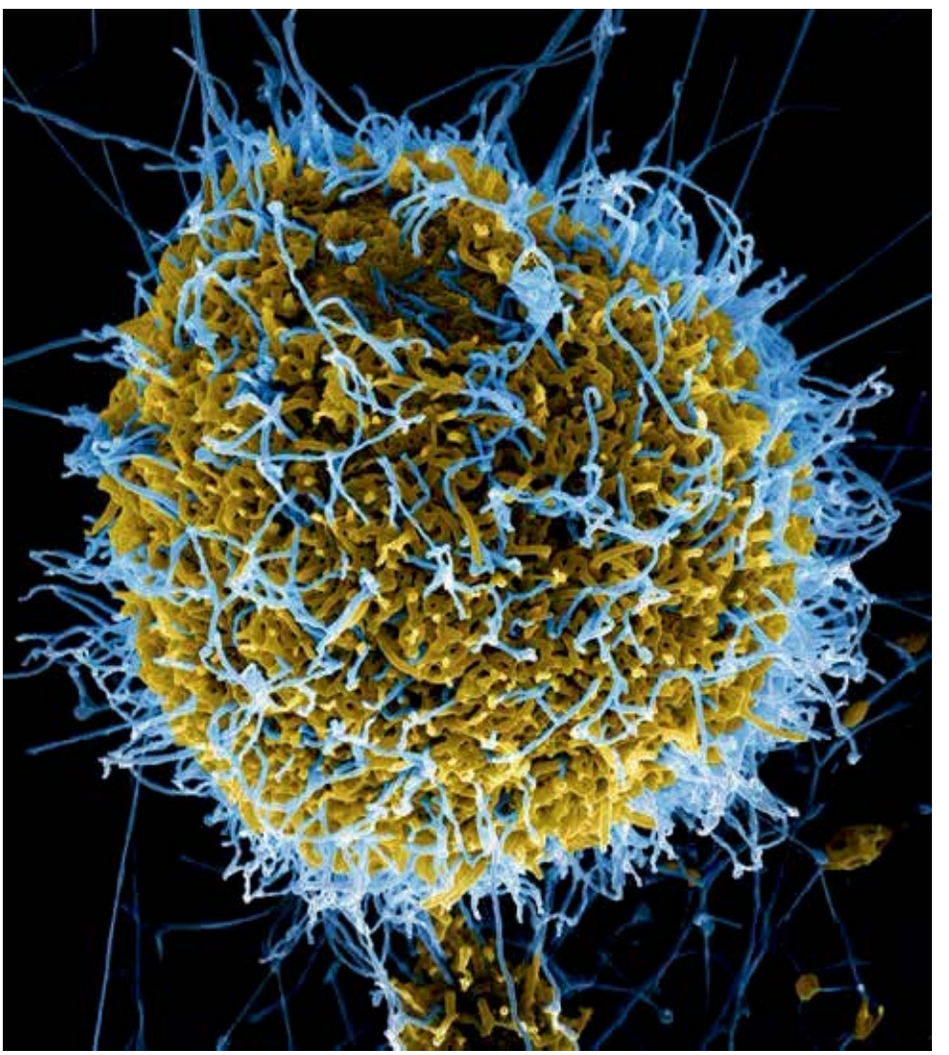
VOLUME 11
01/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Janeiro>Abril 2015
ISSN 0870-1571

Ébola – da ignorância ao medo ou a maior crise aguda de saúde pública nos últimos 50 anos

/007



/011 Complicações neurológicas pós-zona: caso clínico

/015 Tuberculose peritoneal – a propósito de um caso clínico

/021 Botulismo alimentar – o desafio do diagnóstico

/025 Mucormicose disseminada com envolvimento cerebral em doente com possível linfocitopenia tcd4+ idiopática e distúrbio do metabolismo do ferro

/032 Peritonite criptocócica após provável meningite tuberculosa num doente com hepatite C crónica

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

GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

Mais esperança e qualidade de vida, inovando na terapêutica

Na Gilead criamos e aplicamos conhecimentos biofarmacêuticos para desenvolver medicamentos inovadores focados em lacunas terapêuticas, nomeadamente no VIH/SIDA, Hepatites, Infeções Fúngicas Sistémicas, Doenças Respiratórias e Cardiovasculares.

Criando os padrões do futuro

Investigamos e desenvolvemos novos medicamentos ajustados às melhores expectativas e necessidades dos doentes, dos profissionais e dos sistemas de saúde.

Procuramos ampliar a eficácia terapêutica, melhorar os perfis de segurança, minimizar o aparecimento de resistências e desenvolver posologias mais cómodas para os doentes.

Em cada inovação terapêutica a Gilead pretende contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Em parceria com a comunidade

Em todas as atividades privilegiamos a responsabilidade social, desenvolvendo e apoiando projetos de investigação, programas educativos e fóruns de discussão centrados na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e nas políticas de saúde.

Porque acreditamos que os medicamentos que desenvolvemos devem estar ao alcance de todas as pessoas que deles necessitam, a Gilead criou um programa para facilitar o acesso aos seus medicamentos nos países em vias de desenvolvimento.



Gilead Sciences, Lda.
Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha
n.º 1 – 8.º A e B, 1050-094 Lisboa – Portugal
Tel.: 21 792 87 90 | Fax: 21 792 87 99
N.º de contribuinte: 503 604 704

Informação médica através de N.º Verde 800 207 489
departamento.medico@gilead.com

Os acontecimentos adversos deverão ser notificados e comunicados à Gilead Sciences, Lda. por telefone, fax ou para portugal.safety@gilead.com

000/PT/13-03/IN/1046

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 11, N.º 1, Janeiro > Abril de 2015 | 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
Ângela Andrade

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde – SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
-

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

/ Assinatura Anual
Portugal – 25 euros
Outros países – 45 euros
/ ISSN 0870-1571

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.º 8/99 de Junho de 1999.
Reservados todos os direitos, de acordo com a lei. Copyright SPDI.
Indexada na Fonte Académica, uma base de dados da EBSCO.
Indexada no Índex das Revista Médicas Portuguesas.

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof.ª Dra. M. Helena Ramos
Vice-Presidente - Prof. Doutor Henrique Lecour
Secretário - Prof. Doutor António Sarmento
Tesoureiro - Prof.ª Doutora Cidália Pina Vaz
Vogal - Dr. António Ludgero Vasconcelos

/ Assembleia-Geral
Presidente - Dra. Célia Oliveira
Vice-Presidente - Dra. Graça Ribeiro
Secretário - Dr. Nuno Marques

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof.ª Doutora Maria Teresa Marques
Vice-Presidente - Dra. Ana Cláudia Miranda
Vogal - Dra. Cristina Toscano

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ Director Honorário
Prof. Doutor Carvalho Araújo
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Prof. Catedrático Jubilado

/ Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ Conselho Científico
Prof. Doutor António Sarmento
Faculdade de Medicina da Universidade de Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof.ª Doutora Cidália Pina Vaz
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof.ª Doutora Emília Valadas
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Norte

Dr. Fernando Maltez
Centro Hospitalar Lisboa Central

Prof. Doutor Francisco Antunes
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Norte

Dr. Germano do Carmo
Centro Hospitalar Lisboa Norte

Prof.ª Dra. Helena Ramos
Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Prof. Doutor Henrique Lecour
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Prof. Catedrático Jubilado

Dr. Joaquim Oliveira
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Prof. Dr. Kamal Mansinho
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

Prof.ª Doutora Lurdes Santos
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

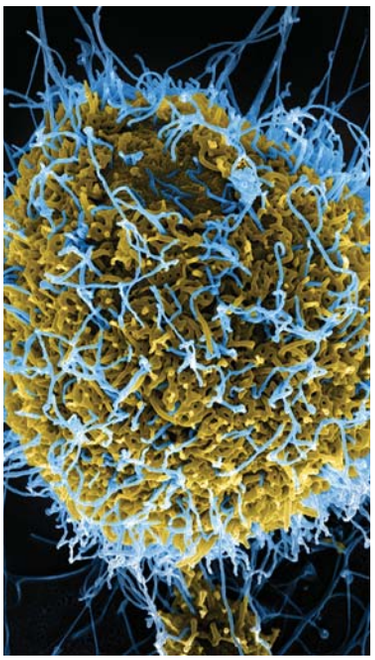
Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Faculdade de Medicina da Universidade do Minho; Centro Hospitalar do Porto

Prof.ª Doutora Teresa Marques
Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa; Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

/ 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)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
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 Proença (Lisboa)

/ Comissão de Honra Internacional
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)

01/RPDI
Janeiro > Abril de 2015 / Vol. 11 > N.º 1



EDITORIAL / *EDITORIAL*

005 Medicina do viajante em Portugal
criação da Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante
/ Prof. Jorge Atouguia

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

007 Ébola – da ignorância ao medo ou a maior crise aguda de saúde pública nos últimos 50 anos
/ F. Antunes

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

011 Complicações neurológicas pós-zona: caso clínico
/ A. C. Guerra / M. J. Aleixo / M. J. Aguas

015 Tuberculose peritoneal – a propósito de um caso clínico
/ A. Pinheiro / M.J. Sá / D. Silva / C. Branco / G. Santos / J. Pedrosa / A. Duarte

021 Botulismo alimentar – o desafio do diagnóstico
/ C. Pereira / S. Moura / P. Marques / C. Pinto / E. Pinelo / I. Matos / P. Vaz

