onde se incluíram turistas estrangeiros transitoriamente em Portugal e sem possibilidade de cumprir isolamento. Baseado no desconhecimento do comportamento biológico do vírus foram ainda internados doentes com características particulares independentemente da gravidade clínica, nomeadamente pequenos lactentes com menos de 3 meses de idade e crianças com factores de risco conhecidos (ex: doença crónica).

Na fase pandémica, a decisão de internar passou a obedecer a critérios rígidos, estabelecidos em protocolos de actuação entretanto elaborados. Inicialmente a OMS referia uma taxa de hospitalização de 2 a 8%, posteriormente corrigida para 1% de acordo com a utilização de protocolos que determinavam também uma maior selecção dos casos.[3] A nossa taxa de internamento de 1,3% reflecte também a hospitalização de uma minoria de doentes e corrobora as estatísticas mundiais, reforçando a importância que os protocolos podem ter em situações semelhantes.

As crianças são o grande reservatório do vírus da gripe e a principal fonte de disseminação da doença na comunidade. Assim, e como seria de esperar, o início da fase pandémica coincidiu com a abertura da época escolar em Outubro, com um pico no mês de Novembro (Figura 2), tal como foi documentado pela DGS.[4]
A evolução epidemiológica foi similar noutros países da Europa, embora com diferenças temporais que poderão reflectir uma

diferente actuação na fase de contenção. No caso do Reino Unido, o primeiro caso de infecção H1N1v foi diagnosticado a 1 de Maio, com progressão mais rápida para a fase pandémica em Julho e um novo pico em Outubro.[6]

Na gripe sazonal as crianças com menos de 12 meses de idade (sobretudo abaixo dos 6 meses) são as que mais frequentemente necessitam de hospitalização.[7] Pelo contrário, neste estudo a maioria (71,1%) apresentava idade igual ou superior a dois anos e com maior taxa de coinfecção bacteriana (p=0,049), o que reflecte as indicações dos protocolos para internar crianças com gravidade clínica. Por outro lado, este grupo etário correspondeu a crianças com doença crónica (p=0,01), mais susceptíveis a coinfecções por agentes bacterianos o que reflecte a gravidade e a coexistência de doença crónica como principais critérios de internamento, e não a idade.

Uma percentagem significativa de crianças (45,2%) pertencia a grupos socioeconómicos desfavorecidos. As razões para este achado são desconhecidas, mas poderão estar implicados factores como barreiras linguísticas, baixo grau de diferenciação determinando dificuldades de compreensão das medidas preventivas/terapêuticas estabelecidas, dificuldade no acesso aos cuidados de saúde, grandes aglomerados familiares favorecendo a transmissão da doença, comorbilidades frequentes (alcoolismo e tabagismo dos pais e desnutrição) e possivelmente factores genéticos não identificados, como demonstraram alguns estudos na América do Norte, Reino Unido e Austrália, que consideraram grupos sociais desfavorecidos, como comunidades de indígenas, factor de risco para complicações associadas à infecção H1N1v.[1,3]

Após o início da pandemia, foi possível produzir vacinas pandémicas através da substituição de uma estirpe *mock-up* H5N1 pela estirpe H1N1v. Décadas de experiência com as vacinas da gripe sazonal sugeriram que a inclusão de uma estirpe ou a sua substituição por outra não alteraria significativamente o perfil de

QUADRO I – INCIDÊNCIA DE DOENÇA(S) CRÓNICA(S)*

Asma / doença pulmonar crónica/pieira recorrente	23 (25.5%)
Cardiopatia congénita	6 (6.7%)
Doença hematológica	4 (4.4%)
Doença neuromuscular	3 (3.3%)
Síndrome polimalformativo	3 (3.3%)
Neoplasia	2 (2.2%)
Doença hepática crónica	2 (2.2%)
Doença renal crónica	1 (1.1%)
Infecção VIH 1	1 (1.1%)
DM tipo 1	1 (1.1%)

* Incidência de doença(s) crónica(s) nas 90 crianças internadas com o diagnóstico de infecção pelo H1N1v no Hospital Dona Estefânia, de 1 de Maio a 31 de Dezembro de 2009

QUADRO II – FACTORES DE RISCO ANALISADOS PARA VARIÁVEIS ESPECÍFICAS*

Factores de risco para Complicações n=75 50 (55,6%)		
Recém-nascidos	0% vs 67,6%	p=0,333
Idade < 6 meses	50% vs 70,5%	p=0,208
Idade > 2 anos	68% vs 64%	p=0,797
Ex-prematuridade	80% vs 65,7%	p=0,659
Coinfecções	60% vs 67,1%	p=1,000
Doença crónica	66,7% vs 66,7%	p=1,000
Asma / Pieira recorrente	82,4% vs 62,1%	p=0,151
Hipotermia	71,4% vs 76,2%	p=1,000
Oseltamivir início > 48h	85,3% vs 52%	p=0,008
PCR > 5mg/dl	100% vs 59,2%	p=0,001
Factores de risco para Dificuldade Respiratória n=75 28		
Recém-nascidos	0% vs 37,8%	p=1,000
Ex-prematuridade	100% vs 33,8%	p=0,017
Idade < 2 anos	56% vs 28%	p=0,024
Doença crónica	48,7% vs 25%	p=0,055
Doença cardiovascular	0% vs 40,6%	p=0,078
Asma / Pieira recorrente	64,7% vs 29,3%	p=0,011
Factores de risco para Hipoxémia n=75 22		
Recém-nascidos	0% vs 29,7%	p=1,000
Ex-prematuridade	25% vs 29,6%	p=1,000
Idade < 2 anos	36% vs 26%	p=0,425
Doença crónica	33,3% vs 25%	p=0,458
Asma / Pieira recorrente	47,1% vs 24,1%	p=0,079
Doença cardiovascular	0% vs 31,9%	p=0,171
PCR > 5mg/dl	55,6% vs 20,4%	p=0,014
Factores de risco para Pneumonia Bacteriana n=75 13		
Ex-prematuridade	0% vs 18,3%	p=1,000
Idade > 2 anos	24% vs 4%	p=0,049
Idade < 6 meses	7,1% vs 19,7%	p=0,440
Idade < 5 anos	31,6% vs 12,5%	p=0,080
Doença crónica	15,4% vs 19,4%	p=0,763
Graffar ≥ 4	5,9% vs 20%	p=0,535
Imunossupressão VIH1 / outra imunossupressão	0% vs 17,6%	p=1,000
Asma / Pieira recorrente	23,5% vs 15,5%	p=0,475
Oseltamivir início > 48h	23,5% vs 4%	p=0,065

* Factores de risco analisados para variáveis específicas (complicações, dificuldade respiratória, hipoxémia, atelectasia, pneumonia bacteriana) nas crianças internadas com Gripe A, excluindo todos os casos internados por motivos sociais (n=75)

segurança das mesmas.[8] Embora a vacinação para o H1N1v tivesse eficácia e segurança comprovadas, nenhuma criança, incluindo as dos grupos de risco, tinha sido previamente vacinada, o que pode reflectir a descredibilização desta nova vacina, fomentada pelos *media* e sustentada em factos cientificamente não credíveis.[9,10] Por outro lado, a disponibilidade destas vacinas para crianças só a partir de 16/11/2009[11], poderá também ter contribuído para a ausência de vacinação na nossa população internada. De forma similar, a ausência de aderência à vacinação para a gripe sazonal nos grupos de risco reflecte a fraca sensibilização da população e profissionais de saúde para esta doença.

A maioria dos doentes (82,2%) reunia factores de risco e a incidência da doença crónica foi ligeiramente superior à relatada em séries de doentes internados por gripe sazonal nos Estados Unidos da América e Austrália (31 a 43%).[12,13] Outros estudos realizados na Europa (Ex: Reino Unido) demonstraram números muito sobreponíveis aos da nossa população (70,7% dos internados por gripe sazonal reunia factores de risco).[14] A asma/pieira recorrente associa-se à necessidade de internamento por gripe em idade pediátrica[1,2,3,15] como aconteceu nesta amostra de doentes. No entanto, a maioria (70%) dos doentes com esta patologia não estava medicada com corticóide inalado o que pode sugerir que a vacina da gripe pandémica poderia ter tido uma importância global, e não só nos doentes com asma moderada a grave.[1,2,3,15]

Embora a infecção pelo H1N1v tenha habitualmente gravidade ligeira, podem ocorrer formas graves como pneumonia viral fulminante.[1] Comparativamente a outras séries[2,16,17], a febre foi o sintoma mais frequente (97,8%). A labilidade térmica poderia relacionar-se com instabilidade hemodinâmica (p=0,536) e/ou ocorrência de complicações (p=1,000) mas essas associações não foram constatadas. Estudos realizados com ratinhos demonstram que a hipotermia parece ser frequente na infecção pelo vírus influenza, mediada por proteínas de fase aguda (como TNFα e IL-1ß) ou como efeito adverso do oseltamivir.[18,19] No entanto, não existem estudos similares em humanos, desconhecendo-se se o mecanismo da febre e hipotermia é semelhante.

As cefaleias (30%) foram mais prevalentes e a incidência de vómitos e diarreia foi claramente superior à descrita para a gripe sazonal, o que pode também relacionar-se com as características clínicas próprias deste vírus e justificar o número de doentes (54,4%) que requereram hidratação endovenosa e os que vieram a complicar-se de desidratação.[1,20] Os casos de dispneia foram menos significativos[21], o que pode justificar em parte a ausência de ARDS e/ou necessidade de ventilação mecânica.

O padrão radiológico lobar (27%) foi menos frequente que noutras séries de gripe sazonal (32-38%), repercutindo a menor incidência de coinfecção bacteriana. Este facto pode dever-se à hipótese deste novo vírus não sintetizar proteína PB1-F2, reconhecida como factor de virulência de estirpes pandémicas com maior mortalidade pelo risco de sobreinfecção bacteriana.[22]

Corroborando a literatura[1], a leucopenia foi mais frequente que a leucocitose, mas sem se demonstrar associação com complicações em qualquer um dos casos (p=0,323 e p=0,309, respectivamente). A PCR > 5mg/dl relacionou-se com a ocorrência de derrame pleural (p=0,017), coinfecção bacteriana (p=0,000), hipoxemia (p=0,014) e outras complicações (p=0,001), como seria de esperar já que este marcador laboratorial se associa, de forma geral, a infecções bacterianas, complicações e mau prognóstico.[3]

A associação entre factores de risco e complicações relaciona-se provavelmente com a amostra seleccionada pelos critérios definidos nos protocolos. A dificuldade respiratória e a atelectasia, mais frequentes nas crianças mais pequenas e ex-prematuros, relaciona-se provavelmente com motivos anatómicos como vias aéreas de baixo calibre, dificilmente adaptadas ao edema/inflamação das mucosas de revestimento do tracto respiratório, volumes respiratórios baixos e ventilação colateral deficiente e com o predomínio de bronquiolite, próprio desta idade.[23]

A maioria dos estudos observacionais sugere uma redução significativa da mortalidade com a terapêutica antiviral.[12,20,24,25] A associação entre complicações e o início tardio do oseltamivir (p=0,008) pode justificar a incidência daquelas (55,6%). Na nossa população, 80% dos doentes não estavam medicados à admissão porque as recomendações nacionais iniciais orientavam para a prescrição de antivirais apenas em casos confirmados e em grupos de risco ou doença grave. Actualmente é também recomendada para doentes com suspeita de doença grave, complicada ou progressiva que requerem hospitalização ou com maior risco de complicações, como na criança com menos de 5 anos ou com doença crónica subjacente. Idealmente os antivirais devem ser prescritos nas primeiras 48 horas de doença.[25,26] No entanto, em doentes graves o seu início, mesmo que tardio, pode reduzir a mortalidade.[26,27] A terapêutica recomendada inclui o oseltamivir e o zanamivir. Estudos recentes indicam que mais de 99% das estirpes de vírus Influenza A circulantes (incluindo o H1N1v) são sensíveis a estes fármacos. Os primeiros casos de resistência ao oseltamivir, descritos em Julho de 2009, são conferidos por uma mutação (H275Y) no gene *NA*.[26] *Stephenson I et al* reportam que o desenvolvimento de resistência ao oseltamivir foi mais frequente na infecção H1N1v (27%) que na gripe sazonal (H3N2v) (3%).[26,28]

Apesar do início tardio da terapêutica antiviral e da ausência de vacinação, apenas 5,6% necessitaram de cuidados intensivos e a taxa de mortalidade foi de 1,1% (1 doente), números mais baixos que os referidos em outros estudos internacionais (16-25% e 4,9-7%, respectivamente).[12,17] Talvez em Portugal a admissão e o tratamento antiviral em todos os doentes internados (independentemente do dia de doença) possa ter determinado um maior controlo das complicações, limitando a necessidade de cuidados intensivos e diminuindo a mortalidade. Por outro lado, poder-se-á também admitir que a nossa série de doentes seja diferente de outras descritas com doentes mais graves, com necessidade de cuidados intensivos em 10% dos internados

(Espanha e Marrocos)[2,29] ou mesmo 16 e 25% (Estados Unidos da América e Canadá, respectivamente).[12,15] As principais causas de morte descritas para a infecção pelo H1N1v são a insuficiência respiratória (ARDS), choque, disfunção miocárdica, encefalopatia e insuficiência renal e/ou hepática no contexto de falência multiorgânica.[1]As complicações cardíacas são raras, sobretudo em indivíduos sem história prévia de cardiopatia. Não obstante, parecem ser mais descritas do que na gripe sazonal.[30,31,32,33] Os sintomas de compromisso cardíaco podem estar mascarados pela sintomatologia respiratória, e atrasar o diagnóstico. No entanto, taquicardia inexplicada ou toracalgia num doente com pneumonia pelo H1N1v deve sugerir a possibilidade de miocardite ou enfarte agudo do miocárdio. Em alguns casos, só medidas de suporte circulatório mecânico (ECMO) permitiram a sobrevida nos casos fulminantes.[31,32]

/ Conclusão

Este estudo reflecte a importância da infecção pelo H1N1v como causa significativa de morbilidade na idade pediátrica. Embora seja habitualmente considerada benigna, pode cursar com complicações potencialmente graves.

A determinação de factores de risco para complicações pode auxiliar a elaboração de programas de vigilância e actuação em saúde pública, formação e educação da população, implementação de estratégias para sensibilização e reforço da prioridade da vacinação e tratamento com fármacos antivirais, assim como desenvolvimento das infraestruturas necessárias para alcançar estes objectivos no sistema de saúde.

/ Bibliografia

1. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. *N Engl J Med.* 2010; 362:1708-19

2. Louriz M, Mahraoui C, Azzouzi A, Fihri M, Zeggwagh A, Abidi K, et al. "Clinical features of the initial cases of 2009 pandemis influenza A (H1N1) virus infection in an university hospital of Morocco". International Arquives of Medicine. 2010; 3:26

3. Nguyen-Van-Tam J, Openshaw P, Hashim A, Gadd E, Lim W, Semple M, et al. "Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009)". *Thorax 2010*; 65:645-651

4. Fonte: DGS, SIARS [Internet]. Pandemia de Gripe A (H1N1) 2009 em Portugal. Gripe A – informação estatística: resultados preliminares. Citado no site da Direcção Geral de Saúde a 26/03/2009. Disponível em www.dgs.pt

5. 1) Fonte: DGS (Microsite da Gripe) - Relatórios semanais: semana 34. Citado no site da Direcção Geral de Saúde a 26/08/2009. Disponível em www.dgs.pt; 2) Fonte: Jornal Observatório do Algarve. Gripe H1N1: Primeiro caso confirmado em Portugal 04-05-2009 13:14:00. A ministra da Saúde anunciou hoje o registo do primeiro caso de gripe A (H1N1). Citado a 4/05/2009 e disponível em www.observatoriodoalgarve.com/.../noticias_ver.asp; 3) Fonte: aeiou.Visão. Criança em Lisboa é o terceiro caso de gripe A em Portugal. Citado a 14/06/2009 e disponível em aeiou.visao.pt/crianca-em-lisboa-e-o-terceiro-caso-de-gripe-a-em-portugal= f512718

6. HINE D. THE 2009 INFLUENZA PANDEMIC – AN INDEPENDENT REVIEW OF THE UK RESPONSE TO THE 2009 INFLUENZA PANDEMIC. JULY 2009. DISPONÍVEL EM HTTP://ECDC.EUROPA.EU/EN/HEALTHTOPICS/H1N1/PANDEMIC_2009_EVALUATIONS/PAGES/PANDEMIC_2009_EVALUATIONS.ASPX

7. Dawood F, Fiore A, Kamimoto L et al. "Burden of Seasonal Influenza Hospitalization in Children, United States, 2003 to 2008". *J Pediatr.* 2010; 157:808-14

8. **Fonte: Infarmed.** Vacinação contra a gripe pandémica – nota informativa. Citado a 22/10/2009 e disponível em www.infarmed.pt

9. Mallory RM, Malkin E, Ambrose CS, Bellamy T, Shi L, et al. "Safety and Immunogenicity Following Administration of a Live, Attenuated Monovalent 2009 H1N1 Influenza Vaccine to Children and Adults in Two Randomized Controlled Trials". *PLoS One.* 2010;5:13755

10. Cowling B, Chan K, Fang V, Lau L, So H, Fung R, et al. "Comparative epidemiology of Pandemic and Seasonal Influenza A in households". *N Engl J Med.* 2010; 362:2175-2184