025 Mucormicose disseminada com envolvimento cerebral em doente com possível linfocitopenia tcd4+ idiopática e distúrbio do metabolismo do ferro
/ A. Vale / P. Guimarães / D. Apolinário / A. Costa / R. Taipa / M. Melo Pires / F. Guimarães

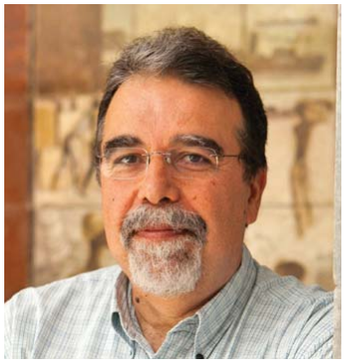
032 Peritonite criptocócica após provável meningite tuberculosa num doente com hepatite C crónica
/ S. Rocha / E. Ferreira / J. E. Serra / J. Saraiva da Cunha

036 Agenda / *Notebook*

037 Fórum

038 *Checklist*

EDITORIAL / *EDITORIAL*



Medicina do viajante em Portugal criação da Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante

/ Prof. Jorge Atouguia
Presidente da Direção da Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante
email: j.atouguia@gmail.com

A Medicina do Viajante Portuguesa nasce, provavelmente, com os nossos exploradores de África. Serpa Pinto, Hermenegildo Capelo e Roberto Ivens sabiam da necessidade da utilização de roupas e proteções físicas contra as picadas de insetos, e tinham, na sua farmácia do viajante, os comprimidos de quinino, para tratamento da malária. No princípio do século XX, a medicina do viajante acompanha a medicina tropical nas medidas de identificação e controlo de novas doenças – febre amarela, cólera, doença do sono, malária, filarioses, schistosomoses. O controlo destas doenças protegia não só os naturais daquelas regiões, mas também os viajantes da altura – os colonos. O aparecimento de vacinas para algumas doenças tropicais favoreceu o aparecimento de uma medicina mais preventiva, que preconizava a utilização das vacinas contra a febre amarela e cólera, e sessões de aconselhamento, que incluíam a profilaxia da malária (com quinino, depois pirimetamina, finalmente cloroquina) a todos os viajantes – colonos, e, mais tarde, militares – que se deslocavam para as então províncias ultramarinas portuguesas. Essa foi a prática até finais dos anos 70, centralizada no Instituto de Higiene e Medicina Tropical, em Lisboa. A medicina do viajante era, na altura, parte integrante da medicina tropical.

A partir da década de 90 do século passado, com a globalização, as grandes mudanças de estilos de vida associadas ao turismo, viagens de avião, e aumento do número de viagens, surgiu a diferenciação e melhor caraterização do que seria a medicina do viajante. Os Centros de Vacinação Internacional funcionaram como polos de atração para consultas do viajante, primeiro públicas, associadas a Serviços Hospitalares e Centros de Saúde (Lisboa, Coimbra, Porto, e, gradualmente, outros locais do País) depois, privadas ou público/privadas, em diferentes instituições, umas de saúde, outras académicas. Mais recentemente, a medicina do viajante é também efetuada em consultas ligadas à medicina do trabalho e à medicina geral e familiar. Todo este movimento e crescimento de consultas é o reflexo do crescimento do número de viagens e de viajantes, sobretudo para áreas de maior risco para a saúde, e provocou, por parte das estruturas de saúde, académicas, e privadas, uma resposta imediatista e, por vezes, oportunista, não estruturada, com o aparecimento de um grande número de profissionais, nem sempre qualificados, a fazerem consulta do viajante, sem qualquer apoio técnico-científico ou regulamentação.

Nenhuma área da medicina necessita de maior atualização que a medicina do viajante. O profissional que se responsabiliza pela saúde do indivíduo saudável que o procura na consulta tem que estar informado 24/24 horas sobre os riscos que esse viajante pode encontrar nos seus locais de destino, durante o tempo da estada. A informação e partilha de informação entre os pares é fundamental em qualquer área científica, e ainda mais na medicina do viajante. E, em Portugal, o conhecimento

atualizado em saúde do viajante está, sobretudo, com os grupos de especialistas mais ativos, e raras vezes é partilhado. No nosso País, a educação e atualização dos profissionais está baseada em cursos de formação anuais - IHMT, o mais antigo curso de medicina do viajante, e, nos últimos anos, Hospital de S. João – Faculdade de Medicina do Porto -, ou cursos eventuais, organizados em diferentes regiões do País pelas entidades que supervisionam as vacinações e consultas. Em 2002 e 2003 fizeram-se duas reuniões de consenso sobre vacinas e malária, juntando representantes dos principais grupos nacionais a praticar medicina do viajante. Para além da publicação das conclusões da reunião de consenso sobre vacinas na *Revista Portuguesa de Doenças Infeciosas*, não houve continuidade neste tipo de realizações. Esporadicamente, fala-se de medicina do viajante em Congressos e Workshops das áreas da medicina tropical, infeciologia e da saúde pública, sobretudo quando existem situações epidemiológicas globais que preocupem a classe médica e a população. Sem conhecimento não existe boa prática; sem boa prática não existe reconhecimento da necessidade da consulta e da sua qualidade. Sem qualidade não existe credibilização. A medicina do viajante em Portugal está descredibilizada.

A criação da Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante

Já na segunda reunião de consenso sobre malária, em 2003, os profissionais de saúde presentes tinham discutido a possibilidade de constituição de uma Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante, como forma de aproximar e apoiar os técnicos que efetuam esta consulta, e regularizar as suas boas práticas. No entanto, só no final de 2014 se conseguiu reunir representantes das consultas com mais experiência e movimento em termos nacionais ou regionais, para discussão das formas de melhorar a prática da medicina do viajante. Nessa reunião foi então decidida a criação da Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante (SPMV).

A Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante (SPMV) pretende ser a estrutura capaz de centralizar e alojar uma rede de troca de informação e de experiências entre os profissionais envolvidos na saúde de quem viaja, definindo critérios de boa prática científica e clínica. O seu objetivo maior é, em conjunto com outras entidades estatais ou de classe, contribuir para minimizar o maior problema da medicina do viajante em Portugal: a regulamentação da sua prática, isto é, quem tem qualificações (e qualidade) para fazer consultas de medicina do viajante nas suas diferentes vertentes: pré-viagem, trans-viagem e pós-viagem.

As áreas de intervenção da SPMV incluem a promoção de atividades de formação para profissionais de saúde, fomentar a investigação e a divulgação de conhecimentos, estabelecer parcerias e contactos científicos com entidades médicas ou académicas, públicas ou privadas, e com associações congéneres, nacionais ou internacionais, promover reuniões científicas e de consenso em medicina do viajante, e criar programas específicos de certificação que podem ter como objeto profissionais, consultas ou centros de atendimento.

A Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante pretende, através da prossecução dos seus objetivos, contribuir para a melhoria e garantia de qualidade da medicina do viajante praticada em Portugal, quer antes da partida, com as boas práticas clínicas no aconselhamento, quer durante a estada, acompanhando e dando apoio clínico à distância, quer após o regresso, no correto diagnóstico e tratamento do viajante doente.

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Ébola – da ignorância ao medo ou a maior crise aguda de saúde pública nos últimos 50 anos

Ebola – from ignorance to fear or the worst acute public health crises in 50 years

/ F. Antunes
Instituto de Saúde Ambiental
Faculdade de Medicina de Lisboa

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Francisco Antunes
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa
email: fantunes@medicina.ulisboa.pt

Artigo recebido em
17/02/2015
Artigo aceite para publicação em
11/03/2015

/ Resumo

Introdução: Um ano depois do início, a epidemia por vírus Ébola (VEBO), na África Ocidental, não está controlada. A epidemia teve início em Dezembro de 2013, na Guiné-Conacri e propagou-se geograficamente à Serra Leoa e à Libéria.
A doença por vírus Ébola (DVE) é conhecida desde 1967, sendo as primeiras epidemias reconhecidas, a partir de 1976, no Sudão e no Zaire. São conhecidas cinco estirpes de VEBO (Sudan, Zaire, Tai Forest, Bundibuyo e Reston), sendo a Sudan e a Zaire as principais responsáveis pelos surtos epidémicos na África Equatorial. DVE é uma zoonose clássica, com potenciais reservatórios em morcegos, sendo os macacos e o homem hospedeiros definitivos.
No homem, cuja transmissão se processa através do contacto com doentes ou com cadáveres, após 2-21 dias de período de incubação, o quadro clínico caracteriza-se, principalmente, por febre, vómitos e diarreia grave, rondando a mortalidade 50-80%. VEBO tem tropismo celular alargado, que, pela libertação de citocinas e outros medidores celulares pró-inflamatórios, pode levar à falência multiorgânica. A sobrevida parece depender dos cuidados de saúde prestados, incluindo os de suporte de vida, dado não se dispor de terapêutica antivírica, comprovadamente eficaz. O diagnóstico deve ser suspeitado num doente com febre, que tenha estado em região endémica, devendo ser confirmado por uma técnica de PCR ou pela pesquisa de anticorpos por um método ELISA. Não existe vacina disponível, pelo que a prevenção passa pelo isolamento dos doentes, pela utilização de material protector individual e, em África, pela modificação dos cuidados prestados aos doentes e das práticas tradicionais dos funerais.

Palavras-chave: Ébola, África Ocidental, Epidemia

/ Abstract

One year since the begin of Ebola virus disease (EVD) outbreak in West Africa, the worst Ebola epidemic in history is ongoing. The epidemic began in Guinea during December 2013 and expanded to Sierra Leone and Liberia. The first cases of EVD, previously designated Ebola haemorrhagic fever were reported in 1967. Similar cases of haemorrhagic fever were described in 1976 from outbreaks in Sudan and Zaire. Five distinct species of Ebola virus were described (Sudan, Zaire, Tai Forest, Bundibuyo and Reston), and EVD remains a plague for the population of equatorial Africa. Almost all human cases are due to Sudan and Zaire Ebola virus. EVD is thought to be a classic zoonosis with persistence of the Ebola virus in a reservoir species, generally bats. Apes and man are regarded as end hosts. Human-to-human transmission leads to outbreaks, and EVD is spread mainly through the contact of body fluids of patients and cadavers. EVD follows an incubation period of 2-21 days and is characterized by fever, vomiting and severe diarrhea, having case-fatality rates of 50-80%. Ebola virus has a broad cell tropism with release of cytokines and other proinflamatory cellular mediators, leading to multiorgan failure. There is currently no licensed prophylaxis or treatment for EVD; therefore, treatment is merely supportive. The diagnostic of EVD is suspected in a patient with fever, and other main clinical manifestations of EVD, who have risk exposure to the Ebola virus inside or outside the geographic areas of EVD. Laboratory diagnosis is achieved primary by detection of viral particles, or particle components (PCR and antigen detection ELISA) and secondary by measurement of host-specific immune response to infection (a IgM or rising IgG titre constitutes a presumptive diagnosis). Case management is based on isolation of patients and strict barrier nursing procedures. In Africa, traditional funerals and caretaking methods contribute to the spread of the virus and potentiate outbreaks, and should be handled according to avoid the risk to Ebola virus exposure.

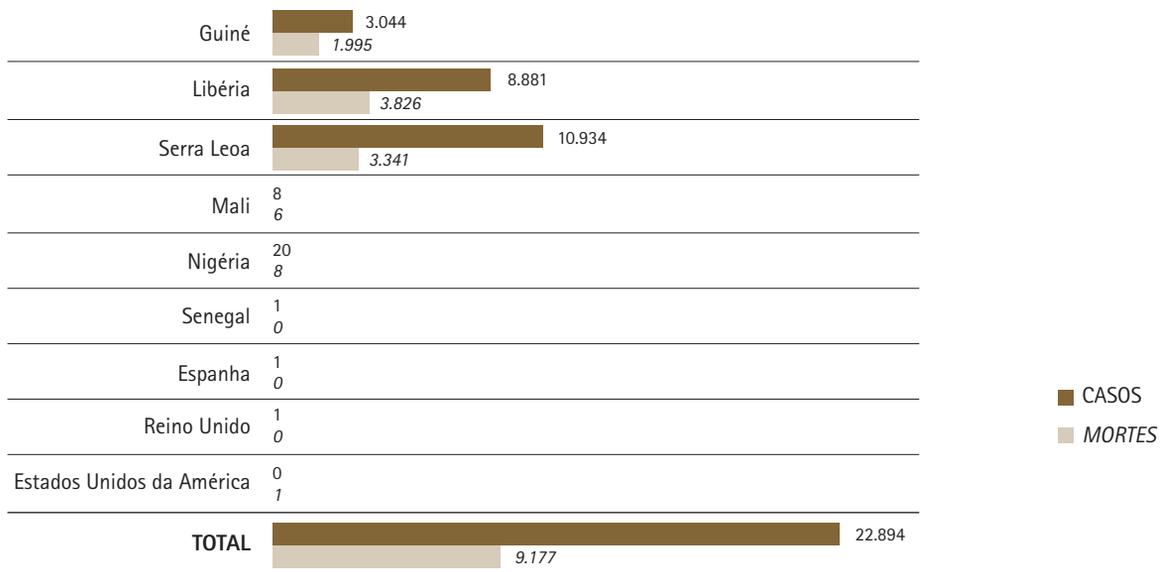
Key-words: *Ebola, West Africa, Epidemic*

Um ano depois do início na Guiné-Conacri, um dos países da África Ocidental mais afectado pela doença de vírus Ébola (DVE), a epidemia não está, ainda, controlada (quadro 1).[1,2]

/ Origem

Os primeiros casos foram diagnosticados em 1967, na Alemanha e na ex-Jugoslávia, da responsabilidade de acidentes relacionados com a manipulação de macacos, sendo, posteriormente, identificados, a partir de 1976, casos similares de febre hemorrágica, semelhantes aos causados por vírus de Marburg, no sul do Sudão e no norte do Zaire, actualmente denominada República Democrática do Congo (RDC). A designação de vírus Ébola (VEBO) está associada a um pequeno rio da RDC e as espécies foram designadas de Sudan e Zaire. Em 1994, foi identificada a 3.ª estirpe de VEBO, designada de Tai Forest, isolada a partir de um etnologista, que realizara a necropsia de um chimpanzé, numa reserva da Costa do Marfim. Mais tarde, foi identificada uma nova espécie, no Uganda, designada por Bundibuyo VEBO. Em 1989, foi isolada de macacos *Cynomolgus*, importados das Filipinas, em quarentena em Reston, nos Estados Unidos da América, uma nova espécie, designada Reston. A partir de 2000, vários surtos epidémicos, de DVE, foram registados, na África Equatorial, causados, principalmente, pelas espécies Sudan e Zaire, com taxas de mortalidade de 50-80%. Em Março de 2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS) notificou um surto de

QUADRO I - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - A SITUAÇÃO DE EPIDEMIA POR ÉBOLA, EM 08/02/2015
http://apps.who.int/ebola/en/ebola-situation-report/situation-reports/ebola-situation-report-11-february-2015



uma doença transmissível, localizado na Guiné-Conacri, caracterizada por febre, diarreia grave, vómitos e uma taxa elevada de mortalidade, tendo como causa Zaire VEBO, que se estendeu, posteriormente, aos países vizinhos – Serra Leoa e Libéria.[3-6] No entretanto, a epidemia parece ter começado em Dezembro de 2013, na Guiné-Conacri, em regiões fronteiriças com a Serra Leoa e a Libéria, tendo havido uma disseminação geográfica muita rápida, atingindo as capitais densamente povoadas dos três países, tendo sido notificada à OMS, três meses depois e esta, apenas, em Agosto desse ano (oito meses depois do início da epidemia) considerou "emergência em saúde pública de importância internacional".

/ Ecologia

DVE é uma zoonose clássica, com potenciais reservatórios em morcegos e, talvez, também, em roedores. Os macacos, o homem e, eventualmente, outros mamíferos são tidos, apenas, como hospedeiros definitivos.[2]

/ Clínica

A DVE tem, em regra, início súbito, a seguir a um período de incubação de 2-21 dias, caracterizando-se, principalmente, por febre, vómitos e diarreia. As hemorragias são pouco frequentes, pelo que a designação inicial de febre hemorrágica por VEBO foi alterada para DVE. A mortalidade rondou 70%, nos primeiros nove meses desta epidemia na África Ocidental.[4]

/ Patogénese

A maioria das infecções no homem ocorre por contacto directo com doentes infectados (a transmissão só se processa a partir do início dos sintomas) ou com cadáveres. A transmissão pode verificar-se, também, no laboratório, por exposição a picada de agulha contaminada ou ao sangue. VEBO tem tropismo celular alargado (monocitos, macrófagos, células dendríticas, células do endotélio vascular, hepatocitos, células do córtex das supra-renais), envolvendo mecanismos de morte celular, incluindo a apoptose dos linfócitos, com linfopenia e imunodepressão, necrose hepatocelular, com alterações da coagulação, disfunção das supra-renais, com hipotensão, hipovolémia e choque. A libertação de citocinas, quimiocinas e outros mediadores pró-inflamatórios pode levar a esta falência multiorgânica, semelhando o choque séptico.[2]

/ Diagnóstico

DVE deve ser suspeitada num doente com febre, que tenha estadia em região endémica. No entretanto, em África, as doenças febris agudas têm múltiplas causas, sendo o diagnóstico diferencial, principalmente, com a malária e a febre tifóide. O diagnóstico laboratorial fundamenta-se na identificação de anticorpos específicos para VEBO e na detecção de partículas víricas ou dos seus componentes. Para a diagnóstico da infecção aguda pode utilizar-se uma técnica ELISA ou de PCR (o antigénio vírico e o ácido nucleico podem ser detectados três a 17 dias depois do

início dos sintomas). As técnicas de identificação de anticorpos, por ELISA, de IgM (aparecem dois dias depois do início da doença e desaparecem 30-168 depois) ou de IgG (surgem seis-18 dias depois do início das manifestações clínicas, podendo persistir durante anos). Neste caso, a presença de IgM ou a subida do título das IgGs são forte presunção de DVE.