11. Fonte: DGS (Microsite da gripe). Campanha de vacinação – Comunicado nº16. Citado a 26/11/2009 e disponível em www.dgs.pt

12. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. 2009 "Pandemic Influenza A (H1N1) virus hospitalizations investigation team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States", April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009; 361:1935-1944

13. Chang Y, Van Hal S, Spencer P, Gosbell I, Collett A. "Comparison of adult patients hospitalised with pandemic (h1n1) 2009 influenza and seasonal influenza during the "protect" phase of the pandemic response". *Med J Aust.* 2010; 192:90-93

14. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A, et al. "Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus and critical illness in children". *The Lancet.* 2009; 374:605-607

15. Campbell A, Rodin R, Kropp R, Mao Y, Hong Z, Vachon J, et al. "Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza". *CMAJ.* 2010; 182:349-355

16. Novel Swine-origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood F, Jain S, Finelli L, Shaw M, Lindstrom S, Garten R, et al. "Emergence of a novel swine-origin Influenza A (H1N1) Virus in humans". *N Engl J Med.* 2009; 360:2650-2715

17. "Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009". *Wkly Epidemiol Rec* (WHO) 2009; 84:237-244

18. Traynor T, Majde J, Bohnet S, Krueger J. "Interferon type I receptor-deficient mice have altered disease symptoms in response to influenza virus". *Brain Behav Immun.* 2007; 21:311-322

19. Ono H, Nagano Y, Matsunami N, Sugiyama S, Yamamoto S, Tanabe M. "Oseltamivir, an anti-influenza virus drug, produces hypothermia in mice". *Biol Pharm Bull.* 2008; 31:638-642

20. Zarychanski R, Stuart T, Kumar A, Doucette S, Elliott L, Kettner J, et al. "Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection". *CMAJ.* 2010; 182:257-264

21. Liu W, De-Li Z, Tang F, Wei M, Tong Y, Zhang L, et al. "Mixed Infections of Pandemic H1N1 and seasonal H3N2 Viruses in 1 Outbreak". *Clin Infect Dis.* 2010; 50:1359-1365

22. Coleman J. "The PB1-F2 protein of Influenza A virus: increasing pathogenicity by disrupting alveolar macrophages". *Virology Journal.* 2007; 4:9

23. DeNicola N, Maraga N, Custodio H. "Pediatric Bronchiolitis. Citated in Emedicine specialties > Pediatrics: General Medicine > Infectious Disease". Updated: Março 2011

24. Vasoo S, Crank C, Singh K. "Timely administration of antivirals for pandemic (H1N1) 2009 Influenza". *Clin Infect Dis.* 2010; 50:1428-1429

25. Maritz J, Maree L, Preiser W. "Pandemic Influenza A (H1N1) 2009: experience of the first six months". *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48:11-21

26. Fiore A, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee J and Uyeki T. "Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of Influenza – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)". Centers for Disease Control and Prevention - MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report). Recommendations and reports 2011; 60. No.1.

27. Fonte: CDC. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. Citado em 19/10/2009, e disponível em http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations. htm)

28. Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, et al. "Neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute Influenza A and B in children". *Clin Infect Dis.* 2009; 48:389-396

29. Muga M, Monmany N, Carretero S, Casanovas T, Mejías A, Sibina M, et al. "Características clínicas de la gripe A H1N1 2009: estúdio multicéntrico". *An Pediatr.* 2011

30. Ukimura A, Izumi T, Matsumori A. "Clinical Research Committee on Myocarditis Associated with 2009 Influenza A (H1N1) Pandemic in Japan organized by Japanese Circulation Society. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan". *Circ J.* 2010; 74:2193-2199

31. Cunha BA, Syed U, Mickail N. "Fulminant fatal swine influenza (H1N1): Myocarditis, myocardial infarction, or severe influenza pneumonia?" *Heart Lung.* 2010; 39:453-458

32. Penela D, Regueiro-Cueva A, Ortiz-Pérez JT, Sitges M. "Myocarditis due to Pandemic Influenza A (H1N1)". *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63:1386-1387

33. Pavlidis A, Giannakopoulos A, Danias P, Manolis A. "A Case of Acute Myocarditis Caused by Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus". *J Formos Med Assoc.* 2010; 109:857-858

RPDI
Maio > Agosto 2011 / Vol. 7 > N.º 2

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Encefalite por vírus herpes simplex

Estatística de 19 anos de um Serviço de Doenças Infecciosas

Herpes simplex virus encephalitis

19 years data from an Infectious Diseases Service

/ C. Nazareth[1] / B. Pereira[1] / H. Alves[2]
/ J. G. Saraiva da Cunha[3]
/ A. A. Meliço Silvestre[4]

[1] Internas de Infecciologia, Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
[2] Assistente Hospitalar, Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
[3] Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Director de Serviço do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
[4] Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Director da Área de Gestão Integrada Médica II dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

Centro onde foi efectuado o trabalho:
Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

Correspondência:
Cláudia Nazareth
Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE
Av. Bissaya Barreto – Praceta Prof. Mota Pinto
3030-075 Coimbra
Telemóvel: +351 96 5464865
e-mail: claudia.nazareth@gmail.com

/ Resumo

A encefalite por vírus herpes simplex é a mais frequente causa de encefalite não epidémica após o período neonatal. Embora importantes desenvolvimentos tenham ocorrido neste campo, continua a estar associada a elevada morbilidade e mortalidade.

Efectuámos um estudo retrospectivo, conjuntamente com uma revisão da literatura, no sentido de avaliar a sensibilidade e especificidade dos meios diagnósticos, as atitudes terapêuticas e os resultados obtidos. Analisámos 37 internamentos, entre 01/01/1989 e 31/12/2007, com o diagnóstico principal de encefalite herpética. Para além dos elementos referentes à clínica, revimos os dados relativos à punção lombar, electroencefalograma, neuroimagiologia, entre outros. A *Polymerase Chain Reaction* (PCR), método diagnóstico de eleição, foi realizada em 11% dos doentes, com 75% de positividade. Todos os doentes efectuaram tratamento com aciclovir, por 10 a 21 dias. Registou-se uma mortalidade de 10,8% e 69,7% dos doentes apresentaram sequelas. Dada a gravidade desta patologia, são actualmente recomendados tempos terapêuticos mínimos de 14 a 21 dias com aciclovir. O benefício da corticoterapia é controverso. Todos os doentes devem realizar electroencefalograma e preferencialmente ressonância magnética, bem como PCR após 2 semanas de tratamento. Continua a ser necessária investigação nesta área, com desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: Encefalite herpética, Meningoencefalite, vírus herpes simplex.

/ Abstract

Herpes simplex encephalitis is the most common cause of non epidemic encephalitis on patients over 6 months of age. Although major developments have happened, the disease is still associated with high morbidity and mortality rates. A retrospective study, with a literature review, was conducted and diagnostic methods, treatment and outcome were evaluated. Thirty seven hospital admissions, from 01/01/1989 to 31/12/2007, were evaluated. All had herpes simplex encephalitis as main diagnosis. Clinical findings, cerebrospinal fluid analysis, electroencephalogram and imaging data, among others, were reviewed.

Polymerase Chain Reaction (PCR), the "gold standard" test, was performed in 11% of our patients, with positive results in 75%. All were treated with acyclovir, ranging from 10 to 21 days. There was a 10,8% mortality rate and, in 69,7% neurologic sequelae occurred. Acyclovir is the current treatment of choice and should be administered for at least 14 to 21 days. Adjunctive steroid treatment benefit is still controversial. Every patient should undergo electroencephalogram and neuroimaging, preferably magnetic resonance, and repeat PCR testing after 2 weeks of therapy. Further investigation is still needed in order to develop new preventive strategies and more effective treatments.

Key-words: *Encephalitis, Meningoencephalitis, herpes simplex virus.*

/Introdução

O atingimento do Sistema Nervoso Central (SNC), conduzindo a um processo de encefalite, é uma manifestação pouco frequente das infecções víricas. Contudo, dependendo do agente etiológico envolvido, o quadro neurológico pode ser relativamente benigno ou, em outro extremo, associado a alta morbilidade e mortalidade.

A partir dos 6 meses de idade a causa mais comum de encefalite não epidémica, no imunocompetente, é a encefalite por vírus herpes simplex (EHS).[1]

O vírus herpes simplex (VHS) é um vírus de ADN de dupla cadeia, pertencente à família *Herpesviridae*. Apresenta um ciclo reprodutivo curto, destruição rápida da célula hospedeira e capacidade de permanecer latente nos gânglios sensoriais e autonómicos, mais frequentemente no olfactivo, trigémeo e gânglios sagrados.[2,3] Os VHS tipo 1 (VHS-1) e tipo 2 (VHS-2) partilham entre si 50 a 70% do material genético, mas distinguem-se pela sua expressão antigénica e propriedades biológicas.[3,4] Ambos apresentam alta prevalência no ser humano, particularmente o VHS-1 que atinge taxas de seropositividade de 39% na adolescência e 65 a 90% na idade adulta.[3,5] A seroprevalência do VHS-2 tem vindo a diminuir nos países desenvolvidos, sendo actualmente inferior a 20% nos Estados Unidos da América. Contudo, estes valores tendem a variar de acordo com as condições socioeconómicas, idade, género e área geográfica.[4]

A transmissão ocorre geralmente através do contacto mucocutâneo orolabial com gotículas infectadas ou por contacto sexual, mais frequente na infecção por VHS-1 e VHS-2, respectivamente. Contudo, ambos são passíveis de causar infecção por qualquer uma das vias.[3,4] A transmissão neonatal não será objecto de discussão neste trabalho.

As manifestações clínicas dependem do local da infecção, da idade e do estado imunológico do doente. Na primoinfecção as lesões mucocutâneas são habitualmente mais exuberantes, podendo ocorrer envolvimento sistémico (febre, mialgias, adenopatias). A recorrência da infecção caracteriza-se pela presença de úlceras mucosas ou lesões cutâneas vesiculadas e pruriginosas, frequentemente precedidas de pródromo.[3]

O envolvimento do SNC ocorre raramente, mas conduz a um quadro clínico grave e com elevada fatalidade. Estudos corroboram que as principais vias de acesso são o nervo olfactivo e trigémeo, mas o mecanismo de invasão continua a ser objecto de grande controvérsia. Três teorias são mais frequentemente discutidas: infecção do SNC na sequência de primoinfecção, invasão axonal retrógrada com consequente atingimento cerebral ou reactivação do VHS que se encontra latente a nível encefálico.[2,4]

A infecção do SNC pelo VHS traduz-se por uma encefalite aguda necrotizante, com focalização temporal e com variável envolvimento meníngeo (meningoencefalite).

Posteriormente, a clínica relaciona-se não só com as lesões directamente imputadas à infecção viral, mas também pela exacerbação da resposta imune do hospedeiro, com libertação de mediadores inflamatórios.[5]

O principal agente etiológico, correspondendo a mais de 90% dos casos de EHS, é o VHS-1. Embora não se observe variação sazonal nem associação ao género, parece existir uma distribuição bimodal da sua incidência, com um terço dos casos a ocorrer em idades inferiores a 20 anos e 50% em idades superiores a 50 anos.[1]

A mortalidade excede os 70% em doentes não tratados.[2,6] Perante suspeição diagnóstica, a disponibilização de terapêutica adequada, tão precocemente quanto possível, melhora a sobrevida e diminui a taxa e gravidade das sequelas.[4,7]

Pretende-se com este levantamento avaliar a utilidade diagnóstica dos exames complementares, a terapêutica preconizada e os resultados obtidos, oferecendo uma revisão da literatura e enfatizando alguns pontos considerados de maior relevância neste contexto.

/ Material e Métodos

Foi obtida uma listagem de processos hospitalares correspondentes a doentes com internamento entre 01 de Janeiro de 1989 e 31 de Dezembro de 2007 no Serviço de Doenças Infecciosas (SDI) dos Hospitais da Universidade de Coimbra EPE (HUC), com uma das seguintes codificações pela Classificação Internacional de Doenças, 9ª Revisão, Modificação Clínica (ICD-9-MC): 054.3 *Meningoencefalite herpética* e 054.72 *Meningite por herpes simplex*.

Foram analisados retrospectivamente os dados clínicos, analíticos, electroencefalográficos e imagiológicos.

/ Resultados

No período de tempo em estudo, identificou-se um total de 67 doentes com o diagnóstico de meningoencefalite herpética ou meningite por vírus herpes simplex.

QUADRO I – SINAIS E SINTOMAS DOCUMENTADOS

Sinais e Sintomas	Total de Doentes (%)
Febre	32 (86,5)
Alteração do Estado de Consciência	29 (78,4)
Alteração da Personalidade	24 (65,9)
Cefaleias	21 (56,8)
Rigidez da Nuca	21 (56,8)
Convulsões	19 (51,3)
Disfasia	16 (43,2)
Défice Mnésico	12 (32,4)
Vómitos	11 (29,7)
Alterações dos Pares Cranianos	10 (27,0)
Fotofobia	3 (<0,1)
Hemiparésia	3 (<0,1)
Herpes Labial	3 (<0,1)

QUADRO II – PADRÕES SEROLÓGICOS PARA VHS

	14 Doentes	1 Doente	1 Doente	1 Doente	3 Doentes
IgG VHS-1	+	+	+	–	–
IgG VHS-2	–	+	+	–	–
IgM VHS 1+2	–	–	+	+	–

Legenda: + Positivo; – Negativo

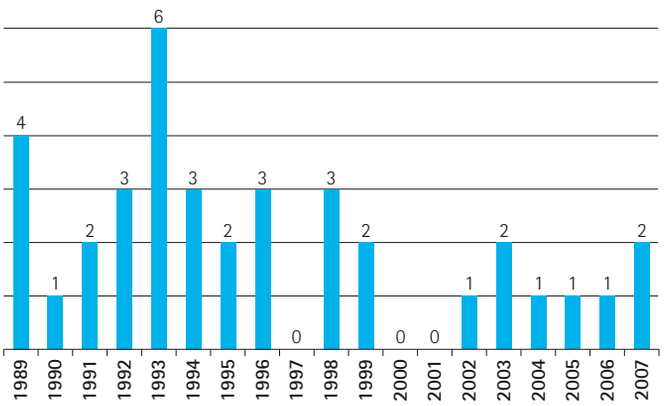


Gráfico I – Encefalites por HSV por ano de diagnóstico

Dos processos hospitalares solicitados, 11 não estiveram disponíveis para consulta. Após revisão retrospectiva dos restantes processos, foram ainda excluídos desta estatística 19 doentes: 2 por erro de codificação, 8 por se ter posteriormente verificado outro diagnóstico (neurossífilis, encefalite por vírus influenza, toxoplasmose cerebral, tuberculose do sistema nervoso central, encefalite por vírus de Epstein-Barr, encefalite por vírus da parotidite, pansinusite e leptospirose) e 9 por apresentarem, para o mesmo internamento, a codificação ICD-9-MC 053.0 – *Herpes zoster com meningite* ou 053.19 – *Herpes zoster com complicações no sistema nervoso não classificáveis em outra parte*.

Assim, foram revistos nesta casuística um total de 37 processos hospitalares, correspondendo a uma média de 1,95 ± 1,51 casos/ano (Gráfico I).

Todos os doentes eram caucasóides, sendo 16 deles do sexo feminino e 21 do sexo masculino, com uma média de idade de 40,0 ± 20,33 anos [11,82].

O internamento teve uma duração média de 21,3 ± 14,29 dias [4;78] e os principais sinais e sintomas, relatados à data de internamento, foram febre (86,5%), alteração do estado de consciência (78,4%), alteração da personalidade (65,9), rigidez da nuca (56,8%) e cefaleias (56,8%) (Quadro I).

Analiticamente, 56,8% dos doentes apresentavam leucocitose periférica (contagem de leucócitos > 10000/mm^3).

Na análise do líquido cefalorraquídeo (LCR) observou-se que 59,5% apresentavam elevação da proteinorraquia (> 50 mg/dl), 89,2% elevação da contagem de eritrócitos (> 10/mm^3) e 97,3% pleocitose (> 5/mm^3), dos quais 77,8% registaram predomínio de mononucleares (Gráfico 2). Em todos, a cultura do LCR foi negativa. Em 4 doentes (11%) foi requisitada a pesquisa de VHS no LCR pela técnica PCR, que se revelou positiva para VHS-1 em 3 deles, e um doente repetiu este exame no final do tratamento, que foi negativo.

Vinte doentes realizaram serologia para infecção por VHS, verificando-se os padrões expostos no Quadro II.

Realizaram serologia para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) 11 doentes, que foi negativa em todos os casos.

Relativamente aos exames imagiológicos, apenas 1 doente não realizou tomografia computadorizada crânio-encefálica (TAC). Dos restantes, 52,8% (19/36) apresentaram neste exame alterações compatíveis com EHS, tal como 62,5% (10/16) dos doentes que realizaram ressonância magnética crânio-encefálica (RMN) (Gráfico III).

Em todos os doentes foi obtido pelo menos um electroencefalograma (EEG) que, embora não tenha sido compatível com o diagnóstico em 13,5% (5/37) dos casos, em 62,2% (23/37) apresentou alterações típicas desta patologia (Gráfico III).

No que diz respeito ao tratamento, todos os doentes foram submetidos a terapêutica endovenosa com aciclovir. Contudo, constatou-se alguma variação relativamente aos tempos de

terapêutica preconizada. Cerca de 13,5% (5/37) completaram menos de 10 dias de tratamento, 16,2% (6/37) 10 dias, 56,8% (21/37) 11-14 dias e 13,5% (5/37) 21 dias.