/ Prevenção e tratamento

O isolamento dos doentes e a utilização de equipamento individual protector, para os técnicos de saúde, bem como o uso de material esterilizado, para a administração de injectáveis, são medidas que podem contribuir para interromper a transmissão nosocomial em hospitais em África. Dado que, em zonas rurais, em África, os funerais tradicionais e os cuidados prestados aos doentes contribuem para a disseminação da infecção, é necessário adoptar práticas que impeçam o contacto dos infectados e de material contaminado com a população susceptível. Para o tratamento, de momento, só estão disponíveis meios de suporte de vida, incluindo o isolamento dos doentes, antipiréticos, restabelecimento do equilíbrio hidroelectrolítico, alimentação adequada e, se necessário, antimaláricos e antibióticos. Quando disponível, os doentes devem ser internados em unidades de isolamento, com acesso a cuidados intensivos, para tratamento do choque, edema cerebral, insuficiência renal, coagulopatia e infecções bacterianas secundárias.[7,8] Não está disponível nenhum tratamento, comprovadamente, eficaz e seguro para a DVE, para além dos cuidados de suporte de vida, que podem melhorar a sobrevida dos doentes.[9] No entretanto, vários fármacos, com potencial efeito anti-VEBO, estão em investigação acelerada.[9] Não existe vacina utilizavel, estando duas canditadas em fase 1 de investigação, esperando-se, se seguras e eficazes, que estejam validadas nos tempos mais próximos.[10]

/ Bibliografia

WHO Ebola situation report. http://apps.who.int/ebola/en/ebola-situation-report/situation-reports/ebola-situation-report-11-february-2015

Drazen JM, Campion EW, Rubin EJ, et al. Ebola in West Africa at one year - from ignorance to fear to roadblocks. N Engl J Med 2015; 372: 563-4

Feldman H, Geisbert TW. Ebola hemorragic fever. Lancet 2011; 377: 849-62

Feldman H. Ebola – a growing threat? N Engl J Med 2014; 371: 1375-8

WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa – the first 9 months of the epidemic and forward projections. N Engl J Med 2014; 371: 1481-95

Balize S, Pannetier D, Oetereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. N Engl J Med 2014; 371: 1418-25

Kreuels B, Wichman D, Emmerich P, et al. A case of severe Ebola virus infection complicated by Gram – negative septicemia. N Engl J Med 2014; 371: 2394-401

Rubin EJ, Baden LR. Out of Africa – caring for patients with Ebola. N Engl J Med 2014; 371: 2430-2

Cox E, Borio L, Temple R. Evaluating Ebola therapies – the case for RCTs. N Engl J Med 2014; 371: 2350-1

Kanapathipillai R, Restrepo AMH, Fast P, et al. Ebola vacine – an urgent international priority. N Engl J Med 2014; 371: 2249-51

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Complicações neurológicas pós-zona: caso clínico

Neurologic complications of Herpes zoster: case report

/ A. C. Guerra[1] / M. J. Aleixo[2] / M. J. Aguas[2]

[1]Interna Complementar, Serviço de Infecciologia;
[2]Assistente Hospitalar Graduada, Serviço de Infecciologia.

Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal
Rua dos Diamantes, n.º 146, 1.º direito, 2785-817 São Domingos de Rana;
anacatguerra@gmail.com

Correspondência:
Ana Catarina Guerra
Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta
Rua Torrado da Silva, 2801-951 Almada
Telefone: 212727163
e-mail: anacatguerra@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
04/09/2014
Artigo aceite para publicação em
21/01/2015

/ Resumo

As complicações neurológicas da zona são raras, mas potencialmente graves. Podem desenvolver-se na forma de encefalite, mielite, neuropatia periférica, ventriculite, arterite de pequenos ou grandes vasos que resultam em fenómenos vasculares.
Descreve-se o caso de uma mulher de 78 anos, previamente medicada com valaciclovir por zona do membro superior direito (MSD), que recorreu ao serviço de urgência por cefaleia occipital, alterações visuais e desequilíbrio na marcha. Na observação salientava-se estado confusional, diplopia e disartria; 3 dias depois verificou-se parésia grau 2 do MSD e agravamento da dor neuropática no MSD. A RMN-CE excluiu lesões estruturais agudas. A análise citoquímica do líquor revelou 250 células/μL (99% mononucleares), hiperproteinorráquia e normoglicorráquia, sugerindo a hipótese de meningoencefalite vírica. Instituiu-se aciclovir endovenoso após identificação do ADN do vírus no líquor. A parésia do MSD foi interpretada como neuropatia periférica, tendo melhorado com cuidados de reabilitação motora e otimização da terapêutica analgésica. Segundo a literatura, os antivíricos atenuam a intensidade e duração dos sintomas na fase aguda e previnem a nevralgia pós-herpética. A vacina contra a zona reduz a incidência da doença e complicações associadas, recomendando-se acima dos 50 anos.

Palavras-chave: encefalite, neuropatia, vírus varicella zoster, zona.

/ Abstract

Neurologic complications of herpes zoster are rare but potentially serious and permanent. It may present as encephalitis, peripheral neuropathy, myelitis, ventriculitis, arteritis of small or large vessels which result in vascular phenomena. Case report of a 78 years old woman observed at the emergency department for severe occipital headache, diplopia, dysarthria and imbalance. She was previously treated with valacyclovir for herpes zoster in the right upper limb. The physical examination showed confusion, binocular diplopia and dysarthria; 3 days after, hemiparesis of the right upper limb was found. MRI excluded acute structural lesions. The cytochemical analysis of CSF revealed 250cells/μL (99% lymphocytes), high level of protein and normal glucose, suggesting viral meningoencephalitis.

Intravenous treatment with acyclovir was empirically instituted and PCR of CSF was positive for DNA of varicella zoster virus. A peripheral neuropathy of right upper limb was considered. Patient recovered after five months of motor rehabilitation and pain control.

Antiviral therapy decreases the intensity and duration of symptoms in the acute phase of disease and prevents postherpetic neuralgia. The herpes zoster vaccine reduces the occurrence of disease and complications and should be considered for people above 50 years.

Keywords: *encephalitis, neuropathy, varicella zoster virus, shingles.*

/ Introdução

A infeção por vírus varicella zoster (VVZ) manifesta-se, inicialmente, na forma de varicela e, quando reativa, sob a forma de zona. A varicela caracteriza-se por um exantema vesiculo-papular e ocorre mais frequentemente na infância. A zona manifesta-se por exantema vesicular localizado entre 1 a 3 dermátomos contíguos e resulta da reativação do vírus que fica latente nos gânglios dos nervos sensoriais, após um contacto primário. A incidência e as complicações da zona aumentam com a idade, ocorrendo em cerca de 68% dos casos acima dos 50 anos[1].

A nevralgia pós-herpética é a complicação mais frequente, com uma prevalência global de cerca de 7,9%, podendo atingir 25 a 50% dos indivíduos com mais de 50 anos[2]. As complicações neurológicas são raras, mas graves, podendo evoluir com sequelas a longo-prazo[3]. Apresentam-se na forma de encefalite, ventriculite, meningite, arterite de grandes e pequenos vasos, mielite, neuropatia periférica ou dos pares cranianos[3,4]. A encefalite é a complicação mais grave da infeção por VVZ. O quadro clínico é inespecífico e caracteriza-se por alteração do estado mental, défices motores ou sensitivos, alterações de comportamento, distúrbios de linguagem ou de movimento[3]. O diagnóstico é feito, na maioria dos casos, por técnicas de biologia molecular (deteção de ácido desoxirribonucleico (ADN) no líquido cefalorraquidiano (LCR)) ou por testes serológicos (em sangue e/ou LCR)[4,5]. Os exames de imagem, particularmente a ressonância magnética (RMN), são fundamentais para o diagnóstico diferencial com fenómenos vasculares isquémicos ou hemorrágicos. Nas situações de vasculopatia associada a infeção por VVZ, as lesões mais frequentes ocorrem a nível da junção da substância branca e substância cinzenta[6]. A neuropatia periférica resulta da inflamação e hipervascularização subsequentes à migração do vírus através da raiz anterior e manifesta-se por défice motor e atrofia no miótomo correspondente ao dermátomo atingido[7]. Pode ser confirmada por eletromiografia ou RMN da coluna vertebral. O prognóstico geralmente é favorável, com recuperação funcional completa em cerca de 75% dos casos[7].

O tratamento baseia-se no controlo da dor e na inibição da replicação viral[2]. O tratamento antivírico está recomendado nos casos de imunodepressão, idade superior a 50 anos, dor moderada a grave, exantema grave, envolvimento da face ou ocular, bem como quando surgem outras complicações. A associação de corticóides é controversa em casos não complicados. Contudo parece ter benefício no controlo de dor, melhoria funcional nas atividades diárias, aceleração da cicatrização das lesões cutâneas[8].

/ Caso clínico

Mulher de 78 anos, autónoma para as atividades da vida diária, recorreu ao serviço de urgência por dor intensa no membro superior direito (MSD) constante, tipo moinha, que persistiu após 7 dias de terapêutica anti-inflamatória. Observava-se um conglomerado de vesículas ao longo da região cervical e braço direitos (dermátomos C3-C6), algumas crostas, sem exsudados ou sinais inflamatórios locais. Foi admitida a hipótese de zona, tendo tido alta medicada com valaciclovir (1000mg de 8/8h durante 7 dias) e terapêutica analgésica. No dia seguinte recorreu ao serviço de urgência por cefaleia, confusão mental, diplopia, disartria e desequilíbrio na marcha.

Tinha antecedentes médicos de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, doença coronária, estenose aórtica grave e insuficiência cardíaca. Negava episódios prévios de zona.