À data de alta, 30,3% (10/33) dos doentes apresentavam um exame objectivo normal, sendo a sua média de idades de 25,1±14,9 anos [12;62] e 69,7% (23/33) apresentaram sequelas, sendo as mais frequentes: alterações da personalidade (n=10), défices mnésicos (n=9), dificuldade de concentração e aprendizagem (n=7), desorientação no tempo e no espaço (n=6) e disfasia (n=5). A média de idades do segundo grupo foi de 45,0±19,5 anos [12;82].

A taxa de mortalidade verificada aos 18 meses foi de 10,8% (4/37). Em 3 dos 4 óbitos foram registadas co-morbilidades: etilismo crónico e diabetes mellitus insulino-tratada, tetraplegia e paralisia cerebral.

/ Discussão

O termo encefalite designa um processo inflamatório do parênquima cerebral cuja etiologia pode ser de carácter infeccioso ou não infeccioso. Embora o diagnóstico se baseie primariamente na clínica, que inclui febre, cefaleias e alteração do estado de consciência[8] esta patologia pode ainda cursar com uma grande diversidade de sinais e sintomas, secundários ao envolvimento do SNC. Independentemente da causa, a correcta e atempada abordagem terapêutica contribui para a diminuição da mortalidade e da morbilidade.

Assim, é fundamental ter em conta os diversos diagnósticos diferenciais, que incluem as encefalites virais (vírus do grupo herpes, vírus da parotidite, vírus do sarampo, arbovírus, enterovírus, VIH), doenças de etiologia bacteriana (febre escaro-nodular, febre Q, tuberculose do SNC, sífilis meningovascular), doenças de etiologia fúngica (criptococose, aspergilose), doenças de etiologia parasitária (malária, toxoplasmose), lesões ocupantes de espaço (neoplasia, abcesso), doenças auto-imunes (lúpus, síndrome de Reye), toxicidade medicamentosa, ADEM (*acute disseminated encephalomielitis*) ou síndrome pós-infeccioso imunomediado (vírus varicella-zoster, vírus de Epstein-Barr, vírus da rubéola, vírus do sarampo, vírus da parotidite, vírus influenza), cefaleia complicada, entre outros.[6,8,9]

A distinção é muitas vezes difícil, senão impossível. Devem ser tidos em conta dados epidemiológicos e demográficos, sinais e sintomas, evolução clínica e resultados dos exames complementares de diagnóstico.

Na fase inicial deste estudo, correspondente ao levantamento dos processos únicos hospitalares, rejeitámos 17 doentes que haviam tido alta com diagnóstico de *meningoencefalite herpética* e/ou *meningite por herpes simplex*, nos quais encontrámos diagnósticos diferenciais alternativos. Destaca-se que em todos os casos foi preconizada terapêutica de suporte, terapêutica antivírica e antibiótica, sendo posteriormente estabelecido um diagnóstico definitivo que, em alguns casos, justificou atitudes terapêuticas

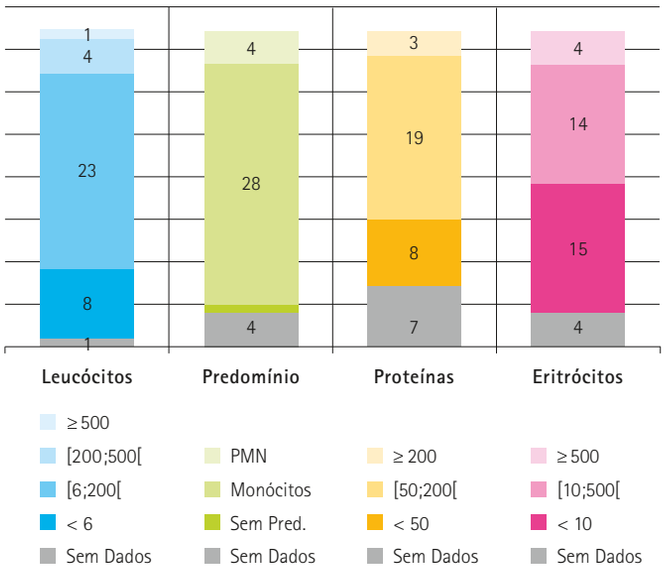


Gráfico II – Características do líquido cefalorraquidiano

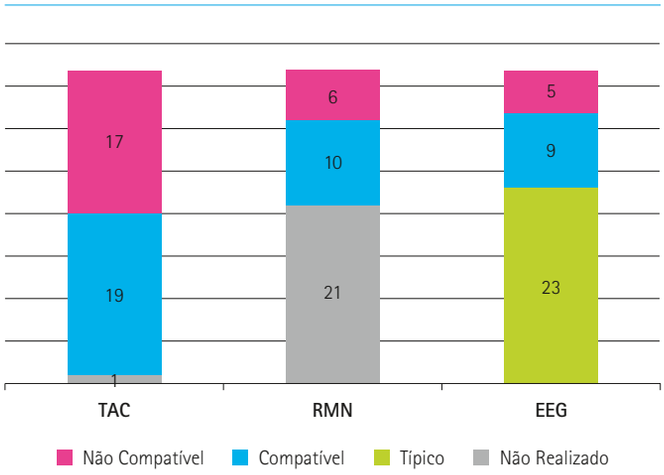


Gráfico III – Resultados dos exames imagiológicos e electroencefalograma

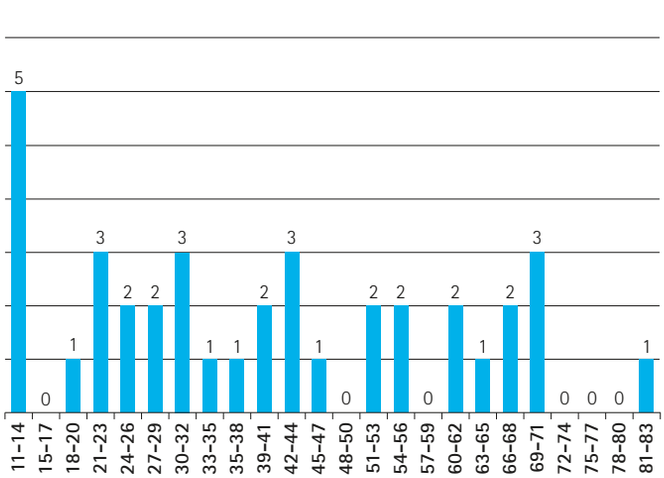


Gráfico IV – Distribuição das idades à data de diagnóstico (número de doentes por grupo etário)

adicionais (toxoplasmose, tuberculose do SNC). Ainda neste contexto, apesar da infecção pelo VIH não cursar habitualmente com clínica de encefalite, a imunossupressão que lhe é secundária é factor predisponente para encefalite viral.[4,6] Por outro lado, a coinfecção VHS-2/VIH parece estar relacionada com uma mais rápida progressão para SIDA.[10] Neste sentido, para além de afastados os diagnósticos diferenciais mais frequentes, em cerca de um terço dos doentes foi também excluída esta patologia.

Embora tenha uma baixa incidência (1:250000 a 1:500000), a encefalite por vírus herpes simplex é a mais frequente causa de encefalite esporádica letal, sendo o VHS-1 responsável pela quase totalidade dos casos.

A aplicação da PCR para detecção do VHS no líquido céfalo-raquidiano, bem como para tipagem viral, analisada conjuntamente com resultados serológicos, permitiu concluir que cerca de um terço dos casos de EHS ocorre antes dos 20 anos de idade e 50% dos casos após os 50 anos, e que um terço dos casos correspondem a primo-infecção e dois terços a infecção recorrente.[1,7,11]

No nosso estudo não encontrámos esta distribuição bimodal (Gráfico IV). Apenas 13,3% dos doentes tinham idade inferior a 20 e 35,1% idade superior a 50 anos. Contudo, relativamente aos escalões mais jovens importa referir que o internamento do SDI recebe apenas doentes com idade igual ou superior a 12 anos, o que vem influenciar estes resultados.

Os dados serológicos, disponíveis em apenas 20 processos clínicos, revelaram em 20% dos doentes (4/20) serologia negativa ou de fase aguda para VHS-1 (doentes com 12, 13, 30 e 40 anos de idade), correspondendo o quadro de encefalite a provável primoinfecção.

No que diz respeito à prevalência por género e raça, detectámos apenas discreta predominância do sexo masculino (56,8%) e a totalidade dos doentes era caucasóide. Dados que são concordantes com a literatura revista, em que esta patologia é descrita como não exibindo preferência por género e em que cerca de 95% dos diagnósticos se verificam na raça caucásica.[1,7]

Clinicamente, a EHS apresenta-se como uma doença aguda, com evolução inferior a uma semana[4,6], cujas manifestações neurológicas decorrem do processo infeccioso a nível do parênquima cerebral, com focalização nos lobos temporais.

Embora os sinais e sintomas não possam considerar-se patognomónicos são bastante característicos, devendo fazer-nos suspeitar de imediato deste diagnóstico. A tríade febre, cefaleia e alteração do estado de consciência é relatada em mais de 80% dos casos[5] contudo, outros sinais e sintomas podem estar presentes: deterioração progressiva do estado de consciência, presença de sinais neurológicos focais (afasia, hemianópsia, hemiparésia), convulsões (focais ou generalizadas), défices mnésicos agudos, rigidez da nuca e alterações do comportamento (desorientação, agitação, alteração da personalidade, alucinações)[1,3,7,11]. Importa também referir que cerca de 20% dos doentes apresenta clínica pouco exuberante, sem exibir os clássicos sinais neurológicos.[4,6] Todos os doentes incluídos nesta estatística apresentaram clínica altamente sugestiva.

Concordantemente, os sinais e sintomas mais prevalentes à data de internamento foram febre, alteração do estado de consciência, alteração da personalidade, rigidez da nuca e cefaleias (Quadro I). Seria de esperar que este último sintoma fosse mais frequente, contudo 11 doentes apresentavam défices neurológicos graves que impossibilitaram a correcta colheita de informação. Nestes casos, que habitualmente têm dias de evolução, deve sempre que possível ser obtida a história clínica junto de terceiros.

Diversos exames complementares de diagnósticos estão actualmente à nossa disposição.

O hemograma revela-se pouco útil nesta patologia dado que a mesma pode cursar com valor normal de contagem de leucócitos, com leucocitose ou com leucopenia.[3] Concordantemente, cerca de metade da população em estudo apresentou leucocitose enquanto os restantes apresentaram contagem normal de leucócitos periféricos.

Na suspeita deste diagnóstico e sempre que não esteja contra-indicado, deve ser realizada punção lombar com caracterização bioquímica do LCR e pesquisa de VHS por PCR. Outros métodos têm sido avaliados neste sentido, tais como o isolamento do VHS por cultura ou a pesquisa de anticorpos anti-VHS no liquor. O primeiro, embora com valor diagnóstico na EHS neonatal (40% de culturas positivas), apresenta baixa sensibilidade na criança e no adulto (<4% de culturas positivas)[1,9,11,12]. O segundo tem pouco valor diagnóstico na fase aguda, dado o atraso de 10 a 30 dias na produção de anticorpos intratecais, e requer comparação com os títulos de anticorpos séricos: uma razão soro/LCR ≤ 20 é sugestiva de produção intratecal.[9,12] Pode, contudo, ser utilizada para diagnóstico retrospectivo, uma vez que os anticorpos persistem durante meses ou anos.[1,11,13,14]

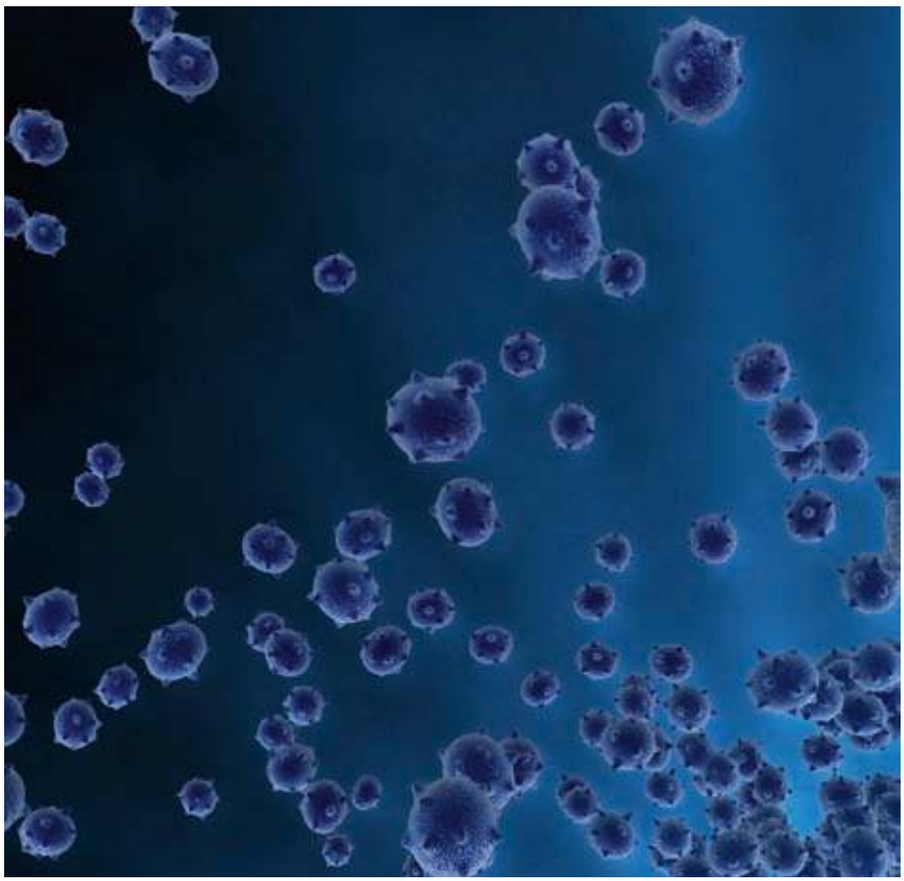
Os achados mais frequentes no LCR são pleocitose com predomínio linfocítico (média de 100/mm^3, podendo variar entre 10 e 2000/mm^3) e elevação moderada da proteinorraquia (média de 100 mg/dl, podendo variar entre 50 e 700 mg/dl).[1,3,4,7,15] No entanto, uma percentagem inferior a 5% dos doentes pode não apresentar quaisquer alterações a este nível[1,6,8]. A presença de eritrócitos, reflectindo a natureza necro-hemorrágica das lesões encefálicas, não é diagnóstica[3,7,8] e a hipoglucorraquia é infrequente.[1,4]

Constatámos que cerca de 97% nos doentes incluídos apresentaram pleocitose, com uma média de 84,5 células/mm^3, 59,5% elevação da proteinorraquia, com uma média de 97,3 mg/dl, 89,2% elevação da contagem de eritrócitos e nenhum apresentou um liquor caracterizado como *normal*. Estes valores estão de acordo com o que foi referido anteriormente.

Actualmente, o teste de diagnóstico de eleição é a detecção do VHS no liquor pela técnica de PCR.[1,3,7,11,12] Apresenta uma elevada especificidade e sensibilidade, 98-99% e 95-100% respectivamente[1,7,11], permite um diagnóstico em poucas horas e obtém-se por um método menos invasivo e, consequentemente, com menores riscos para o doente comparativamente com a biópsia cerebral. Alguns estudos sugerem que resultados falsos negativos podem ocorrer pela presença de compostos porfirínicos no LCR (por degradação do grupo heme eritrocitário)[1,12] e em fases precoces da doença, particularmente nas primeiras 72 horas depois do início dos sintomas.[1,12,13] Nos últimos, este exame deve ser repetido após este intervalo de tempo. A amostra, se possível, deve ser examinada de imediato ou, em alternativa, conservada em condições adequadas (-20ºC).[16] Quando a PCR se revela positiva, na maioria dos casos o ADN do VHS mantém-se detectável até 7 a 10 dias[1,7,12,17,18], ainda que sob terapêutica antivírica. Mais recentemente, a técnica de PCR em tempo real quantifica a carga vírica no liquor, permitindo a avaliação da resposta à terapêutica por confirmação de valores decrescentes de carga vírica[12,18]. Alguns estudos sugerem ainda uma correlação directa entre a carga vírica, a gravidade da clínica[12] e o prognóstico[7,16,19], muito embora não haja unanimidade relativamente a este ponto.[18]

Para além dos factores relacionados com a amostra, outros referentes à técnica parecem interferir nos resultados obtidos: standardização, utilização de *primers* adequados, especificidade e sensibilidade do teste, uso de controlos positivos e negativos, utilização de técnicas que previnam a contaminação, entre outros.[12]

No SDI, as amostras de LCR recolhidas para detecção de ADN de VHS por PCR foram enviadas para o Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC). A técnica preconizada, baseada num protocolo *in house*, sofreu diversas actualizações, de acordo com a evolução nesse campo.



Como se pôde constatar pelos dados apresentados, este exame, somente disponível a partir de 1994, foi realizado em 19% dos doentes (4/21). Apesar de ser considerado o método diagnóstico de eleição, algumas dificuldades se colocavam à sua realização. As amostras de LCR recolhidas só poderiam seguir para a FMUC no período de horário laboral (2.ª a 6.ª feira), não havendo disponibilidade de recursos para adequada conservação das mesmas até envio. Por outro lado, prevaleciam na altura alguns conceitos que estudos ulteriores vieram contrariar, tais como a possibilidade de o congelamento da amostra inviabilizar a realização da PCR, ou a obtenção de resultados falsos negativos se a punção lombar fosse realizada após início de terapêutica com aciclovir. A PCR para VHS foi positiva em 3 dos 4 doentes (75% dos casos).

Actualmente, reconhece-se vantagem em repetir a punção lombar 10 a 14 dias após o início do tratamento.[1,4] Muito embora não esteja determinada a percentagem de doentes que recidiva, estudos em populações pediátricas apontam para valores de 5 a 26%. Em adultos, estima-se que esta percentagem seja mais baixa. A realização de PCR após 10 a 14 dias de tratamento permitirá distinguir os *não respondedores* (PCR persistentemente positiva), das recidivas (PCR negativa, que positiva 1 a 12 semanas após suspensão de aciclovir) e do síndrome pós-infeccioso imunomediado (PCR consistentemente negativa em contexto de recidiva clínica).[1]

A repetição da punção lombar foi efectuada em apenas um doente, que demonstrou PCR para VHS negativa. Não houve registo de recidivas.

O estudo histológico de amostras recolhidas por biópsia cerebral, anteriormente considerado o exame diagnóstico de eleição, está apenas indicado para os casos em que não se verifica resposta à terapêutica, quando ocorre recidiva dos sintomas ou quando se mantém a dúvida diagnóstica num doente sintomático. Estudos relatam complicações, agudas ou crónicas,

em 3% de doentes submetidos a biópsia cerebral.[7] Em nenhum dos casos incluídos nesta estatística foi realizada biópsia cerebral.

Apesar da PCR ser considerada actualmente o método diagnóstico de eleição, outros exames devem ser realizados para complementar e confirmar o diagnóstico, tais como TAC, RMN e EEG.

Nesta estatística, 97,3% dos doentes (36/37) realizaram TAC nas primeiras horas após entrada no hospital (o único doente que não foi submetido a este exame realizou RMN). Contudo, nos primeiros 3 a 5 dias de doença, a TAC pode apresentar-se *normal*.[20] Pensamos que este facto justifica a elevada percentagem de doentes (47,2%) que não apresentaram alterações neste exame imagiológico.

No entanto, após este período, em mais de 70% dos casos são visualizáveis áreas de hipodensidade com moderado efeito de massa, que podem evoluir para lesões hemorrágicas, evidentes em um ou ambos lobos temporais.[7,9,15] Estas alterações foram encontradas em 19 dos 36 doentes (52,8%).

Mais sensível, nomeadamente nas fases mais precoces, com detecção de lesões a partir do segundo dia de doença[20], a RMN veio substituir a TAC. Em cerca de 90% dos casos este exame demonstra imagens de hiper-sinal nas sequências ponderadas em T2, FLAIR (*free liquid atenuated inversion recovery*) e pela técnica de difusão, com localização a nível dos lobos temporais, face orbital dos lobos frontais, córtex insular e giro angular. Pode também visualizar-se desvio da linha média secundário à presença de edema cerebral.[1,4,6,21] No presente estudo, 43,2% dos doentes foram submetidos a este exame. Destes, 62,5% apresentaram imagens compatíveis, ou mesmo sugestivas, de EHS, sublinhando a maior sensibilidade deste exame relativamente à TAC.

Para além de maior sensibilidade, a RMN evita exposição a radiação. Deve ser considerada o exame imagiológico de eleição, recomendando-se a TAC para rastreio inicial ou quando a RMN não está disponível.[9] Em ambos os casos, as imagens são sugestivas, mas não específicas.

Mais recentemente, as imagens funcionais obtidas através do sistema SPECT (*single photon emission computed tomography*), podem complementar a informação dos restantes exames imagiológicos e possuem um alto valor diagnóstico demonstrando, nestes casos, hiperperfusão do lobo temporal.[6] Dado ser uma técnica com custos elevados e não disponível na maioria dos centros, deve ser reservada para os casos graves, em que persiste dúvida diagnóstica.

Nos primeiros 5 a 7 dias, o EEG caracteriza-se pela detecção de actividade lenta inespecífica unilateral, que posteriormente evolui para presença bilateral de PLEDS (*periodic lateralising epileptiform discharges*), ondas pontiagudas paroxísticas ou complexos trifásicos predominantemente temporais.[1,7,15,21] Ainda que estes achados não sejam patognomónicos, estão presentes em mais de 80% dos casos, mais frequentemente entre o quinto e o décimo dia de doença e são bastantes típicos desta patologia.[6,9]

Em 24,3% (9/37) dos doentes o EEG era compatível com EHS e em 61,8% (23/37) foram evidenciadas alterações consideradas *típicas*. Ou seja, em mais de 85% dos casos o EEG sugeriu o diagnóstico. Dado o carácter não invasivo deste exame, o baixo custo, a sua acessibilidade e o facto de demonstrar alterações mesmo nas fases iniciais desta patologia, considera-se que deve ser efectuado sempre que possível. Contribui para a presunção do diagnóstico, conjuntamente com os dados da clínica, da punção lombar e da TAC, particularmente quando não há possibilidade de realizar RMN ou PCR para VHS. Contudo, importa realçar que os achados electroencefalográficos não são exclusivos desta patologia e que a sua resolução não se relaciona directamente com a recuperação clínica.[1,21]

Relativamente ao tratamento, este baseia-se na utilização de aciclovir, um análogo guanosídico que actua nas células infectadas através da inibição da polimerase do DNA, impedindo a replicação viral. É um fármaco geralmente bem tolerado. Contudo, quando usado por via endovenosa, exige monitorização da função renal pelo seu potencial nefrotóxico, que pode ser prevenido com correcta hidratação e taxas de infusão baixas.[6,10] A dose preconizada é de 10mg/Kg de peso cada 8 horas, por via endovenosa dado que a biodisponibilidade oral é de apenas 15 a 39%.[4,15]

Dos doentes em estudo, 5 realizaram menos de 10 dias de tratamento com aciclovir. Apurámos que: 1 teve alta contra parecer médico, 2 faleceram ao 5.º e 7.º dias de internamento e 2 foram transferidos ao 4.º e 6.º dias para o Serviço de Medicina Intensiva, onde mantiveram a terapêutica em curso. No extremo oposto, verificámos que 5 completaram um curso de 21 dias de antivírico.

Embora anteriormente se sugerisse um tempo de tratamento de 10 dias, ou de 14 a 21 dias nas recidivas[4,15], estudos em populações pediátricas conduziram a que actualmente sejam recomendados no mínimo 14 a 21 dias de terapêutica com aciclovir para todos os doentes, no sentido de reduzir as recidivas, a morbilidade e a mortalidade.[1,2,7,9,11]

Constatámos que 75% (24/32) dos nossos doentes cumpriram estas recomendações. Nos doentes que foram submetidos a tratamentos com duração de 10-14 dias, verificámos que os anos de diagnóstico (entre 1989 e 1998) precederam os actuais consensos.

Não foram documentadas recidivas nem falhas de resposta à terapêutica. Contudo, é importante sublinhar que nos *não-respondedores* a terapêutica com aciclovir deve ser mantida até negativação da PCR e, se possível, efectuado teste de resistência ao antivírico.[15,1] A emergência resistência do VHS ao aciclovir está já documentada, sendo <1% nos imunocompetentes, e de 5 a 25% em imunocomprometidos sob terapêutica profilática com aciclovir.[2,10] Nestes casos, o foscarnet e o cidofovir, o último em associação com probenecid, são os fármacos de segunda linha a prescrever.[4,22]

Ainda no campo da terapêutica antivírica, novos fármacos (IFN-alfa, o penciclovir, o famciclovir, o cidofovir, o foscarnet ou o valaciclovir), bem como novas classes de fármacos (inibidores da helicase/primase, agonistas dos *toll-like receptors*, vacinas terapêuticas) têm

sido objecto de estudo, nomeadamente no tratamento da EHS.[2,10] O ensaio duplamente cego (fármaco versus placebo) *Long Term Treatment of Herpes Simplex Encephalitis With Valacyclovir* encontra-se actualmente em fase III.

Contudo, nenhum destes fármacos conduz à cura, pelo que se tem investido no sentido da prevenção, tal como o desenvolvimento de vacinas eficazes (sistémicas ou mucosas), microbicidas de aplicação tópica e péptidos naturais com acção microbicida.[10]

As medidas de suporte na EHS incluem o controlo farmacológico das convulsões (fenitoína), diagnóstico precoce e tratamento do edema cerebral (hiperventilação, manitol e corticoterapia; nos casos refractários à terapêutica médica, descompressão cirúrgica) e tratamento de outras complicações como arritmia, distúrbios hidroelectrolíticos, pneumonia de aspiração ou falência respiratória.[6]

Não há, até à data, estudos randomizados que permitam concluir o benefício da terapêutica com corticóides na EHS, à excepção dos casos em que haja edema cerebral.[4,5,9,11,15,23] Contudo, publicações relacionadas com experimentação animal em roedores, descrições de casos clínicos isolados e um estudo de análise retrospectiva[23] parecem comprovar vantagem na associação aciclovir-corticóide.

Na nossa estatística, oito doentes efectuaram um curso de 3 a 5 dias de corticoterapia com metilprednisolona ou dexametasona. Os factores determinantes foram a gravidade clínica e alterações imagiológicas. Destes, 3 vieram a falecer e 5 apresentaram sequelas neurológicas. Dado que esta terapêutica foi efectuada nos doentes com maior deterioração neurológica, não nos é possível inferir qualquer conclusão neste sentido. Mais estudos serão necessários, aguardando-se com alguma expectativa o resultado do protocolo GACHE (*Protocol for German trial of Acyclovir and Corticosteroids in Herpes-simplex-virus-Encephalitis: a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial*).[24]

A terapêutica com aciclovir veio reduzir as taxas de mortalidade para cerca de 28% aos 18 meses e a detecção de sequelas neurológicas, em maior ou menor grau, para 62% (versus 97% em doentes não tratados).[2,6]

Embora nesta estatística se tenha verificado uma taxa de mortalidade mais baixa (10,8%), a frequência de sequelas foi superior (69,7%). Constatámos também que o grupo de doentes que tiveram alta sem danos neurológicos apresentava uma média de idades mais baixa (25,1±14,9 anos versus 45,0±19,5 anos).

Um dos factores de mau prognóstico na EHS é a idade superior a 30 anos. Quando dividimos o grupo de doentes com base neste critério verificámos que: no grupo com idade ≤ 30 anos estavam incluídos 15 doentes, 53,3% dos quais não apresentaram sequelas, registando-se apenas um óbito (6,7% de mortalidade); no grupo com idade > 30 anos, correspondente a um total de 22 doentes, apenas 9,1% não apresentou sequelas e contaram-se 3 óbitos (13,6% de mortalidade). Com base nesta estatística, podemos confirmar o limite de 30 anos como factor preditor da evolução clínica.

Outros factores de mau prognóstico referidos na literatura são: duração dos sintomas excedendo 4 dias, *score* de Glasgow < 6 à data de início do tratamento, atraso da prescrição antivírica[2,6], PCR positiva após 10 a 14 dias terapêutica com aciclovir[12] e detecção de lesões focais na TAC realizada à entrada no hospital.[23]

A análise dos dados imagiológicos obtidos por TAC revelou que a taxa de mortalidade foi superior nos doentes com alterações compatíveis com EHS (15,9% – 3 óbitos/19), comparativamente com os restantes (5,9% – 1 óbito/17). Não se concluiu, contudo, relação com o desenvolvimento de sequelas neurológicas. Fazendo um paralelismo com a RMN: nos doentes com lesões compatíveis com EHS, 90% (9/10) apresentaram sequelas; nos doentes sem imagens compatíveis, 83,3% (5/6) apresentaram sequelas. No total de doentes submetidos a RMN não se registaram óbitos. Estes dados não nos permitem inferir acerca do valor prognóstico destes exames.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, não tivemos acesso a elementos que nos possibilitem a avaliação dos restantes factores de mau prognóstico.

/ Conclusões

A EHS é uma emergência médica e uma clínica sugestiva obriga à rápida instituição de terapêutica antivírica, pois a precocidade desta atitude reveste-se de valor prognóstico. Sempre que possível, o doente deve realizar punção lombar com pesquisa de VHS no líquor por PCR, EEG e rastreio imagiológico de lesões cerebrais, preferencialmente por RMN. A inacessibilidade a estes meios de diagnóstico não deve protelar o início do tratamento. O tempo de terapêutica actualmente recomendado é de 14 a 21 dias e a punção lombar, com PCR para VHS, deve ser repetida após duas semanas de tratamento. Apesar dos notáveis progressos, particularmente no que concerne ao diagnóstico e tratamento, a morbilidade e mortalidade permanecem elevadas. Por outro lado, estudos recentes relatam possíveis associações da infecção por VHS-1 com outras patologias, nomeadamente com a Doença de Alzheimer.[4,5] Continua a ser necessária investigação nesta área, no sentido de desenvolver estratégias para a prevenção da infecção e terapêuticas que nos permitam melhorar as estatísticas, que nos assegurem um controlo das consequências a longo prazo da infecção do SNC pelo VHS e que nos ofereçam opções eficazes nos casos de resistência ou intolerância ao aciclovir.

/ Bibliografia

1. Tyler KL. "Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System: Encephalitis and Meningitis, Including Mollaret´s". *Herpes* 2004 Jun;11 Suppl 2:57A-64A.

2. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. "Antiviral Therapy for Herpesvirus Central Nervous System Infections: Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, Herpes Simplex Encephalitis, and Congenital Cytomegalovirus Infection". *Antiviral Res* 2009 Sep; 83(3):207-231.

3. Schiffer JT, Corey L. "Herpes Simplex Virus". In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's, *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 1943-1962.

4. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. "The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster". *Lancet Neurol* 2007 Nov;6(11):1015-28.

5. Conrady CD, Drevets DA, Carr DJ. "Herpes simplex type I (HSV-1) infection of the nervous system: is an immune response a good thing?" *J Neuroimmunol* 2010 Mar;220(1-2):1-9.

6. Kennedy PG. "Viral Encephalitis: Causes, Differential Diagnosis, and Management". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Mar;75 Suppl 1:i10-5.

7. Whitley RJ. "Herpes simplex encephalitis: Adolescents and adults". *Antiviral Res* 2006 Sep;71(2-3):141-8.

8. Whitley RJ, Gnann JW. "Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens". *Lancet* 2002 Feb;359(9305):507-13.

9. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PG. "Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management". *Eur J Neurol* 2005 May;12(5):331-43.

10. Wilson SS, Fakioglu E, Herold BC. "Novel approaches in fighting herpes simplex virus infections". *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009 Jun;7(5):559-68.

11. Kimberlin DW. "Management of HSV encephalitis in adults and neonates: diagnosis, prognosis and treatment". *Herpes* 2007 Jun;14(1):11-6.

12. Boivin G. "Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system". *Herpes* 2004 Jun;11 Suppl 2:48A-56A.

13. Davies NW, Brown LJ, Gonde J, Irish D, Robinson RO, Swan AV, Banatvala J, Howard RS, Sharief MK, Muir P. "Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Jan;76(1):82-7.

14. Banatvala JE. "Herpes simplex encephalitis". *Lancet Infect Dis* 2011 Feb;11(2):80-1.

15. Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, van Loon AM. "The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Oct;61(4):339-45.

16. Domingues RB, Lakeman FD, Mayo MS, Whitley RJ. "Application of competitive PCR to cerebrospinal fluid samples from patients with herpes simplex encephalitis". *J Clin Microbiol* 1998 Aug;36(8):2229-34.

17. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, Staland A, Forsgren M. "Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid". *Lancet* 1991 Jan 26;337(8735):189-92.

18. Revello MG, Baldanti F, Sarasini A, Zella D, Zavattoni M, Gerna G. "Quantitation of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis by the polymerase chain reaction". *Clin Diagn Virol* 1997 Feb;7(3):183-91.

19. Domingues RB. "Polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid for detection and quantification of herpes simplex virus DNA for diagnostic and prognostic evaluation of herpetic encephalitis". *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(4).

20. Hatipoglu HG, Sakman B, Yuksel E. "Magnetic resonance and diffusion--weighted imaging findings of herpes simplex encephalitis". *Herpes* 2008 Oct;15(1):13-7.

21. Al-Shekhlee A, Kocharian N, Suarez JJ. "Re-evaluating the diagnostic methods in herpes simplex encephalitis". *Herpes* 2006 May;13(1):17-9.

22. Schulte EC, Sauerbrei A, Hoffmann D, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M. "Acyclovir resistance in herpes simplex encephalitis". *Ann Neurol* 2010 Jun;67(6):830-3.

23. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, Mizutani T, Itoyama Y, Takasu T, Morishima T, Hirayanagi K. "Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Nov;76(11):1544-9.

24. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, Victor N, Jenetzky E, Jensen K, Schielke E, Schmutzhard E, de Gans J, Chung CH, Luntz S, Hacke W, Meyding-Lamadé U; GACHE Investigators. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial [ISRCTN45122933]. BMC Neurol 2008 Oct; 8:40.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Internamentos por complicações da varicela

Hospitalizations for complications of varicella

/ J. Ramos Pereira[1] / C. Baptista[2]

[1] Interna Complementar de Pediatria
[2] Assistente Hospitalar de Pediatria

Serviço de Pediatria, Hospital São Teotónio, E.P.E.