No exame objetivo estava apirética e hemodinamicamente estável. Salientava-se a confusão mental, discreta dismetria na prova dedo nariz à direita, disartria e diplopia binocular; não foi testada a marcha por falta de colaboração da doente; não havia sinais de irritação meníngea ou alteração da força ou

sensibilidade nos quatro membros. As lesões cutâneas da região cervical e MSD mantinham as mesmas características. A tomografia computadorizada crânio-encefália (TC-CE) mostrou uma lesão hipodensa na região frontal. Na punção lombar obteve-se uma amostra de líquido cefalorraquidiano (LCR) límpido e incolor, com pressão de abertura normal, cuja análise citoquímica revelou 250 células/campo, com 99% de células mononucleadas, normoglicorráquia (117mg/dL; glicemia de 144mg/dL) e hiperproteinorráquica (268mg/dL). Foi colocada a hipótese de diagnóstico de meningoencefalite vírica, sendo iniciado tratamento empírico com aciclovir 10mg/Kg de 8/8h, por via endovenosa. O diagnóstico foi confirmado por deteção de ADN de VVZ no LCR. O rastreio de infeção por VIH foi negativo.

Ao 3.º dia de tratamento a doente mantinha períodos de confusão mental, constatando-se diminuição da força muscular (até grau 2) de novo e agravamento da dor no MSD; verificou-se ainda uma progressiva melhoria dos episódios de diplopia binocular e disartria e cicatrização das lesões cutâneas. Foi solicitada colaboração da Unidade de Dor que otimizou a terapêutica analgésica com tramadol (50mg de 8/8h), amitriptilina (10mg/dia), paracetamol (1g de 8/8h) e gabapentina (100mg de 12/12h). Pelos défices neurológicos focais e para esclarecimento do resultado da TC-CE foi pedida uma ressonância magnética crânio-encefálica (RMN-CE) que revelou lesões compatíveis com leucoencefalopatia crónica microangiopática com múltiplos focos fronto-parietais bilaterais, excluindo-se processo isquémico agudo.

Cumpriu 21 dias de tratamento com aciclovir com boa tolerância e iniciou reabilitação motora. Teve alta orientada para as Consultas de Dor e Medicina Física e Reabilitação. Cerca de 5 meses depois da alta, mantinha seguimento por estas especialidades, verificando-se recuperação da força muscular no MSD até grau 4+ e resolução do quadro confusional, diplopia e disartria.

/ Discussão

Apresenta-se um caso clínico de meningoencefalite e neuropatia motora numa doente idosa com zona a nível dos dermátomos cervicais e MSD. Além da diminuição da imunidade celular própria da idade, pensa-se que o envolvimento de dermátomos cervicais ou cranianos é um dos fatores predisponentes ao desenvolvimento de quadros neurológicos como o que é descrito. Outros fatores são a ocorrência de dois ou mais episódios de zona, infeção disseminada, diagnóstico tardio e atraso na instituição da terapêutica[7,9]. A imunossupressão associada a linfócitos-T observada nos idosos, doentes com infeção por VIH, leucemias ou linfomas, expostos a fármacos imunossupressores parecem relacionar-se com formas complicadas de infeção por VVZ[8]. Não está documentado um aumento da prevalência ou da gravidade do quadro em diabéticos.

O aciclovir, famciclovir e valaciclovir são análogos dos nucleosídeos que inibem a replicação de vírus herpes humano, incluindo VVZ. Estes fármacos reduzem a produção viral, aceleram a cicatrização das lesões cutâneas, diminuem a intensidade e duração da dor aguda e limitam o risco de progressão para nevralgia pós-herpética, devendo ser iniciados nas primeiras 72h após início dos sintomas[1].

Não há estudos randomizados que estabeleçam o melhor tratamento da encefalite por VVZ, mas está recomendada a utilização de aciclovir na dose de 10-15mg/kg de 8/8h, por via endovenosa, na fase aguda ou subaguda[5,11] (evidência de nível IV, segundo recomendações europeias,[4] ou nível BIII, segundo recomendações americanas[12]). Nas situações mais graves com edema cerebral progressivo, parece haver benefício na utilização de esquemas curtos de corticóides (3 a 5 dias), com dexametasona ou bólus de metilprednisolona.[4] A duração do tratamento recomendada é 10-14 dias. Neste caso, atendendo à persistência dos sintomas, optou-se por prolongar a terapêutica antiviral até aos 21 dias, à semelhança do recomendado em casos de encefalite por vírus Herpes simplex ou Citomegalovírus[10].

A doente manteve o estado confusional até cerca de 5 meses após a conclusão do tratamento, assim como a limitação funcional e dor no MSD. Apesar da lesão hipodensa na TC-CE, a RM-CE sugeriu alterações vasculares crónicas, afastando a hipótese de evento cerebrovascular agudo. Admitiu-se assim a possibilidade de neuropatia motora periférica traduzida na hemiparesia grau 2 do MSD. Não foi realizado estudo eletrofisiológico para comprovar esta hipótese de diagnóstico. Por outro lado, a reversibilidade do quadro neurológico não sugeria lesão estrutural, pelo que não foram repetidos exames de imagem. A doente melhorou progressivamente após 5 meses de reabilitação motora e controlo da dor, recuperando força muscular até grau 4+, tal como acontece com a maioria dos casos descritos na literatura[7].

Os estudos sobre o prognóstico das complicações neurológicas da infeção por VVZ são escassos e descrevem séries muito reduzidas de doentes. Algumas das sequelas reportadas foram alterações neuropsicológicas, dificuldades de linguagem, parésias motoras, epilepsia e morte[10]. A presunção diagnóstica e a instituição precoce de tratamento são fundamentais para reduzir a mortalidade e morbilidade da encefalite por VVZ[13].

Em 2006 foi aprovada nos Estados Unidos da Améria uma vacina viva atenuada contra a zona. Contém a mesma estirpe de vírus das vacinas contra a varicela, não sendo contudo substituível por esta. Está em utilização no Canadá desde 2009 e foi incluída no programa nacional de vacinação do Reino Unido em 2013. Os efeitos adversos mais frequentes são ligeiros e consistem em sinais inflamatórios no local da aplicação; os efeitos sistémicos são raros, maioritariamente cefaleias e febre. Num estudo randomizado e controlado que incluiu cerca de 38000 adultos saudáveis com mais de 60 anos, a vacina reduziu a incidência de zona em 51%, complicações pós-zona em 61% e o risco de nevralgia pós-herpética em 66%. A vacina revelou-se particularmente eficaz na faixa etária entre 60 e 69 anos, conferindo proteção, em média, durante 4 anos.[1,14] Foi, recentemente, comercializada em Portugal.

/ Conclusão

Este caso clínico pretende salientar as complicações neurológicas da zona, particularmente em indivíduos idosos. O espectro clínico é variado; a presunção do diagnóstico e a instituição precoce do tratamento antiviral melhoram o prognóstico da zona e suas complicações.

Tendo em conta os resultados de eficácia e segurança da vacina contra a zona, deve ser ponderada na faixa etária acima dos 50 anos, independentemente dos antecedentes de varicela ou da serologia positiva para VVZ.

/ Bibliografia

1 Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. Mayo Clin Proc 2009; 84(3): 274-80.

2 Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 1): S1-S26.

3 Braun-Falco M, Hoffmann M. Herpes zoster with progression to acute varicella zoster virus-meningoencephalitis. Int J Dermatol 2009; 48(8):834-9.

4 Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurol 2010; 17: 999-1009.

5 Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition, 2010. Chapter 137 – Varicella zoster Virus: 1963-69.

6 Nagel MA, Gilden D. Varicella Zoster Complications. Curr Treat Options Neurol 2013; 15(4): 439-53

7 Elliott KJ. Other neurological complications of herpes zoster and their management. Ann Neurol 1994; 35 Suppl: S57-S61.

8 Azevedo, MJ, Castro A, Ruvina MI. Polirradiculite por Herpes zoster, uma invulgar causa de monoparésia. Rev Port Ortop Traum 2012; 20(1): 87-92.

9 Gilden DH, Murray RS, Wellish M, Kleinschmidt-DeMasters BK, Vafai A. Chronic progressive varicella-zoster virus encephalitis in an AIDS patient. Neurology 1988; 38 (7):1150-3.

10 Cohen, JI. Clinical Practice: Herpes zoster. N Eng J Med 2013; 369 (3); 255-63.

11 Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition, 2010. Chapter 87 – Encephalitis: 1253-54.

12 Bacerra J, Sieber R, Martinetti G, Costa S, Meylan P, Bernasconi E. Infection of the central nervous system caused by varicella zoster virus reactivation: a retrospective case series study. Int J Infect Dis. 2013;17(7):e529-34.

13 Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sevjar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008:47 (3); 303-27.

14 Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. Vaccines for the elderly. Clin Microb Infect 2012; 18 (Suppl 5):100-8.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Tuberculose peritoneal – a propósito de um caso clínico

Peritoneal tuberculosis – a clinical case report

/ A. Pinheiro[1] / M.J. Sá[2] / D. Silva[1]
/ C. Branco[3] / G. Santos[3] / J. Pedrosa[1]
/ A. Duarte[1]

[1]Serviço de Medicina I, Unidade de Famalicão, Centro Hospitalar Médio Ave
[2]USF Lidador
[3] Serviço de Cirurgia Geral, Unidade de Famalicão, Centro Hospitalar Médio Ave

Correspondência:
Alice Pinheiro
Rua Cupertino de Miranda s/n
Apartado 31
4761-917 Vila Nova de Famalicão
Telemóvel: +351 915304829
e-mail: alicefpinheiro@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
6/11/2014
Artigo aceite para publicação em
24/11/2014

/ Resumo

A tuberculose peritoneal é uma forma rara de infeção extrapulmonar causada pelo bacilo Mycobacterium tuberculosis. Os sintomas são inespecíficos, evoluem de forma insidiosa e mimetizam outras doenças abdominais, o que torna o diagnóstico difícil.