Correspondência:

Joana Ramos Pereira
Serviço de Pediatria
Hospital S. Teotónio, E.P.E
Av. Rei D. Duarte
3504-509 Viseu

Tel: +351 232420500
Fax: +351 232420538
e-mail: jramospereira@gmail.com

/ Resumo

Introdução: A varicela é uma doença exantemática frequente na infância, habitualmente com evolução benigna, mas pode conduzir a complicações graves.
Objectivos: Avaliar a incidência de internamentos de crianças e adolescentes por complicações da varicela, estudar as características epidemiológicas e evolução clínica.
Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo através da análise dos processos clínicos de crianças e adolescentes internados por complicação da varicela entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2009. Foram excluídos os recém-nascidos.
Resultados: Durante estes dez anos foram internadas *77* crianças por varicela complicada. A mediana da idade foi de dois anos e cinco meses. As complicações mais frequentes foram as sobreinfecções cutâneas (49%), seguidas das neurológicas (21%) e respiratórias (10%). O *Staphylococcus aureus* foi o agente etiológico mais identificado no exsudado das lesões cutâneas e o *Streptococcus pyogenes* na hemocultura. A média da duração do internamento foi cinco dias. Uma das crianças faleceu, as restantes apresentaram boa evolução.
Conclusões: Nos últimos anos constatou-se um aumento dos internamentos por complicações da varicela, em crianças sem factores de risco. A sua evolução, apesar de benigna na maioria dos casos, pode conduzir a complicações graves e até à morte, como constatado nesta casuística. A varicela contribui com elevados custos para a sociedade, o que motivou a implementação da vacinação universal contra a varicela nalguns países.

Palavras-chave: varicela, complicações, criança.

/ *Abstract*

Introduction: *Varicella is a common exanthematous disease in children, typically benign, but can lead to serious complications.*
Purpose: *Evaluate epidemiological and clinical data of children and adolescents admitted for varicella complications.*
Material and Methods: *Retrospective study of clinical records of children and adolescents admitted for varicella complications since January 2000 to December 2009. Newborns were excluded.*

Results: *During these ten years 77 children were admitted for varicella complications. The median age was two years and five months. The most frequent types of complications were bacterial overinfection of the skin (49%), neurological (21%) and respiratory complications (10%). Staphylococcus aureus was the etiologic agent most identified in skin lesions and, Streptococcus pyogenes in blood cultures. The mean time of admission was five days. One of the children died, the others had good outcomes.*
Conclusions: *Hospitalization for complications of varicella is incrising in recent years in children without risk factors. Varicella is a benign disease in most cases, but can lead to serious complications and even death, as evidenced in this study. Varicella contributes to high costs for society, which motivated the implementation of universal varicella vaccination in some countries.*

Key-words: *varicella, complications, children.*

/Introdução

A varicela é uma doença exantemática altamente contagiosa, comum na idade pediátrica. É caracterizada pela presença de exantema maculo-papulo-vesicular que evolui para ulceração e crosta, com elementos em vários estadios, pruriginoso, acompanhado ocasionalmente de febre e manifestações gerais. Resulta da infecção primária pelo vírus varicela-zoster (VVZ), um membro da subfamília dos alfa-herpesvírus que infecta exclusivamente o homem. Após a infecção primária, o vírus permanece latente nos gânglios da raiz dorsal. A sua reactivação resulta em Herpes-Zoster, uma doença aguda caracterizada pela presença de dor e erupção de vesículas numa base eritematosa, que pode evoluir para complicações semelhantes às da varicela[1-6]. O vírus é transmitido por contacto directo com mucosa infectada ou por partículas aéreas pelas vias respiratórias, a passagem transplacentária do vírus também pode ocorrer[1-3,7].

Nas regiões de clima temperado a varicela é praticamente limitada à infância, enquanto nas regiões tropicais afecta sobretudo adultos jovens[7]. A infecção pelo VVZ é mais frequente no Inverno e Primavera, com um pico entre Março e Maio[1,3].

Previamente à introdução da vacina nos Estados Unidos da América em 1995, a maioria dos casos de varicela ocorriam durante a infância, com o pico entre os três e seis anos, tendo sido estimados cerca de 4.000.000 de casos, 11.000-15.000 internamentos e 100-150 mortes por ano[1-3]. Após a introdução da vacina verificou-se alteração na epidemiologia da doença, os casos de varicela ocorrem em idades mais tardias, sendo o pico entre os nove e os onze anos de idade, e houve um declínio substancial na morbilidade e mortalidade[1-3].

Em Portugal, de acordo com os resultados apresentados pela rede de Médicos Sentinela, foram notificados 722 casos de varicela no ano de 2007, com uma taxa de incidência de 649,7 casos por 100000 utentes. De acordo com o 2.º Inquérito Serológico Nacional (Portugal Continental), que decorreu entre 2001 e 2002, 41,3% das crianças entre os 2-3 anos contraíram o VVZ, valor que passa para 83,6% aos 6-7 anos e 94,2% entre os 15-19 anos[8,9]. A varicela é a uma doença habitualmente com evolução benigna, mas que pode conduzir a complicações graves, condicionando o internamento hospitalar e até colocando em risco a vida. As complicações da varicela mais comuns são a sobreinfecção bacteriana da pele e tecidos moles, pulmões ou articulações. Os agentes mais frequentemente isolados são o *Streptococus pyogenes* e o *Staphylococus aureus*. A complicação neurológica mais frequente é a ataxia cerebelosa transitória, no entanto outras complicações neurológicas como encefalite, meningite vírica e mielite transversa



também têm sido descritas. Têm sido identificados grupos de risco para varicela complicada, como os adolescentes e adultos, grávidas, imunodeprimidos e recém-nascidos. No entanto, a maioria dos internamentos e óbitos por complicações da varicela ocorrem em crianças previamente saudáveis[3,7,10-12].

O objectivo deste estudo é avaliar a incidência de internamentos de crianças e adolescentes por complicações da varicela, estudar as características epidemiológicas e evolução clínica.

/ Material e Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo através da análise dos processos clínicos de crianças e adolescentes internados no Serviço de Pediatria do Hospital S. Teotónio – Viseu, por complicação da varicela, entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2009. Foram excluídos os recém-nascidos.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, data de internamento, antecedentes pessoais, incluindo possíveis factores de risco e vacinação contra a varicela, intervalo de tempo entre inicio do exantema e internamento, tipo de complicação, exames complementares de diagnóstico realizados, terapêutica efectuada antes do internamento, evolução clínica e duração do internamento.

Os dados recolhidos foram codificados e registados em suporte informático (Microsoft Excel®). Para a análise estatística foi utilizado o teste de qui-quadrado do programa SPSS for Windows 16.0®, tendo sido considerado significativo $p < 0,05$.

/ Resultados

Durante estes dez anos foram internadas 77 crianças por varicela complicada, correspondendo a 0,9% dos internamentos no Serviço de Pediatria. Nos últimos cinco anos verificou-se maior número de internamentos, cerca do dobro, relativamente aos cinco anteriores (Gráfico 1). Não se verificou um predomínio sazonal estatisticamente significativo.

Cinquenta e um por cento das crianças eram do sexo masculino e 49% do sexo feminino.

A mediana da idade foi de dois anos e cinco meses. A idade mínima foi quatro meses e a máxima catorze anos e nove meses. O grupo etário mais frequente foi o dos 1 - 4 anos (71%), seguido do grupo dos 5 - 9 anos (16%) (Gráfico 2).

O intervalo de tempo entre o internamento e o início do exantema foi em média 4,4 ± 3,5 dias.

Todos os casos foram internados através do serviço de urgência e a maioria (57%) não tinha qualquer observação médica prévia. Nenhuma criança tinha sido vacinada contra a varicela e em nenhum caso foram encontrados factores de risco, nomeadamente imunodeficiência ou terapêutica imunossupressora.

As complicações mais frequentes foram as sobreinfecções cutâneas (49%), seguidas das neurológicas (21%) e respiratórias (10%) (Quadro I).

As complicações cutâneas foram as mais frequentes, das quais 50% corresponderam a casos de celulite, 44,5% impétigo e 5,3% adenite ou adenofleimão. Foi pedido estudo bacteriológico do exsudado das lesões cutâneas em sete casos. O *Staphylococcus aureus* foi isolado em quatro casos, o *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter* num caso e o *Streptococcus pyogenes* noutro caso. Uma das culturas foi negativa.

As complicações neurológicas mais comuns foram as convulsões febris (69%) que ocorreram em crianças mais novas, ao contrário das restantes complicações neurológicas – cerebelite, meningoenfalite e convulsão apirética - que surgiram em crianças mais velhas. As crianças com cerebelite e meningoencefalite realizaram estudo imagiológico, duas tomografia computorizada cerebral e uma ressonância magnética nuclear cerebral, que não demonstraram alterações, assim como o exame citoquímico, virológico e cultural do líquido cefalorraquidiano.

As complicações respiratórias corresponderam a oito internamentos por pneumonia em contexto de varicela. Em nenhum caso de pneumonia foi documentado o agente etiológico.

Foram efectuadas hemoculturas em 62% dos casos internados, tendo sido em dois casos isolado *Streptococcus pyogenes* (2,6%).

Antes do internamento, 22% das crianças estavam medicadas com aciclovir e 14% com antibiótico.

A média da duração do internamento foi de 5 ± 3,5 dias, com um máximo de 14 dias.

Duas crianças foram transferidas para Hospital Central por agravamento clínico, uma com encefalite e hipertensão intracraniana e a outra com varicela hemorrágica, ambas com boa evolução. Uma criança faleceu por paragem cardio-respiratória, tendo sido posteriormente isolado *Streptococcus pyogenes* na hemocultura, as restantes apresentaram boa evolução clínica.

QUADRO I – NÚMERO DE CASOS, IDADE MÉDIA E INTERVALO ENTRE INÍCIO DE EXANTEMA E INTERNAMENTO POR TIPO DE COMPLICAÇÃO

Tipo de complicação	N.º casos	Idade média (anos)	Intervalo início exantema/internamento (dias)
Cutâneas	38 (49%)	3,4	4,6
Neurológicas	16 (21%)	3,6	2,9
• convulsões febris	11	1,9	2,2
• outras	5	7,5	4,6
Respiratórias	8 (10%)	3,3	6,9
Sépsis	6 (8%)	3,1	5,5
Outras	9 (12%)	7,2	3,2
Total	**77**	**3,8**	**4,4**

/ Discussão

A incidência de internamentos por complicações da varicela tem vindo a aumentar, o que também foi verificado no nosso estudo. Tal poderá relacionar-se com um real aumento do número de casos de varicela, aumento do recurso ao Serviço de Urgência ou a um maior índice de alerta para o potencial de gravidade da situação por parte do médico.

A distribuição dos casos por grupo etário coincide com o descrito em estudos nacionais e internacionais.

Têm sido descritos grupos de risco para evolução menos favorável da varicela, como os adolescentes, adultos jovens e imunodeprimidos, mas a maioria dos casos de varicela complicada com necessidade de internamento são descritos em crianças sem factores de risco[5]. Neste estudo todas as crianças internadas eram previamente saudáveis e apenas 8% tinha idade superior a 10 anos.

Tal como referido noutros estudos, a complicação mais frequente foi a sobre-infecção bacteriana da pele e tecidos moles e o agente etiológico mais identificado no exsudado das lesões cutâneas foi o *Staphylococcus aureus* [3,7,10].

Na literatura tem sido referido um aumento da incidência de doença invasiva por *Streptococcus pyogenes*, principalmente em crianças medicadas com anti-inflamatórios não-esteróides[3-5,7]. Na nossa amostra, apesar de se ter isolado em 2 casos este agente na hemocultura, nenhum estava previamente medicado com anti-inflamatórios não-esteróides.

As complicações neurológicas, excluindo as convulsões febris, ocorreram em crianças mais velhas, como referenciado noutros estudos, por provavelmente corresponderam a complicações imunológicas pós-infecciosas. As crianças mais velhas podem ser consideradas mais susceptíveis a reacções inflamatórias anticorpo-mediadas, enquanto as sobreinfecções bacterianas geralmente ocorrem mais em crianças mais novas[13].

Vários estudos têm demonstrado uma relação entre a administração de aciclovir e a menor duração do internamento. Tal não foi possível avaliar, o que se pode dever à dimensão da amostra e ao início tardio da terapêutica.

Devido ao prolongado período de contágio da varicela, o que condiciona muitas vezes o absentismo escolar e familiar, a varicela contribui com elevados custos para a sociedade. Os custos associados e a morbilidade e mortalidade desta doença, motivaram a implementação da vacina contra a varicela nos Estados Unidos da América (EUA) e nalguns países da Europa[6,11]. Estudos realizados nos EUA, após introdução da vacina contra a varicela, demonstraram redução significativa dos números de casos, internamentos e mortalidade associados à varicela, assim como dos custos inerentes directos, pelos cuidados médicos, e indirectos, sociais[4,6,11].

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que as actuais vacinas contra a varicela só sejam utilizadas em crianças em situações em que a cobertura vacinal esteja assegurada acima dos 85-90%, pelos riscos que a alteração epidemiológica induzida pode acarretar[14]. A Sociedade Portuguesa de Pediatria aconselha a seguir as recomendações da OMS, ou seja, considerar a vacinação das crianças contra a varicela só quando esta vacina for introduzida no plano nacional de vacinação, com excepção dos adolescentes e adultos susceptíveis ou grupos de risco.

/ Conclusões

Neste estudo verificou-se, nos últimos anos, um aumento significativo dos internamentos por complicações da varicela, em crianças sem factores de risco. A evolução da varicela é benigna na maioria dos casos, no entanto pode conduzir a complicações graves e mesmo à morte,

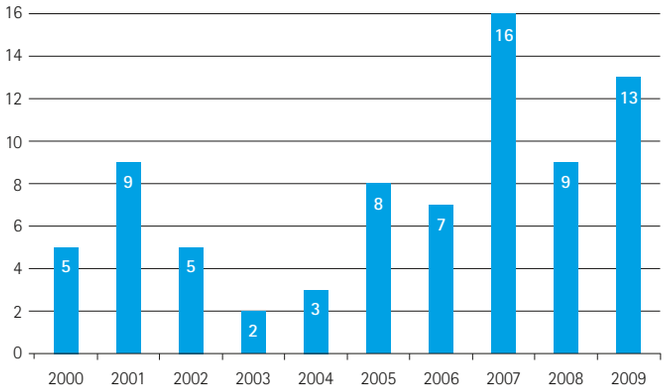


Gráfico 1 – Número de internamentos por complicações de varicela por ano (n=77).

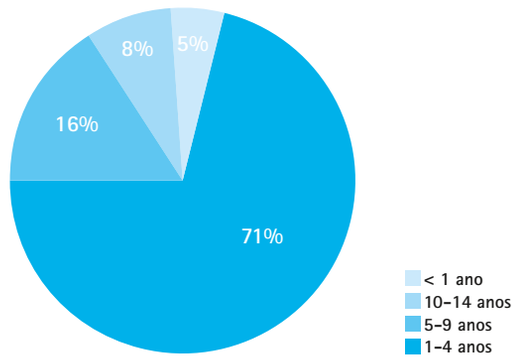


Gráfico 2 – Distribuição por grupo etário (n=77).

como constatado nesta casuística. Estudos como este, em que são avaliadas as características epidemiológicas das complicações da varicela em populações não vacinadas poderão ser importantes para futura comparação com estudos em populações vacinadas.

/ Bibliografia

1. Myers MG, Seward JF, LaRussa PS. "Varicella-Zoster Virus". In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Sauders Company; 2007:p.1366-72.

2. Brunell PA. "Varicella". In: Wyngaarden JB, Smith Jr. LH, Bennett JC, editors. Cecil: *Tratado de Medicina Interna*. 19th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993:p.1879-82.

3. English R. "Varicella". *Pediatrics in Review*. 2003;24(11):372-8.

4. Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: Recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. Pediatrics. 2007;120(1):e220-47.

5. Heininger U, Seward JF. "Varicella". *Lancet*. 2006;368:1365-76.

6. Sengupta N, Booy R, Schimitt HJ, Peltola H, Van-Damme P, Schumacher RF et al. "Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme?" *Eur J Pediatr*. 2008;167:47-55.

7. Gershon AA. "Varicella-Zoster vírus infections". *Pediatrics in Review* 2008;29(1):5-10.

8. Médicos-Sentinela. O que se fez em 2007 (Relatório de Actividades Médicos-Sentinela 21). Departamento de Epidemiologia. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Lisboa 2009.

9. Rodrigues I, Barreiro P. Avaliação do Programa Nacional de Vacinação - 2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental 2001-2002. Ministérios da Saúde, DGS 2006:113-22.

10. Carvalho I, Caldeira T, Santos F. "Hospitalizações por complicações da varicela". *Acta Pediatr Port*. 2005;36(5):229-32.

11. Meyer PA., Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. "Varicella mortality: trends before vaccine licensure in United States, 1970-1994". *J Infect Dis*. 2000;182:383-90.

12. Rawson H, Crampin A, Noah N. "Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data". *BMJ*. 2001;323:1091-3.

13. Rack AL, Grote V, Streng A, Belohradsky BH, Heinen F, Kries R, et al. "Neurologic Varicella Complications Before Routine Immunization in Germany". *Pediatr Neurol*. 2009;42(1):40-8.

14. WHO position paper. Varicella Vaccines. Weekly Epidemiological Record 1998;73: 241-8.

RPDI
Maio > Agosto 2011 / Vol. 7 > N.º 2

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Estrongiloidíase em doente com doença de Hodgkin

Caso clínico

Strongyloidiasis in a patient with Hodgkin disease

Clinical case

/ C. Nunes[1] / M. Alves[2] / D. Soares[1] / M. Blanco[1] / C. Valdivieso[1] / T. Ramos[1] / P. Vaz[1]

[1] Departamento do Serviço de Medicina Interna, Unidade Hospitalar de Bragança, Centro Hospitalar do Nordeste
[2] Departamento de Patologia Clínica, Unidade Hospitalar de Bragança, Centro Hospitalar do Nordeste

Este trabalho foi realizado sem patrocínio de qualquer entidade.

Correspondência:
Cristina Nunes
Rua Eng.º João Rodrigues, n.º1,
5300-232 Bragança
Telefone: +351 273313612
e-mail: cristinamouranunes@gmail.com

/ Resumo

Introdução: A estrongiloidíase é uma infecção intestinal causada pelo *Strongyloides stercoralis*. Este parasita nemátodo é endémico em regiões tropicais e subtropicais e é o único a ter habilidade para persistir e autoreplicar-se dentro de um hospedeiro durante décadas, produzindo nenhuma ou mínima sintomatologia. Estes ciclos de auto-infecção podem dar origem a hiperinfecção potencialmente fatal ou doença disseminada, se a imunidade mediada por células estiver comprometida.
Descrição do caso: descreve-se um caso de estrongiloidíase com hiperinfecção, num homem de 74 anos de idade com doença de Hodgkin, previamente tratado com quimioterapia combinada e alta dose de prednisona, que se apresentou no nosso departamento de urgência com sépsis. O diagnóstico foi feito pelo exame parasitológico de fezes, revelando larvas de *Strongyloides stercoralis*. O tratamento foi iniciado precocemente com albendazol, mas só se obteve sucesso com esquema terapêutico de maior dose e curso mais longo.
Conclusão: Dado o número crescente de indivíduos imunocomprometidos em todo o mundo, este caso descrito em Portugal, uma região não endémica, demonstra a importância da necessidade de alerta em doentes de risco aumentado. O diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica imediata irão, certamente, diminuir a taxa de mau prognóstico associado à hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*.

Palavras-chave: Estrongiloidíase, *Strongyloides stercoralis*, imunossupressão.

/ Abstract

Background: *Strongyloidiasis is an intestinal infection caused by the Strongyloides stercoralis. This nematode parasitic is endemic in tropical and subtropical regions and is unique in having ability to persist and autoreplicate within a host for decades while producing minimal or no symptoms. These autoinfective cycles may give rise to potentially fatal hyperinfection or disseminated disease if cell-mediated immunity is compromised.*
Case Description: *We report a case of strongyloidiasis hyperinfection, in a 74 year old man with Hodgkin disease, previously treated with combined chemotherapy and high dose of steroid therapy, who presented at our emergency department with sepsis. Diagnosis was made by stool examination revealing larvae of*

Strongyloides stercoralis. Treatment was started early with albendazole but it was only successful with a second higher dose and longer course of therapy.
Conclusion: *Given the increasing numbers of immunocompromised individuals throughout the world, this case described in Portugal, a non-endemic region, demonstrate the importance of awareness in increased risk patients. The early diagnosis and prompt therapeutic institution will certainly decrease the elevated bad outcome rate associated with* ***Strongyloides stercoralis*** *hyperinfection.*

.***Key-words:*** *Strongyloidiasis,* ***Strongyloides stercoralis****, immunosuppression.*

/ Introdução

Strongyloides stercoralis é um nemátodo intestinal pouco prevalente nos países ocidentalizados, mas com alguma expressão nos trópicos e subtrópicos, como América do Sul, África e Sudeste da Ásia. Nos países ocidentalizados é mais prevalente em pessoas institucionalizadas com poucas condições sanitárias, imigrantes, ex-militares, e em pessoas que viajaram ou viveram em países endémicos[1,2] As larvas filariformes encontram-se no solo ou em outros materiais contaminados com fezes humanas e penetram a pele, migram via hematogénea para os pulmões, onde penetram nos espaços alveolares, ascendem à traqueia sendo depois deglutidas[3]. Subsequentemente as larvas evoluem para formas adultas dentro do duodeno e jejuno, e aí persistem por anos. Ao contrário de outros helmintas o *S. stercoralis* pode completar o seu ciclo de vida inteiramente dentro do hospedeiro humano, através do ciclo de autoinfecção, no qual a forma de larva rabditiforme entra em maturação directamente para a forma de larva filariforme. Como resultado da reinfecção interna, a estrongiloidíase pode persistir por décadas[4]. Em doentes imunocomprometidos *S. stercoralis* pode causar frequentemente doença disseminada com elevada taxa de mortalidade, que resulta de um aumento do ciclo de autoinfecção com consequente invasão massiva de larvas na forma filariforme[5].

/ Caso Clínico

Homem de 74 anos, internado em Janeiro de 2006, no serviço de Medicina Interna por sensação de mau estar geral, tosse produtiva, febre e dispneia com dois dias de evolução.

O doente referia início, cerca de seis meses antes da admissão, de dor abdominal difusa, prurido, dejecções diarreicas, sem sangue, muco ou pus, alternadas com obstipação, sem factores de alívio ou agravamento. Negava náuseas, vómitos ou perdas hemáticas visíveis.

Antecedentes pessoais:

Em Janeiro de 2005 foi-lhe diagnosticado Linfoma de Hodgkin no estadio III A, tendo realizado protocolo de ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina), seguido de ciclo de ciclofosfamida e prednisona. Seis meses após o diagnóstico inicia dor abdominal e semanas depois diarreia, que se manteve por semanas, de forma intermitente. Faz novo ciclo de quimioterapia com clorambucil, prednisona, vincristina e procarbazina.

História familiar: hipertensão arterial essencial e diabetes mellitus tipo 2.

História Social: o doente migrou do Nordeste de Portugal para a costa oeste da Galiza para trabalhar como marinheiro aos 20 anos de idade, onde permaneceu dois anos. Desde há vários anos agricultor de profissão, sem história de consumo de álcool ou tabaco. Sem relato de história de viagem para fora da Europa.

No exame objectivo:

Na admissão o doente encontrava-se pálido, TA 75/39mmHg com PAM de 51mmHg, temperatura axilar de 38,2ºC, oximetria de pulso com saturação 91% e FiO2 21%, FC 105bpm, FR 35bpm, auscultação pulmonar sibilos e crepitações dispersas bilateralmente. Sem outras alterações. Dos exames laboratoriais efectuados destacam-se: contagem de leucócitos de 13 500/µl, Hb 9.3g/dl, PCR 30.7mg/dl, velocidade de sedimentação (VS)> 140mm, hipoproteinemia, hipoalbuminemia e hiponatremia. Gasometria fiO2 21% PaO2 55mmHg, lactato 3.12mmol/L. A radiografia do tórax mostrava infiltrados intersticiais bilaterais (Figura 1).



Figura 1 – Radiografia do tórax, mostrando infiltrados intersticiais bilaterais (Jan/2006).

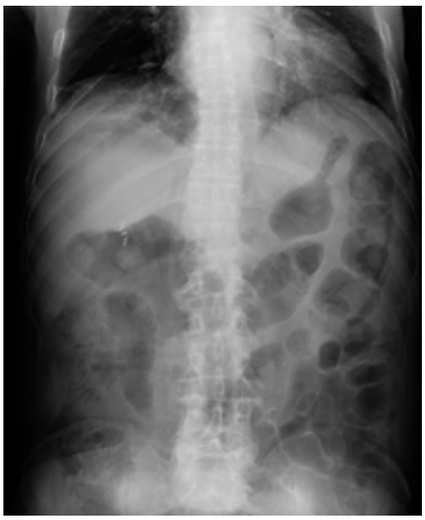


Figura 2 – Radiografia abdominal simples em pé, que mostra distensão do intestino delgado (Jan/2006).



Figura 3 – Exame microscópico directo de fezes, mostrando larva de *Strongyloides stercoralis* (X100).

/ Evolução clínica

Admitido no serviço de Medicina Interna com o diagnóstico de sépsis grave com ponto de partida em infecção respiratória. Ao quarto dia de internamento o doente desenvolve dor abdominal e diarreia, não sanguinolenta, sem horário, acompanhada de náuseas, apresentando a nível físico *rash* urticariforme linear a nível do tronco, distensão abdominal com ruídos hidroaéreos hipoactivos e dor abdominal difusa, sem sinais de irritação peritoneal. Realiza exames complementares, como radiografia abdominal e exame bacteriológico e parasitológico de fezes. A radiografia abdominal mostra distensão do intestino delgado (Figura 2).

As coproculturas (em número de 6) foram negativas. No exame parasitológico de fezes visualiza-se grande quantidade de larvas compatíveis com formas rabditiformes de *Strongyloides stercoralis* (Figura 3). A pesquisa de toxina de *Clostridium difficile* foi negativa.

Além de antibioterapia empírica para pneumonia adquirida na comunidade com amoxicilina-ácido clavulânico e azitromicina, é iniciado albendazol 400mg/dia, após isolamento de *Strongyloides stercoralis*, durante quatro dias. Por não se registar melhoria clínica e por persistência de isolamento de grande quantidade de larvas nas fezes, a dose de albendazol é aumentada para 800mg/dia, que manteve durante 15 dias, até obter negatividade em exames parasitológicos subsequentes. Evolução clínica e laboratorial favoráveis (Gráfico I, II e Quadro I). Hemoculturas e uroculturas negativas (Quadro I).

Efectuou-se rastreio familiar através de exame parasitológico de fezes cujo resultado foi negativo. Cerca de um mês após alta e em regime de ambulatório, apesar de manter negatividade em exame parasitológico de fezes, repete curso de albendazol 400mg durante 3 dias.

Novamente internado a 4 de Julho de 2006 por Linfoma de Hodgkin recorrente, tendo realizado novamente protocolo ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina), com alta melhorado. Embora a pesquisa de *S. strecoralis* nas fezes fosse nesta altura negativo efectuou, preventivamente, um curso de Abendazol 400 mg bid durante 3 dias, antes de se dar início ao ciclo de quimioterapia.

Foi reinternado em Agosto do mesmo ano com o diagnóstico de acidente vascular cerebral extenso, com má evolução, vindo posteriormente a falecer. Neste último internamento nova pesquisa de *S. stercoralis* nas fezes e no LCR foi negativa. A causa de morte terá sido um extenso enfarte fronto-temporo-parietal direito (documentado por TAC de crânio), presumivelmente de etiologia aterotrombótica, já que o doente tinha factores de risco vasculares e apresentava sequelas de doença cerebrovascular isquémica.

/ Discussão

A infestação aguda por *Strongyloides stercoralis* passa inadvertida na maioria dos doentes e converte-se frequentemente numa infestação crónica do tracto gastrointestinal[6].

As manifestações mais frequentes são dispepsia, epigastralgia, diarreia, tosse e prurido, sendo assintomática num terço dos casos.

As áreas endémicas são a América do Sul, Sudoeste Asiático, África Subsariana e região Apalachiana nos E.U.A.[7,8]. Na Europa tem havido descrição esporádica de casos clínicos e de séries de doentes que adquirem o parasita localmente, incluindo Reino Unido, França, Suíça, Itália, Jugoslávia, Polónia, Hungria, Roménia, Bélgica e Espanha[9]. No entanto, resultados de um estudo prospectivo efectuado na comunidade Valenciana em Espanha, indicam que a infecção por *S. stercoralis* é tão prevalente que parece ser endémico nesta região costeira, sendo este achado de extrema importância clínica, principalmente em doentes com predisposição para formas graves, assumindo o rastreio nestes casos grande importância[10].

O único factor de risco que o nosso doente apresentava era o facto de ter trabalhado num navio pesqueiro que embora estivesse sediado na costa galega, pudesse ter estado em países onde a estrongiloidíase é endémica. Também o facto de ser agricultor pode ter sido outro factor de contaminação através da penetração da pele em solo infestado. No entanto, não houve mais casos descritos de contaminação na sua povoação e o rastreio familiar foi negativo, tornando mais provável a primeira hipótese.

Além disso a estrongiloidíase torna-se altamente prevalente em doentes com neoplasias hematológicas, sendo também factores preditivos para estrongiloidíase, a schistosomíase com *Odds Ratio* (OR) de 6.58, ascaridíase com OR de 2.78 e o tratamento com corticosteróides com OR de 2.29[11]. Os corticosteróides são, dos fármacos imunossupressores prescritos, os que são mais utilizados e os que se associam mais especificamente com a transformação da estrongiloidíase crónica em hiperinfecção e disseminação. Estas formas de doença resultam não só da corticoterapia administrada mas também de doenças, que podem ser consideradas predisponentes pelas alterações imunológicas intrínsecas, nomeadamente, lupus, linfoma, artrite reumatóide, lepra e polimiosite[12,13]. Nestes casos além das formas graves de doença serem mais prevalentes a taxa de mortalidade pode ser superior a 80%.

Sinais e sintomas podem apenas estar presentes anos mais tarde ou tão precocemente quanto 20 dias após o início de corticoterapia[14,15]. Na hiperinfecção podem estar presentes as seguintes manifestações clínicas: íleo paralítico, hemorragia digestiva ou pulmonar, dificuldade respiratória ou síndrome de má absorção intestinal.

Fazendo uma revisão da história clínica do doente, a sintomatologia gastrointestinal com dor abdominal e diarreia intermitente, surge semanas depois de ter realizado doses elevadas de terapêutica imunossupressora, na qual se incluíam corticosteróides. O episódio de sépsis com ponto de partida em infecção respiratória faz suspeitar de início de hiperinfecção com sintomatologia resultante de migração transpulmonar das larvas e provável infecção bacteriana concomitante. A infecção bacteriana por bacilos Gram negativos torna-se frequente nestes doentes pela transposição da



mucosa do cólon ou por transporte dos mesmos pelas larvas.
O diagnóstico realiza-se meses depois através da detecção de grande quantidade de larvas nas fezes, desconhecendo se teria doença disseminada, necessitando para isso de estudar outros fluidos como o sangue, aspirado duodenal, lavado brônquico, etc.[16]. Doentes com infecção grave podem apresentar-se com má-absorção, enteropatia perdedora de proteínas e até hemorragia intestinal. Além disso o doente apresentava episódios recorrentes de urticária no tronco compatível com manifestação dermatológica de infecção crónica.

Dada a baixa carga parasitária e a irregularidade na excreção, é sempre recomendável a análise de três amostras[17]. O aspirado duodeno-jejunal é por vezes utilizado para detectar larvas de *Strongyloides* em doentes cuja análise de fezes foi negativa[18].
Em alternativa o ELISA é um teste de diagnóstico especialmente útil para o diagnóstico em doente imunocompetente[19], não tendo tanta utilidade em doente imunodeprimido, podendo haver elevada taxa de falsos positivos[20], apresentando valor predictivo negativo de 95% [21]. Nalguns casos o exame histológico da mucosa envolvida pode demonstrar larvas. Na doença disseminada as larvas filariformes podem ser encontradas nas fezes, expectoração, líquido do lavado bronco-alveolar, líquido pleural e líquido peritoneal.

O dado laboratorial que em conjunto com a sintomatologia clínica gastrointestinal deve levar à suspeição de presença de parasitose é a eosinofilia; está presente em 80% dos casos e é geralmente ligeira (entre 5 a 10%) e flutuante[22,23]. No entanto, em indivíduos imunodeprimidos ou tratados com corticóides, pode estar ausente, como o caso do nosso doente; sendo inclusivamente a eosinopenia considerada um marcador de mau prognóstico[24]. Outro achado laboratorial na estrongiloidíase é a elevação da imunoglobulina E[25].

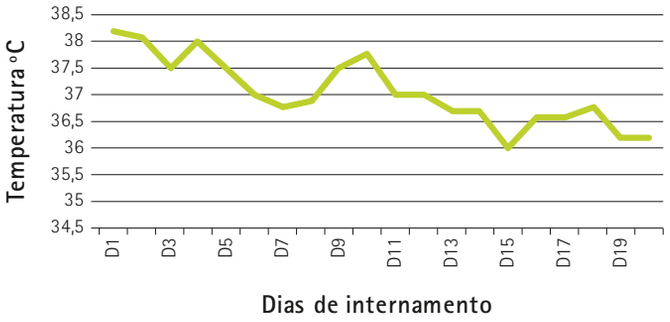


Gráfico I – Evolução do perfil de temperatura no internamento.

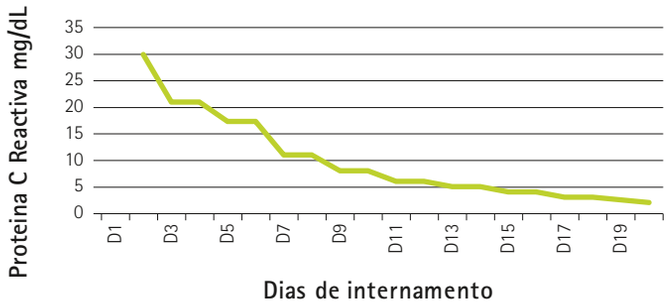


Gráfico II – Evolução do valor de proteína C reactiva no internamento.