Os autores apresentam o caso de um homem de 36 anos, raça negra, natural dos Camarões, residente em Portugal há 14 anos e com viagem recente ao país de origem.

Recorreu ao Serviço de Urgência por febre, dor abdominal e náuseas. Ao exame objetivo apresentava-se febril com abdómen distendido e analiticamente com elevação de parâmetros inflamatórios. A ecografia abdominal confirmou ascite. A paracentese diagnóstica revelou um líquido ascítico com gradiente da albumina sero-ascítico <1.1 g/dl e adenosina desaminase de 58 U/L, microbiologia e citologia para células neoplásicas negativas. Destacava-se do estudo um CA 125 sérico de 987,6 UI/ml (0-35).

Perante a suspeita de tuberculose peritoneal, o doente foi submetido a biópsia peritoneal laparoscópica, o que permitiu estabelecer o diagnóstico pela presença de granulomas epitelióides e células gigantes tipo Langhans, sendo identificados bacilos álcool ácido resistentes pelo método histoquímico de Ziehl-Neelsen. Iniciou terapêutica anti-bacilar com total resolução do quadro clínico.

Palavras-chave: Tuberculose peritoneal, ascite, Mycobacterium tuberculosis

/ Abstract

Peritoneal tuberculosis is a rare form of extrapulmonary infection caused by Mycobacterium tuberculosis bacilli. Symptoms are non-specific, evolve insidiously and mimic other abdominal diseases, making the diagnostic approach difficult.

We report the case of a 36 year old man, black, native of Cameroon, living in Portugal for 14 years with a recent trip to the country of origin.

Admitted to the Emergency Department with fever, abdominal pain and nausea. Upon physical examination, the patient was febrile with distended abdomen and with elevated inflammatory parameters in blood sample. Abdominal ultrasound confirmed the presence of ascites. Diagnostic paracentesis revealed an albumin serum-ascitic gradient of <1.1 g/dl and adenosine deaminase of 58 U/L, microbiology and cytology were negative. We highlight a serum CA 125 level of 987.6 IU/ml (0-35).

Approaching the suspicion of peritoneal tuberculosis, the patient underwent laparoscopic peritoneal biopsy, which confirmed the diagnosis by showing epithelioid and Langhans type giant cell granulomas, and acid resistant bacilli identified by histochemical Ziehl-Neelsen method. The patient was started on anti-tuberculosis therapy with complete resolution of symptoms.

Keywords: *Peritoneal tuberculosis, ascites, Mycobacterium tuberculosis*

/ Introdução

A tuberculose peritoneal é uma forma rara de infeção extrapulmonar nos países desenvolvidos, com alta mortalidade e morbilidade, sendo que o prognóstico depende do diagnóstico e tratamento precoces[1]. De acordo com a literatura, nos países em vias de desenvolvimento, os casos de tuberculose peritoneal correspondem a cerca de 30% dos casos de tuberculose extrapulmonar e a 20% das causas de ascite[2,3].

O diagnóstico diferencial desta patologia é muito vasto, incluindo outras doenças granulomatosas, como a sarcoidose e a amiloidose sistémica, outros processos infeciosos e formas malignas, como o linfoma, o mesotelioma e a carcinomatose peritoneal[4]. Assim, o diagnóstico de tuberculose peritoneal requer um elevado índice de suspeição, já que os achados laboratoriais e imagiológicos são inespecíficos e podem simular outras patologias.

Nos doentes com suspeita de tuberculose peritoneal está indicada a laparoscopia diagnóstica com biópsia[5,6].

Perante a suspeita de tuberculose peritoneal, um diagnóstico preciso e precoce permite instituir um tratamento eficaz e, desta forma, reduzir os índices de morbimortalidade associados.

/ Caso Clínico

Homem de 36 anos, raça negra, casado, ex-jogador de futebol e atualmente comerciante, natural dos Camarões e residente em Portugal há 14 anos. Recorreu ao Serviço de Urgência da Unidade de Famalicão do Centro Hospital Médio Ave por quadro clínico com cerca de 2 semanas de evolução, caraterizado por febre (temperatura axilar >39ºC) de predomínio vespertino, hipersudorese noturna, dor abdominal difusa tipo moinha, náuseas e sintomas constitucionais marcados, com anorexia, astenia e perda ponderal de 10 Kg em um mês. Negava qualquer outra sintomatologia, nomeadamente alteração do trânsito intestinal, queixas respiratórias, urinárias, cardiovasculares ou neurológicas.

Apresentava hábitos tabágicos de 10 unidades-maço-ano.

Desconhecia contacto prévio ou história familiar de tuberculose. Sem outros antecedentes pessoais ou familiares de relevo e sem medicação habitual.

Do ponto de vista epidemiológico, referia uma viagem aos Camarões há 1 ano com duração de 1 mês. Vivia em ambiente citadino, negava ingestão de água não canalizada, leite ou derivados não pasteurizados ou contacto com animais. Negava comportamentos sexuais de risco, uso de drogas injetáveis ou história de transfusões sanguíneas.

Ao exame físico efetuado à data de admissão, encontrava-se vigil, colaborante e orientado, sem alterações ao exame neurológico sumário. Apresentava pele e mucosas coradas, desidratadas e anictéricas. Sem exantemas cutâneos ou adenomegalias palpáveis. A auscultação cardiopulmonar não revelou alterações significativas. Apresentava abdómen globoso e distendido com ruídos hidroaéreos presentes e normal sonoridade, timpanizado, mole e depressível, sem massas ou organomegalias palpáveis, ligeiramente doloroso à palpação profunda no epigastro, sem defesa ou sinais de irritação peritoneal, com macicez nos flancos.

Encontrava-se febril (temperatura axilar 38ºC), normotenso (127/91 mmHg) e taquicárdico (105 bpm).

Do estudo analítico inicial destacava-se a presença de proteína C reativa de 16,69 mg/dl (0,02-0,75), velocidade de sedimentação de 89 mm na 1.ª hora (0-15) e desidrogenase láctica de 244 U/L (98-192). A radiografia de tórax não revelou lesões pleuroparenquimatosas (Figura 1). A ecografia abdominal evidenciou ligeira esplenomegalia homogénea (130 mm) e ascite de médio volume.

Durante o internamento foi complementado o estudo com hemoculturas, coproculturas e pesquisa de *Plasmodium* que foram negativas; serologias para Citomegalovírus, Vírus de Epstein-Barr, Vírus Herpes Simplex 1 e 2, Toxoplasmose, Brucelose e Sífilis que excluíram infeção aguda por qualquer destes agentes. Os marcadores víricos (VIH, VHB, VHC) foram negativos. A destacar um CA 125 elevado: 987,6 UI/ml (0-35), défice de ácido fólico:

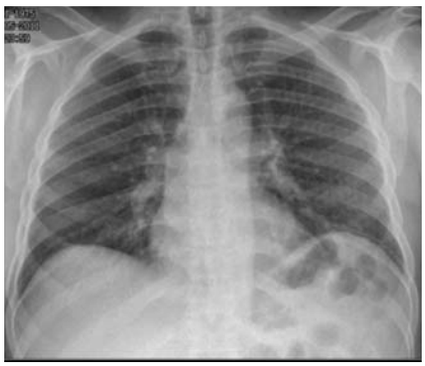


Figura 1 - Radiografia de tórax.

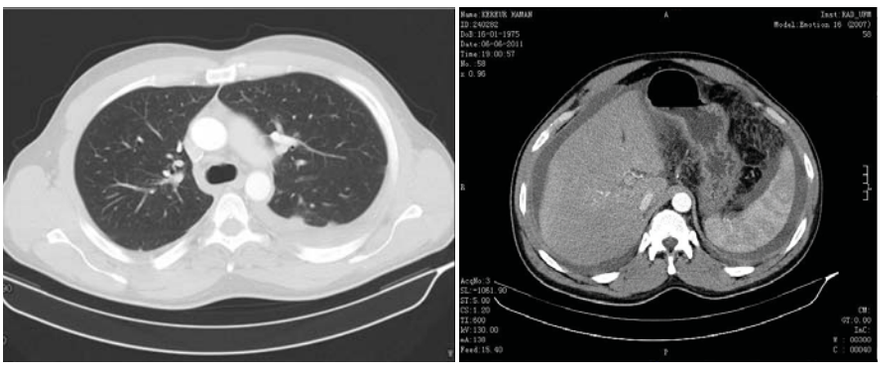


Figura 2 - TC tóraco-abdómino-pélvica.

1,60 mg/dl (>6,59) e ferro: 25 µg/dl (45-182) com saturação de transferrina de 10,8%.

Com o objetivo de melhor esclarecimento imagiológico, realizou tomografia computorizada tóraco-abdómino-pélvica que mostrou pequeno derrame pleural bilateral, sem alterações evidentes no fígado, baço, rins, vesícula e vias biliares, pâncreas e rins, gânglios retroperitoneais infracentimétricos e moderado a volumoso derrame peritoneal (Figura 2).

Foi realizada paracentese diagnóstica, sendo o líquido amarelo citrino límpido, pH alcalino, proteínas: 5,8 g/dl, glicose: 47 mg/dl, desidrogenase láctica: 292 U/l, adenosina desaminase: 58 U/l e gradiente de albumina sero-ascítico (GASA) <1,1 g/dl. O exame microbiológico e micobacteriológico direto e cultural revelaram-se negativos. O exame citológico revelou a presença de linfócitos, células mesoteliais reativas e polinucleares neutrófilos, sendo negativo para células neoplásicas.