QUADRO I – EVOLUÇÃO DOS RESULTADOS LABORATORIAIS

	D1	*D5*	*D10*	*D15*
Leucócitos/ µl	13500	4500	5400	5700
Eosinófilos/ µl	120	220	154	420
VS(mm)	>140	135	112	100
FA(U/L)	176	246	389	320
IgE total (IU/ml)		253		428
Urocultura	-	-		
Hemocultura	-	-		
Exame Parasitológico Fezes		+	+	-

(VS velocidade de sedimentação, FA fosfatase alcalina, IgE imunoglobulina E, - negativo, + positivo)

A estrongiloidíase deve ser tratada pelo risco potencial de hiperinfecção fatal. O tiabendazol é actualmente menos utilizado devido à disponibilidade de fármacos mais eficazes e melhor tolerados. Actualmente o tratamento de escolha é a ivermectina e o albendazol é uma alternativa[26]. Não existe um esquema de tratamento de eleição para a estrongiloidíase, existindo disparidade nos esquemas e na duração de tratamento. A posologia dos anti-helmínticos preconizados no tratamento da estrongiloidíase é a seguinte: tiabendazol (25mg/kg cada 12h durante 3 dias), albendazol (15mg/kg cada 12h durante 3 dias) e ivermectina (200µg/kg/dia durante 2 dias). Na infecção grave parece haver mais consenso quanto à utilização de ivermectina, só ou combinada com albendazol, sendo neste caso a duração do tratamento dependente da negatividade dos exames parasitológicos[27]. Também se pode utilizar em casos graves e em que a via oral não esteja disponível, uma preparação de ivermectina de administração subcutânea, (6mg subcutâneo em administração única durante dois dias consecutivos), que mostrou ter a mesma efectividade que a administrada por via oral[28].

Em doentes imunodeprimidos parece não haver papel para a terapêutica de manutenção após obtenção de cura com esquema de tratamento habitual[29].

/ Conclusão

Os quadros clínicos graves são pouco frequentes mas acarretam grande mortalidade, pelo que perante um doente com factores de risco para hiperinfecção ou disseminação, deve ser iniciado tratamento o mais precocemente possível. Será apropriado realizar testes de rastreio para estrongiloidíase, em Portugal, em indivíduos com quadro clínico e epidemiológico de exposição (incluindo eosinofilia inexplicável, lesões cutâneas urticariformes ou serpiginosas, ou sintomas pulmonares ou gastrointestinais), doentes imunodeprimidos (sob tratamento imunossupressor ou corticoterapia, infecção por HTLV-1, doença maligna hematológica, desnutrição, VIH). Também o candidato a transplante, e antes de iniciar imunossupressão, deve ser rastreado se houver história de exposição potencial[30,31]. Em indivíduos assintomáticos também haverá indicação de rastreio se forem imigrantes, viajantes de longa duração ou militares que tenham estado em áreas conhecidas como endémicas para estrongiloidíase, mesmo que a exposição tenha sido décadas antes[32,33]. O aumento do número de imigrantes procedentes de países onde a estrongiloidíase é endémica, deve levar-nos a pensar nesta e noutras parasitoses como doenças mais prevalentes num futuro próximo.

/ Bibliografia

1. Grove DI, Warren KS, Mahmoud AAF. "Algorithms in the diagnosis and management of exotic diseases. III. Strongyloidiasis", *J Infect Dis*, 1975;131:755-8.

2. RM, Genta. "Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease", *Rev Infect Dis*, 1989;11:755-67.

3. Schupf N, Ortiz M, Kapell D, Kiely M, Rudelli RD. "Prevalence of intestinal parasite infections among individuals with mental retardation in New York State", *Ment Retard*, 1995; 33(2):84-9.

4. Neva, F. A. "Intestinal nematodos of human beings", Basic clinical parasitology. Appleton & Lange, Norwalk, Conn., 1994; 123-128.

5. Scowden EB, Schaffner W, Stone WJ. "Overwhelming strongyloidiasis: an unappreciated opportunistic infection", *Medicine (Baltimore)*,1978; 57:527-44.

6. Parto Moreno G, Rodríguez Rodríguez R, Campillos Páez. "Strongyloides stercoralis: factores de riesgo para estrongiloidosis disseminada", *Med Clin* (Barc). 200; 121:662-4.

7. Genta, R. "Global prevalence of strongyloides: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease". *Rev Infect Dis.* 1989; 5:755-67.

8. Sorozcan, W. "Strongyloides stercoralis intestinal roundworm. II. Geographic distribution". *Wiad Parazytol.* 1994; 40:115-26.

9. Keiser PB, Nutman TB. "Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population". *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17:208-17.

10. Román Sánchez, P. et al. "Endemic strongyloides on the Spanish Mediterranean Coast". *Q J Med.* 2001; 94:357-363.

11. Nucci M, Portugal R, Pulcheri W, Spector N, Ferreira SB de Castro MB, Noe R, de Oliveira HP. "Strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies". *Clin Infect Dis.* 1995; 675-7.

12. Chaudhuri, B., S. Nanos, J. N. Soco, and E. A. McGrew. "Disseminated Strongyloides stercoralis infestation detected by sputum cytology". *Acta Cytol.* 1980; 24:360–362.

13. McNeely, D. J., T. Inouye, P. Y. Tam, and S. D. Ripley. "Acute respiratory failure due to strongyloidiasis in polymyositis". *J. Rheumatol.* 1980;7:745–750.

14. Coulter, C., D. G. Walker, M. Gunsberg, I. G. Brown, J. F. Bligh, and P Prociv. "Successful treatment of disseminated strongyloidiasis". *Med. J.Aust.* 1992; 157:331–332.

15. Debussche, X., M. Toublanc, J. P. Camillieri, and R. Assan."Overwhelming strongyloidiasis in a diabetic patient following adrenocorticotropin treatment and keto-acidosis". *Diabetes Metab.* 1988; 14:294–298.

16. Siddiqui AA, Berk SL. "Diagnosis of strongyloides stercoralis Infection". *Clin Infect Dis.* 2001; 33:1040-7.

17. Cremanes Romero MJ, Igual Adell R, Ricart Olmos C, Estellés Piera F, Pastor Guzmán A, Manéndez Villanueva R. "Infección por Strongyloides stercoralis en la comarca de La Safor (Comunidade valenciana)". *Med Clin (Barc)*,1997; 109:212-5.

18. Beal CB, Viens P, Grant RG, Hughes JM. "A new technique for sampling duodenal contents: demonstration of upper small-bowel pathogens". *Am J Trop Med Hyg.* 1970; 19:349-52.

19. Carroll SM, Karthigasu KT, Grove DI. "Serodiagnosis of human strongyloidiasis by an enzyme-linked immunosorbent assay". *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981; 75:706-9.

20. Abdalla, J, Saad, M, Myers, JW, Moorman, JP. "An elderly man with immunosuppression, shortness of breath, and eosinophilia". *Clin Infect Dis.* 2005; 40:1464.

21. Schaffel R, Nucci M, Carvalho E, Braga M, Almeida L, Portugal R, Pulcheri W. "The value of an immunoenzymatic test (enzyme-linked immunosorbent assay) for the diagnosis os strongyloidiasis in patientes immunosuppressed by hematologic malignancies". *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65:346-50.

22. Román Sanchez P, Pastor Gusman A, Moreno Guillán S, Igual adell R, Martin Estrich A, Navarro Gonzalo I, et al. "Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean Coast". *QJ Med.* 2001; 94:357-63.

23. Maraha B, Buiting AGM, Hol C, Pelgrom R, Blotkamp C, Polderman AM. "The risk of Strongyloides stercoralis transmission from patientes with disseminated strongyloides to the medical staff". *J Hosp Infect.* 2001;49:222-4.

24. Lim S, Katz K, Krajden S, Fuksa M, Keystone JS, Kain KC. "Complicated and fatal Strongyloides infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management". *CMAJ* 2004; 5:479-84.

25. Greiner K, Bettencourt J, Semolic C. "Strongyloidiasis: a review and update by case example". *Clin Lab Sci.* 2008; 21:82-8.

26. Igual-Adell R, Oltra-Alcaraz C, Soler-Company E, Sanchez-Sanchez P, Matogo-Oyana J, Rodriguez-Calabuig D."Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis". *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5:2615-9.

27. Keiser PB, Nutman TB. "Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population". *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17:208-17.

28. Suputtamongkol Y, Kungpanichkul N, Silpasakorn S, Beeching NJ. "Eficcacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloides". *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 31:46-9.

29. Schaffel R, Nucci M, Portugal R, Castro MB, Ferreira SB, Almeida L, Spector N, Pulcheri W. "Thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies". *Clin Infect Dis.* 2000; 31:821-2.

30. Arsi Arsenijevi V, Dzami A, Dzami Z, Milobratovi D, Tomi D. "Fatal Strongyloides stercoralis infection in a young woman with lupus glomerulonephritis". *J Nephrol.* 2005; 18(6):787-90.

31. Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. "Strongyloidiasis in transplant patients". *Clin Infect Dis.* 2009; 49(9):1411-23.

32. Nuesch R, Zimmerli L, Stockli R, Gyr N, Christoph Hatz FR. "Imported strongyloidosis: a longitudinal analysis of 31 cases". *J Travel Med.* 2005; 12(2):80-4.

33. Gill GV, Welch E, Bailey JW, Bell DR, Beeching NJ. "Chronic Strongyloides stercoralis infection in former British Far East prisoners of war". *QJM.* 2004: 97:789-95.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Criptococoma cerebral em doente com linfocitopenia idiopática CD4

Cerebral cryptococoma in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia

/ **A. Cardoso** / **J. Gouveia** / **C. Maltez** / **F. Campante**

Serviço de Medicina Interna
Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, E.P.E.

Correspondência:

António Cardoso
Rua SIRB Os Penicheiros, n.º5, 2.º Esquerdo
2835-319 Lavradio

Telemóvel: +351 966590449
e-mail: antoniorcardoso@gmail.com

/ Resumo

A linfocitopenia idiopática CD4 é uma doença rara, caracterizada por uma imunodeficiência celular por défice de células CD4, possibilitando vários tipos de infecções oportunistas, de forma similar ao encontrado nos doentes com infecção crónica por VIH. Define-se por contagens de células CD4 inferiores a 300/mm^3 ou menos de 20% do total de linfócitos T em duas ocasiões sucessivas, sem evidência de infecção VIH ou outra etiologia para a mesma. Os autores apresentam o caso de um doente admitido por um quadro de hemiparésia direita e disartria com TC CE sugestivo de neoplasia secundária. A investigação para detecção da neoplasia primária não foi conclusiva e a biópsia da lesão acabou por revelar tratar-se de um criptococoma cerebral. No decurso da investigação havia sido detectada candidíase esofágica. Foram excluídas infecção pelo VIH1 e 2, bem como administração prévia de terapêuticas imunossupressoras. As células CD4 apresentaram-se diminuídas em duas ocasiões sucessivas, e foram excluídas outras causas de imunosupressão, tendo-se admitido o diagnóstico de linfocitopenia idiopática CD4. O doente viria a falecer após a alta, provavelmente num novo contexto infeccioso. É um diagnóstico que embora raro deve ser considerado em doentes com infecções oportunistas sem etiologia evidente. Tratou-se de um caso de evolução extremamente agressiva, em que as medidas terapêuticas, apesar de adequadas, não se mostraram eficazes.

Palavras-chave: Linfocitopenia CD4 idiopática; *Cryptococcus spp*; Criptococoma cerebral.

/ Abstract

Idiopathic CD 4 lymphocytopenia is a rare disease, characterized by cellular immunodeficiency because of CD4 cell defect, allowing all sorts of opportunist infections, in a similar way as in the patients with chronic HIV infection. It is defined by CD4 counting lower than 300 cells/mm^3 or less than 20% in the total of T lymphocytes at more than one occasion, without evidence of HIV infection or any other aetiology. The authors present a case of a patient that was admitted for right hemiparesia and dysartria with a cranial CT compatible with secondary neoplasm in whom the search for a primary neoplasm was unsuccessful, which led to a biopsy that revealed it was a cryptococcoma. During this investigation it

was detected oesophageal candidiasis. HIV 1 and 2 infection was excluded as well as immunosuppressive therapy administration. The CD4 cells were diminished in two successive occasions and other causes of immunosupression were excluded, admitting the diagnosis of idiopathic CD 4 lymphocytopenia. The patient would decease after the discharge, probably in a new infectious context. It is a diagnosis that although rare must be considered in patients with opportunist infections without clear aetiology. This was a case of highly aggressive evolution, in which the therapeutic measures, although adequate, were not effective.

Key-words: *Idiopathic CD 4 lymphocytopenia; **Cryptococcus spp**; Cerebral crytpococcoma.*

/ Introdução

A linfocitopenia idiopática CD4 foi inicialmente descrita pelo Centers for Disease Control (CDC) em 1992[1], identificada num subgrupo de doentes imunodeficientes, mas sem evidência de infecção pelo VIH. Estes doentes apresentavam uma linfocitopenia selectiva e mantida para as células CD4 e infecções oportunistas concomitantes, incluindo infecções definidoras de SIDA, sem qualquer causa identificável para a sua condição. O diagnóstico baseia-se na contagem de células CD4 inferior a 300 células/mm^3 ou menos de 20% do total de linfócitos T, em duas ocasiões sucessivas e na exclusão de infecção por VIH ou de qualquer outra causa para a linfocitopenia CD4[1,2] nomeadamente, leucemias, tratamentos de quimioterapia ou imunosupressores, aplasia medular, infecções por Parvovirus B19, HTLV 1 ou 2. É uma doença extremamente rara, muito embora provavelmente subdiagnosticada.

/ Caso clínico

O caso clínico reporta-se a um doente do sexo masculino, de 55 anos, raça negra, natural da Guiné-Bissau, residente na área de influência do nosso hospital. Este doente apresentava como antecedentes, história de diabetes mellitus tipo 2 insulinotratada há vários anos, HTA e insuficiência renal crónica sem necessidade de diálise.

Recorreu ao serviço de urgência na sequência de instalação súbita de um quadro de hemiparésia direita de predomínio crural e disartria. Avaliado e confirmados os défices neurológicos realizou TC CE que revelou "…lesão intra-axial heterogénea frontoinsular esquerda com edema vasogéneo associado…", sugestiva de neoplasia (Fig. 1). A telerradiografia de tórax e o ECG não mostraram alterações e a avaliação analítica laboratorial revelou uma ligeira anemia, bem como uma também ligeira retenção azotada, em provável relação com a insuficiência renal crónica já conhecida do doente.

Foi internado no serviço de Medicina Interna para esclarecimento etiológico do caso. Durante o internamento realizou RM CE que demonstrou uma lesão expansiva intra-axial frontoinsular esquerda, heterogénea com extenso edema perilesional e moldagem do ventrículo lateral esquerdo, sendo a hipótese diagnóstica mais provável uma lesão neoplásica secundária (Fig. 2). Observado em consulta urgente de Neurocirurgia, o parecer foi negativo quanto a possibilidade de intervenção cirúrgica. Iniciou então estudo exaustivo para detecção da eventual neoplasia primária, com realização de vários exames complementares de diagnóstico (ECD) de que se destacam TC cervico-toraco-abdomino-pélvico que não revelou alterações, colonoscopia que não demonstrou igualmente qualquer alteração e endoscopia digestiva alta que evidenciou lesões compatíveis com candidíase esofágica. Realizou pesquisa de VIH 1 e 2 (método ELISA), prova de Mantoux com 0,1 ml Tuberculina (2U PPD-RT23) e determinação de marcadores tumorais (CEA, CA 19,9, CA 15,3, PSA, NSE, Alfa-FP) com resultados negativos. Iniciou terapêutica com fluconazol e nistatina.

Perante a persistência do quadro neurológico e a ausência de dados clínicos sugestivos de doença oncológica extra--cerebral, foi solicitada reobservação por Neurocirurgia para avaliação da possibilidade de biópsia estereotáxica da lesão, que acabaria por se concretizar. O exame anatopatológico permitiu então a identificação de vários esporos de fungos, consistentes com Cryptococcus. Face a este diagnóstico de criptococoma cerebral, foi realizada punção lombar para pesquisa de Cryptococcus por exame directo e cultural, que foi negativa. As pesquisas de antigénio para Cryptococcus no líquor e no sangue foram igualmente negativas. Dada a evidência de infecções oportunistas – candidíase esofágica e criptococose cerebral, foram repetidos os testes para detecção de VIH 1 e 2 (método ELISA), bem como do antigénio P24, que voltaram a ser negativos. A contagem das populações linfocitárias revelou uma diminuição das células CD 4 (299/22%).

Efectuou terapêutica com anfotericina B lipossómica e fluconazol segundo as recomendações internacionais durante 14 dias, repetindo o TC CE após a terapêutica com "…redução da extensão do edema vasogénico circundando a lesão intra-axial subcortical frontoinsular esquerda… aspectos TDM globalmente sobreponíveis ao exame anterior" (Fig. 3). Durante este período prosseguiu com a investigação etiológica. Foi excluído o uso de terapêuticas imunosupressoras, o doseamento de imunoglobulinas e dos factores do complemento estava dentro dos valores de referência e a imunofenotipagem do sangue periférico mostrou um perfil de células B maduras, sem perfil de monoclonalidade.

Teve alta do internamento, medicado com fluconazol, referenciado à consulta externa para continuação do estudo etiológico. Mantinha hemiparésia esquerda, registando-se ligeira melhoria da disartria. Duas semanas após a alta o doente regressa ao nosso Serviço de

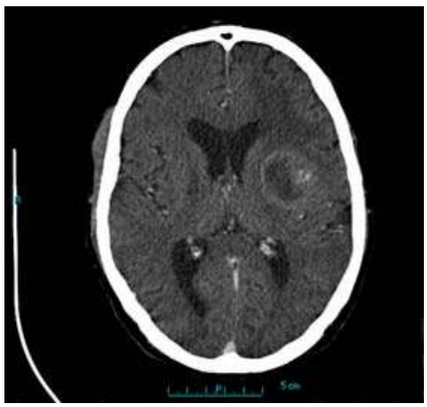


Figura 1 –TC CE do doente realizado no SU à entrada.

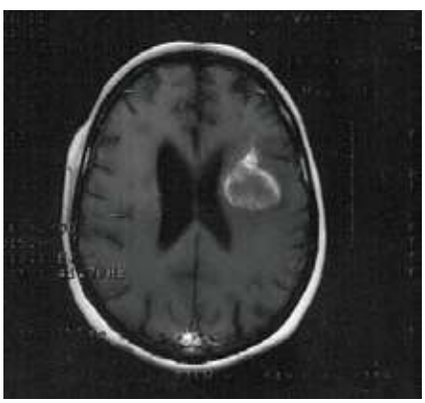


Figura 2 – RM CE realizada durante o internamento no Serviço de Medicina.

Urgência com um quadro de tosse produtiva e febre e imagem radiológica sugestiva de infiltrado parenquimatoso pulmonar bilateral mais evidente à esquerda, compatível com pneumonia (Fig. 4). De novo internado no serviço de Medicina Interna, iniciou antibioterapia com amoxicilina+ác. clavulânico e claritromicina com boa evolução clínica. Durante este internamento repetiu a pesquisa de VIH 1 e 2 e de antigénio P24 que foram novamente negativas e a contagem de populações linfocitárias, que mostrou uma diminuição das células CD4 para 148/mm^3. Após estes resultados colocou-se a hipótese de linfocitopenia idiopática CD4, pela constatação de contagem de células CD 4 inferior a 300/mm^3 em duas ocasiões sucessivas e pela ausência de infecção pelo VIH 1 ou 2.

Foi feito o pedido de pesquisa de HTLV 1 e 2, Parvovírus B19 e auto-anticorpos para confirmação de diagnóstico por exclusão, pesquisas essas que foram negativas.

Teve alta medicado com fluconazol e com indicação para seguimento apertado em consulta externa, com reavaliação das contagens de populações linfocitárias e eventual início de profilaxias adequadas em caso de queda mais acentuada do valor de células CD 4.

Três semanas após a alta recorre novamente ao Serviço de Urgência por febre elevada. Durante a observação em Balcão, sofre uma paragem cardio-respiratória. Apesar das manobras de reanimação de imediato instituídas, acabou por falecer, sem que houvesse oportunidade de esclarecimento etiológico desta intercorrência.

/ Conclusões

A linfocitopenia idiopática CD 4 é uma doença rara que se caracteriza por uma imunodeficiência celular por défice de células CD4, de forma similar ao encontrado nos doentes com infecção crónica por VIH[3,4]. Esta imunodeficiência permite infecções oportunistas, muito embora estas ocorram com muito menor frequência do que nos doentes com SIDA[5]. Normalmente manifesta-se pelo surgimento de uma infecção oportunista num doente sem conhecimento prévio de estado de imunodeficiência. O CDC fez uma revisão de casos identificando 47 doentes cumprindo critérios diagnósticos para linfocitopenia idiopática CD4, desenvolvendo um estudo prospectivo com esses doentes desde 1992 até 2006, sendo que destes, 40% desenvolveram uma doença definidora de SIDA e apenas 6% permaneceram assintomáticos[6]. O processo fisiopatológico ocorre provavelmente por apoptose acelerada das células CD4[5,7], muito embora existam estudos a decorrer que investigam a possibilidade de uma inibição na diferenciação dos progenitores linfóides como causa desta patologia. O prognóstico é habitualmente favorável pois a diminuição no número absoluto de células CD4 é normalmente lenta e limitada[8,9,10]. Não existe um tratamento preconizado para esta doença além do tratamento e profilaxia para infecções oportunistas. Tratamentos experimentais com IL-2 e IL-7 não parecem ter tido resultados significativos nos estudos realizados[11,12,13,14], existindo um outro estudo em que foi identificada deficiência em IFNγ e FNTα nestes doentes e em que a administração destas citocinas pareceu promissora[15].

O doente ao qual se refere o caso clínico foi admitido por um quadro sugestivo de doença vascular cerebral, vindo os exames imagiológicos a refutar esta hipótese e a levantar a suspeita de uma doença neoplásica oculta com metastização cerebral. A extensa investigação realizada para detecção de neoplasia foi inconclusiva, pelo que só após biópsia estereotáxica da lesão se chegou ao diagnóstico, inesperado, de criptococoma cerebral. Este diagnóstico, aliado ao conhecimento da candidíase esofágica ocorrida previamente alertou-nos para a presença de uma imunodeficiência, confirmada pela contagem de CD4 inferior a 300 células/mm^3 em duas ocasiões sucessivas e com evolução negativa. A ausência de infecção pelo VIH, bem como do uso de terapêuticas imunosupressoras levantou a hipótese de linfocitopenia idiopática CD 4, que viria a confirmar-se após exclusão de outras causas, entretanto investigadas, para a linfocitopenia. A criptococose extrapulmonar e a candidíase esofágica observadas neste doente estão descritas como infecções oportunistas frequentemente associadas à linfocitopenia idiopática CD4[16]. Para além destas, outras infecções oportunistas, nomeadamente infecções definidoras de SIDA, como as causadas por micobactérias não tuberculosas, como *Mycobacterium avium* encontram-se igualmente entre as infecções oportunistas mais frequentemente associadas a esta patologia[6]. As infecções fúngicas podem ter uma apresentação disseminada ou surgir sob a forma de massas ou lesões nodulares que são muitas vezes interpretadas como situações neoplásicas, como aconteceu neste caso, pelo que a biópsia das mesmas, nomeadamente, em doentes comprovadamente imunodeprimidos é, sempre que possível, mandatória. Em geral, a infecção criptocócica pode assumir várias formas no doente imunodeprimido. As mais comuns são a pneumonia disseminada e a meningite, sendo menos frequentes a infecção cutânea e o criptococoma pulmonar e cerebral[17].



Figura 3 – TC CE de controlo realizado após a conclusão da terapêutica.



Figura 4 – Telerradiografia do Tórax revelando infiltrado parenquimatoso pulmonar bilateral mais evidente à esquerda.

O espectro de gravidade da doença é amplo, variando entre doentes assintomáticos e doentes com infecções oportunistas graves ou neoplasias fatais[6], como o presente caso. É de referir a forma particularmente agressiva da linfocitopenia neste doente, pelas repetidas infecções e diminuição importante da contagem de linfócitos da primeira para a segunda avaliação, o que não é comum nos casos reportados, e que poderá ter estado relacionado com o desfecho fatal.

Como conclusão chama-se a atenção para a importância da presença da linfocitopenia idiopática CD4 como diagnóstico diferencial em doentes como o do caso clínico apresentado, sem infecção VIH mas com infecções oportunistas e imunodeficiência.

/ Bibliografia

1. Center for Disease Control (CDC). "Unexplained CD4+ T-Lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; **41**: 541

2. Bartlett JG. "Techniques and interpretation of measurement of the CD4 cell count in HIV-infected patients". UpToDate online article, 2006.

3. Walker UA, Warnatz K. "Idiopathic CD4 lymphocytopenia". *Curr Opin Rheumatol* 2006; **18**: 389–95

4. Smith D, Neal J, Holmberg S. "Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force". *N Engl J Med* 1993; **328**: 373–9

5. Wladis EJ, Kapila R, Chu DS. "Idiopathic CD4+ lymphocytopenia and Sjogren syndrome". *Arch Ophthalmol* 2005. **123**: 1012

6. Zonios DI, Falloon J, Bennet JE et al. "Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors". *Blood* 2008; **112**: 287-94

7. Laurence J, Mitra D, Steiner M, Lynch DH, Siegal FP, Staiano-Coico L. "Apoptotic depletion of CD4+ T cells in idiopathic CD4+ T lymphocytopenia". *J Clin Invest* 1996; **97**: 672–80

8. Duncan RA, von Reyn CF, Alliegro GM, Toossi Z, Sugar AM, Levitz SM. "Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia--four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection". *N Engl J Med* 1993; **328**: 393–8

9. Ho D, Cao Y, Zhu T, Farthing C, et al. "Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia--immunodeficiency without evidence of HIV infection.". *N Engl J Med* 1993; **328**: 380–5

10. Spira T, Jones B, Nicholson J, et al. "Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia--an analysis of five patients with unexplained opportunistic infections". *N Engl J Med* 1993; **328**: 386–92

11. Sereti I. ICICLE (Interleukin-7 (CYT107) Treatment of Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Expansion of CD4 T Cells) study, NIAID, NIH (2010).

12. Cunningham-Rundles C, Murray HW, Smith JP (1999); "Treatment of idiopathic CD4 T lymphocytopenia with IL-2". *Clin Exp Immunol* 1999; **116**: 322-5

13. Trojan T, Collins R, Khan DA; "Safety and efficacy of treatment using interleukin-2 in a patient with idiopathic CD4 lymphopenia and M.avium intracellulare". *Clin Exp Immunol* 2009; **156**: 440-5

14. Yilmaz-Demirdag Y, Wilson B, Lowery-Nordberg M, Bocchini JA Jr, Bahna SL. "Interleukin 2 treatment for persistent cryptococcal meningitis in a child with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia". *Allergy Asthma Proc* 2008; **29**: 421

15. Netea M, Brouwer A, Hoogendoorn E. "Two patients with cryptococcal meningitis and idiopathic CD4 Lymphopenia: Defective cytokine production and reversal by recombinant Interferon γ therapy". *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 83-87

16. Luo L, Li T. "Idiopathic CD4 lymphocitopenia and opportunistic infection: An update". *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; **54**: 283-9

17. Kwon-Chung KJ, Sorrell TC, Dromer F, Fung E, Levitz SM. "Cryptococcosis; clinical and biological aspects". *Medical Mycology* 2000; **38**: 205-13

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 12º Encontro Nacional de Actualização em Infecciologia do Hospital de Joaquim Urbano/Centro Hospitalar do Porto
26 a 28 de Outubro de 2011
Centro de Congressos do Porto Palácio Hotel, Porto
Secretariado: Mário Blanco Peres
Apartado 4584
4009-001 Porto, Portugal
Tlm.: 936448434
Fax: 222010187
E-mail: congressosporto@sapo.pt

/ Infecção e Imunidade
Hotel Santana – Vila do Conde
11 e 12 de Novembro de 2011
Unidade de Imunologia Clínica
Hospital de Santo António
Secretariado: Jacqueline Amorim
Telef: 222077500 ext. 1334
e-mail: uic.chp@gmail.com

/ 8as Jornadas de Actualização em Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral
Local: Lisboa, Auditório da Caixa Geral de Depósitos (Culturgest)
Secretariado: Merck Sharp & Dohme
Contacto – Eurocongressos
Av. Elias Garcia 147, 5º Esq, 1050-099 Lisboa
E-mail: meet@eurocongressos.pt
www.8jornadascurrycabral.com

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 13th European AIDS Conference/EACS
Date: October 12-15, 2011
City: Belgrade
Country: Serbia
Phone: +33-1-44241796
Web Site: http://www.eacs-conference2011.com

/ 49th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting (IDSA 2011)
Date: October 20, 2011 - October 23, 2011
City: Boston
State/Province: MA
Country: United States
Contact: Conference Secretariat - IDSA
Phone: 703-299-0200
Fax: 703-299-0204
E-Mail: info@idsociety.org

/ International Conference on AIDS and STIs in Africa
Address: P.O. Box 122326
Addis Ababa, Ethiopia
E-mail: coordinator@icasa2011addis.org
Telephone: +251 11 550 4609
Fax: +251 11 550 3395
Website: http://icasa2011addis.org

/ American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 60th Annual Meeting 2011
Date: December 04, 2011 - December 08, 2011
City: Philadelphia, United States
American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 111 Deer Lake Road, Suite 100
Deerfield, Illinois 60015 USA
Phone: 1-847-480-9592
Fax: 1-847-480-9282

/ Healthcare Infections
8 December 2011
Venue: Royal College of Physicians
Location: London
Conference organiser: Royal College of Physicians
Email: conferences@rcplondon.ac.uk
Telephone: 020 3075 1252/1300/1436

/ 22st Annual Meeting of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
Date: March 31- April 3, 2012
City: London, United Kingdom
Contact: 22nd ECCMID 2012
Phone: 41 61 686 77 11
Fax: 41 61 686 77 88
E-Mail: basel@congrex.com

/ 15th International Congress on Infectious Diseases
Date: June 13-16, 2012
City: Bangkok, Thailand
Contact: International Society for Infectious Diseases
Phone: (617) 277-0551
Fax: (617) 278-9113
E-Mail: info@isid.org
Web Site: www.isid.org

/ XIX International AIDS Conference
Date: July 22-27, 2012
City: Washington DC, USA
Phone: +41 22-710-0800
E-Mail: info@aids2012.org
Web Site: http://www.aids2012.org

/ 52nd ICAAC
September 9-12, 2012
San Francisco, California

/ XVI Congreso Panamericano de Infectología
Date : Abril de 2013
City: Santiago do Chile
Web Site: www.apinfectologia.org

A sua opinião é importante... ... participe!

Envie-nos as suas opiniões, questões, artigos e/ou sugestões para:
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas – Fórum
Largo Fernandes Costa, 5 Cave Dta.
1700-187 Lisboa
Telefone/Fax: 217950462
E-mail: spdimc@gmail.com

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas** concebeu este espaço para si. À semelhança de qualquer fórum, debateremos, responderemos e elucidaremos questões.
Acreditamos que este vai ser um espaço de interesse e debate para todo o tipo de leitores. Sob o arbítrio do Conselho Redactorial da **RPDI**, publicaremos as respostas às questões que nos forem apresentadas pelos nossos leitores, independentemente de serem ou não assinantes da Revista.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI)** aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Actuação Clínica e Cartas ao Director, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profilácticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.
Os artigos submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.
Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.
Os artigos, escritos em português ou em inglês, devem ser dirigidos ao Editor e enviados, obrigatoriamente, em suporte informático, para o endereço de correio electrónico da RPDI (spdimc@gmail.com), sempre acompanhados da *checklist* (ver página seguinte) devidamente preenchida e dos documentos anexos ali exigidos que, depois de assinados, podem ser enviados por correio ou Fax.
O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor proceder à sua digitalização em resolução suficiente para permitir a publicação.

Modificações e Revisões

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.
As provas tipográficas serão enviadas ao autor responsável pelo envio da correspondência, contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista. No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita aos autores que o prazo para a correcção das provas tipográficas não ultrapasse os cinco dias úteis.
O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

Artigos Originais

Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, figuras, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título

1. Título – Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres. Deve ser escrito em português e inglês.
2. Autores – A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado. Apenas devem figurar como autores todos aqueles que tiveram um envolvimento directo na preparação e execução do trabalho.
3. Patrocínios – Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência – Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

2. Resumo

Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras.
Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavra-chave que serão utilizadas para a indexação do artigo.

3. Texto

Não deve ultrapassar as 12 páginas. Deve incluir referência à aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais acompanhadas do nome e cidade do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

4. Bibliografia

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. As referências devem seguir as recomendações da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316) também disponíveis no seguinte endereço electrónico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

5. Legendas

Devem ser escritas a dois espaços e numeradas em sequência.
As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

6. Figuras e Fotografias

As figuras devem ser numeradas sequencialmente, com numeração árabe correspondente à da respectiva legenda, por ordem de introdução no texto. Todas as fotografias deverão ser digitalizadas em alta resolução e numeradas como as figuras.

7. Quadros e Gráficos

Devem ser escritos a dois espaços em folhas separadas e numerados com numeração romana, segundo a sequência da citação no texto. O título surge na parte superior e na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

RPDI Revista Portuguesa
de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa
de Doenças Infecciosas
e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

- ☐ O manuscrito não foi, nem vai ser, enviado para publicação em qualquer outra revista médica.
- ☐ O Autor que consta no endereço postal será o responsável pela realização das eventuais correcções que venham a ser propostas pelos revisores do artigo e aceites pelos Autores e, também, pela revisão das provas, que deve estar concluída até 5 dias úteis após a notificação.
- ☐ O suporte financeiro, assim como as organizações envolvidas, foram declarados no manuscrito.
- ☐ Os Autores declararam, em documento anexo a esta *checklist*, todos os conflitos de interesses que possam envolver este manuscrito.
- ☐ Sempre que esteja em causa um projecto de investigação, a aprovação da comissão de ética foi referida no texto do manuscrito.
- ☐ Autorização por escrito, assinada por todos os Autores, cedendo à *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* a propriedade dos artigos (enviar como documento anexo a esta *checklist*).
- ☐ As referências bibliográficas seguem a norma internacional e foi confirmada a sua correcção — informações no site http://www.icmje.org/index.html.

Nota: para informações complementares sobre as normas de publicação, consulte a página correspondente que figura em cada número da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* ou o site da SPDIMC- http://spdimc.org/.

Confirmo que todos os pontos desta checklist *foram por mim devidamente confirmados e aceito a responsabilidade pela correcção de todas as informações prestadas.*

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: ☐☐☐☐ / ☐☐ / ☐☐

(Este documento pode ser fotocopiado)