Realizou ainda ecocardiograma transtorácico que não revelou alterações sugestivas de vegetações e endoscopia alta e baixa sem alterações.

Perante o quadro clínico e os exames complementares de diagnóstico, foi decidida a realização de laparoscopia para biopsia peritoneal. Durante a colocação do primeiro trocar foi constatado aderência do epiplon ao peritoneu, e

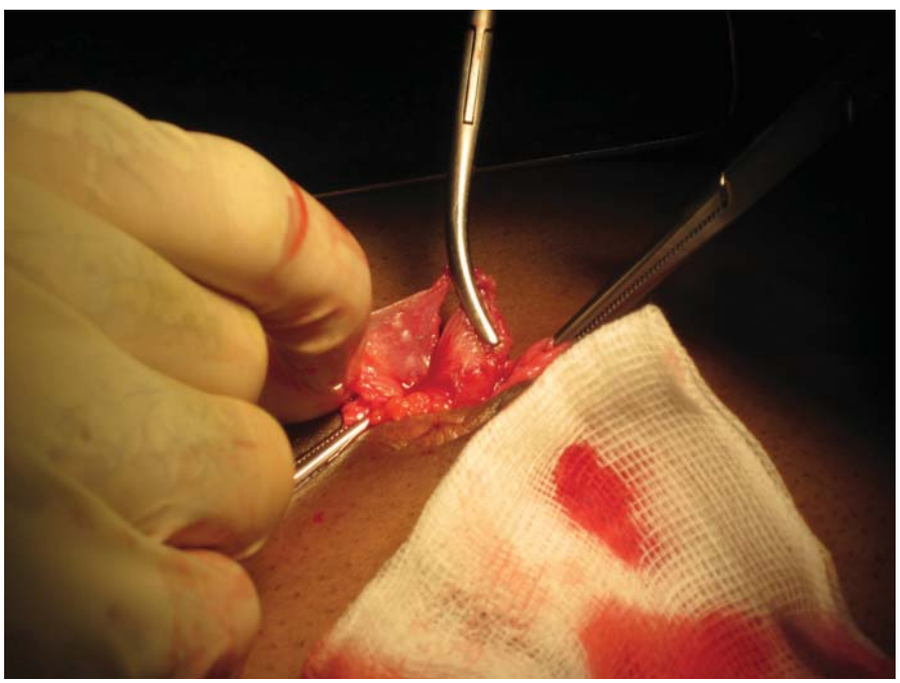
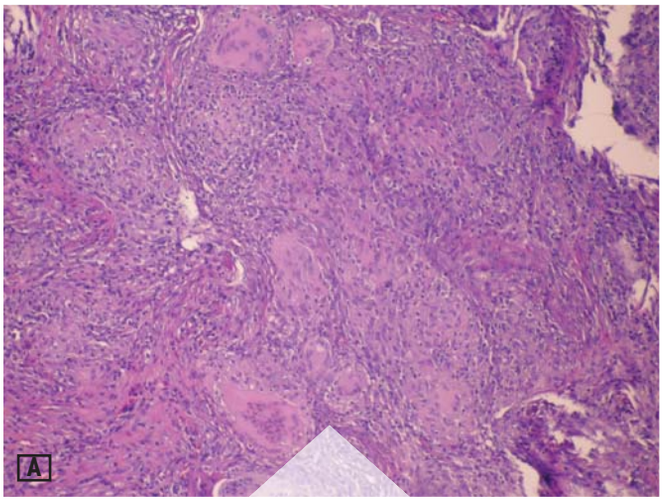
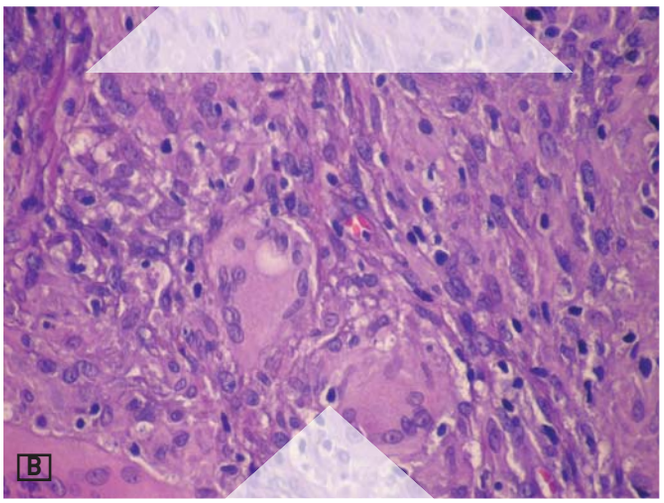


Figura 3 - Granulomas no peritoneu.

aspeto granulomatoso da superfície da serosa, impossibilitando a introdução do telescópio laparoscópico (Figura 3). Foi efetuada colheita de peritoneu cujo exame histológico mostrou granulomas epitelioides e células gigantes tipo Langherans, e pelo método histoquímico de Ziehl-Neelsen identificaram-se bacilos álcool ácido resistentes, estabelecendo o diagnóstico presuntivo de tuberculose peritoneal (Figura 4). O doente foi encaminhado para o Centro de Doenças Pulmonares onde foi instituída terapêutica antibacilar quádrupla (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol). Durante os 11 meses de tratamento, não foram registadas intercorrências, apresentando evolução clínica favorável, com recuperação do peso e normalização dos parâmetros analíticos, inclusive normalização dos níveis séricos de CA 125 (25,4 UI/ml).





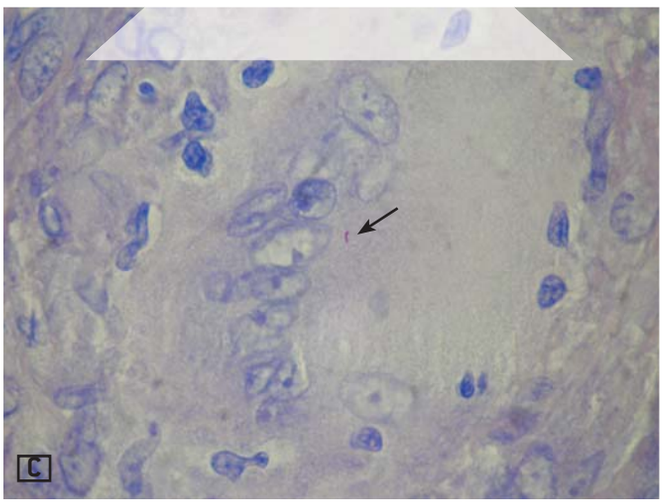


Figura 4 - Exame histológico: A e B - Granulomas epitelioides e células gigantes tipos Langhans; C - Célula gigante com um bacilo.

/ Discussão

Nas últimas décadas tem-se verificado alterações nas apresentações clínicas da tuberculose, com aumento da incidência de formas extrapulmonares. A tuberculose peritoneal é uma forma rara, com risco aumentado em doentes com cirrose, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), diabetes mellitus, neoplasia, terapêutica imunossupressora ou sob diálise peritoneal. De realçar que 20-33% dos doentes não apresentam nenhum fator de risco[7].

A infeção ocorre mais frequentemente após a reativação de focos de tuberculose latente no peritoneu estabelecidos a partir de disseminação hematogénica de um foco primário pulmonar, ou, com menor frequência, transmuralmente através do intestino delgado infetado.

Estudos prévios sugerem que apenas 33% dos doentes com tuberculose peritoneal têm evidência de tuberculose pulmonar primária em radiografia de tórax[8].

A tuberculose peritoneal manifesta-se sob duas formas: exsudativa, onde predomina a ascite, e plástica, onde o exsudado é escasso no entanto mais rico em fibrina, predominando a formação de bridas e aderências.

A instalação do quadro é frequentemente insidiosa e inespecífica, tornando o diagnóstico de tuberculose peritoneal complicado e exigindo grande suspeição clínica. Mais de 70% dos doentes iniciam sintomas mais de 4 meses antes do diagnóstico definitivo. A febre é o sintoma mais frequente, seguindo-se a distensão/ dor abdominal, perda ponderal e anorexia[9,10].

Analiticamente, a contagem de leucócitos é frequentemente normal, e pode surgir anemia normocrómica normocítica. O teste de tuberculina é positivo em 70% dos casos mas um resultado negativo não exclui a doença[8]. A avaliação imagiológica pode ser útil, mostrando espessamento peritoneal, adenomegalias, ascite ou loculações de líquido ascítico. O diagnóstico requer no entanto um alto índice de suspeição uma vez que são apenas características sugestivas[10,11].

A análise do líquido ascítico pode ser útil para a suspeita diagnóstica de tuberculose peritoneal quando surge predomínio linfocítico e gradiente de albumina sero-ascítico <1,1 g/dl[12].

Vários estudos têm sido publicados sobre o valor diagnóstico da adenosina desaminase no líquido ascítico de doentes com tuberculose peritoneal. A elevada especificidade (97%) e sensibilidade (100%) permite que o doseamento seja útil no diagnóstico diferencial de tuberculose peritoneal com valores de *cut-off* de 36 a 40 UI/L, sendo o *cut-off* ótimo determinado de 39UI/L[13]. Permite em casos específicos realizar o diagnóstico sem necessidade de manobras invasivas quando estas não sejam possíveis ou quando o risco de mortalidade é elevado. Nos doentes com cirrose hepática concomitante, apesar da menor sensibilidade, não se deve limitar a sua utilidade clínica[14,15].

O método de eleição para o diagnóstico é o isolamento do *Mycobacterium* em cultura de líquido ascítico ou na biopsia peritoneal.

A pesquisa do bacilo ácido álcool resistente (BAAR) no líquido ascítico tem baixa sensibilidade, assim como o exame direto pelo método de Ziehl-Neelson[16]. A sensibilidade do isolamento em líquido ascítico também é dececionante sendo inferior a 20%[8]. Além disso, o resultado da cultura pode demorar entre 4 a 6 semanas, levando ao atraso do diagnóstico e consequentemente do início da terapêutica, relacionando-se com pior prognóstico[7].

O material pode ser obtido através de biopsia peritoneal percutânea, laparoscopia ou laparotomia exploradora. A biopsia por laparoscopia tem mostrado vantagem por ser segura, estando descrito apenas 2,7% de complicações[8], e por outro lado, permite o diagnóstico por visualização de lesões suspeitas em 95% dos casos pois permite visualizar de forma completa a cavidade abdominal e recolher amostras dirigidas para estudo bacteriológico e anátomo-patológico. Intra-operatoriamente podem identificar-se múltiplos nódulos granulomatosos, adenopatias, ascite, depósitos de fibrina em "corda de violino", espessamento e distorção do peritoneu[17,19]. Biopsias direcionadas revelam a presença de granulomas caseosos em 100% dos doentes com pesquisa de BAAR positivo em 74%[16]. A biopsia dirigida por tomografia computorizada também tem sido sugerida, pelas menores complicações associadas, no entanto com baixa taxa de sucesso[20].

A deteção de micobactérias por *Polymerase chain Reaction* (PCR) tem-se mostrado útil no diagnóstico, com diversos estudos a demonstrar uma elevada sensibilidade e especificidade, no entanto a sua utilidade no líquido ascítico para detetar peritonite por *Mycobacterium tuberculosis* não está bem estabelecida[21,22].

O teste imunoenzimático denominado ELISPOT (*Enzyme-linked immunosorbent spot*) tem mostrado resultados promissores[23]. Um estudo relatou uma sensibilidade e especificidadede no diagnóstico da tuberculose extrapulmonar de 94% e 88%, respetivamente[24].

Há vários estudos que relatam a presença de níveis séricos elevados de CA 125 em doentes com tuberculose peritoneal[25,26].

Apesar da sua utilidade na avaliação da atividade da infeção e monitorização da resposta aos antibacilares, pode surgir como fator confusional e não como auxiliar no diagnóstico uma vez que pode estar aumentado em ascites de outras etiologias, nomeadamente carcinomatose peritoneal.

O esquema de tratamento antibacilar é baseado nos mesmos princípios que o tratamento da tuberculose pulmonar. A terapêutica tripla por seis meses é habitualmente suficiente.

A eficácia da corticoterapia como adjuvante da terapêutica antibacilar é controversa. Alguns estudos demonstraram uma redução na incidência de complicações como a obstrução intestinal por aderências[27], no entanto, devido ao risco de disseminação da infeção pela criação de resistência aos anti-bacilares, a sua utilização não está estabelecida.

O prognóstico é variável, dependendo da condição subjacente, comorbidades e rapidez do diagnóstico. A mortalidade varia entre 8 e 50%, sendo a idade avançada e a demora no início do tratamento associados a maior taxa de mortalidade[7].

No caso descrito, a doença apresentou-se de forma insidiosa num homem sem os fatores de risco referidos. A suspeita diagnóstica surgiu após o resultado de um GASA <1,1 g/dl e ADA elevado no líquido ascítico. O valor sérico elevado de CA 125 foi inicialmente confundidor, tendo sido considerada uma condição neoplásica como hipótese diagnóstica. Seguido o estudo de uma ascite de provável etiologia tuberculosa, a realização de biópsia peritoneal laparoscópica foi a chave para o diagnóstico.

/ Conclusão

A tuberculose peritoneal é um local incomum de infeção extrapulmonar causada por *Mycobacterium tuberculosis*. A suspeita diagnóstica deve surgir em doente com ascite, dor abdominal e febre, sendo no entanto de difícil diagnóstico, uma vez que o início pode ser insidioso e com formas variáveis de apresentação. Os casos suspeitos devem ser submetidos a laparoscopia de forma a obter-se um diagnóstico precoce.

/ Bibliografia

1. Rodriguez RL, Franco JC, Lado FLL, Sixto MRA, Quintela AG. Tuberculous peritonitis: a Third World's disease? An Med Interna. 2004 Jul;21(7):331-333.

2. Munoz EV, Gomez-Cerezo J, Saura MA, Rodriguez JJV. Computed tomography findings of peritoneal tuberculosis: systematic review of seven patients diagnosed in 6 years (1996-2001). Clin Imaging. 2004 Sep-Oct;28(5):340-343.

3. Tanrikulu AC, Aldemir M, Gurkan F, Suner A, Dagli CE, Ece A. Clinical review of tuberculous peritonitis in 39 patients in Diyarbakir, Turkey. J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jun;20(6):906-909.

4. Pickhardt PJ, Bhalla S. Unusual nonneoplastic peritoneal and subperitoneal conditions: CT findings. Radiographics. 2005 May-Jun;25(3):719-730.

5. Suri S, Gupta S, Suri R. Computed tomography in abdominal tuberculosis. Br J Radiol. 1999 Jan;72(853):92-98.

6. Lam KN, Rajasoorya C, Mah PK, Tan D. Diagnosis of tuberculous peritonitis. Singapore Med J. 1999 Sep;40(9):601-604.

7. Chow KM, Chow VC, Hung LC, Wong SM, Szeto CC. Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. Clin Infect Dis. 2002 Aug 15;35(4):409-413.

8. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. Am J Gastroenterol. 1993 Jul;88(7):989-999.

9. Vazquez Munoz E, Gomez-Cerezo J, Atienza Saura M, Vazquez Rodriguez JJ. Computed tomography findings of peritoneal tuberculosis: systematic review of seven patients diagnosed in 6 years (1996-2001). Clin Imaging. 2004 Sep-Oct;28(5):340-343.

10. Muneef MA, Memish Z, Mahmoud SA, Sadoon SA, Bannatyne R, Khan Y. Tuberculosis in the belly: a review of forty-six cases involving the gastrointestinal tract and peritoneum. Scand J Gastroenterol. 2001 May;36(5):528-532.

11. Akhan O, Pringot J. Imaging of abdominal tuberculosis. Eur Radiol. 2002 Feb;12(2):312-323.

12. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis--presenting features, diagnostic strategies and treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Oct 15;22(8):685-700.

13. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2006 Sep;40(8):705-710.

14. Sapunar J, Sapunar J, Velasco C, Poniachik J, Paredes R. [Adenosine deaminase activity in peritoneal tuberculosis]. Rev Med Chil. 1989 Dec;117(12):1363-1366.

15. Shen YC, Wang T, Chen L, Yang T, Wan C, Hu QJ, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. Arch Med Sci. 2013 Aug 30;9(4):601-607.

16. Chow KM, Chow VC, Szeto CC. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. Am J Surg. 2003 Jun;185(6):567-573.

17. Bhargava DK, Shriniwas, Chopra P, Nijhawan S, Dasarathy S, Kushwaha AK. Peritoneal tuberculosis: laparoscopic patterns and its diagnostic accuracy. Am J Gastroenterol. 1992 Jan;87(1):109-112.

18. Uzunkoy A, Harma M, Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: experience from 11 cases and review of the literature. World J Gastroenterol. 2004 Dec 15;10(24):3647-3649.

19.Tarcoveanu E, Dimofte G, Bradea C, Lupascu C, Moldovanu R, Vasilescu A. Peritoneal tuberculosis in laparoscopic era. Acta Chir Belg. 2009 Jan-Feb;109(1):65-70.

20. Pombo F, Rodriguez E, Martin R, Lago M. CT-guided core-needle biopsy in omental pathology. Acta Radiol. 1997 Nov;38(6):978-981.

21. Pfyffer GE, Kissling P, Jahn EM, Welscher HM, Salfinger M, Weber R. Diagnostic performance of amplified Mycobacterium tuberculosis direct test with cerebrospinal fluid, other nonrespiratory, and respiratory specimens. J Clin Microbiol. 1996 Apr;34(4):834-841.

22. Lye WC. Rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculous peritonitis in two continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, using DNA amplification by polymerase chain reaction. Adv Perit Dial. 2002;18:154-157.

23. Tinelli A, Malvasi A, Vergara D, Martignago R, Nicolardi G, Tinelli R, et al. Abdominopelvic tuberculosis in gynaecology: laparoscopical and new laboratory findings. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2008 Feb;48(1):90-95.

24. Kim SH, Choi SJ, Kim HB, Kim NJ, Oh MD, Choe KW. Diagnostic usefulness of a T-cell based assay for extrapulmonary tuberculosis. Arch Intern Med. 2007 Nov 12;167(20):2255-2259.

25. Younossian AB, Rochat T, Favre L, Janssens JP. Ascites and highly elevated CA-125 levels in a case of peritoneal tuberculosis. Scand J Infect Dis. 2006;38(3):216-218.

26. Mas MR, Comert B, Saglamkaya U, Yamanel L, Kuzhan O, Ateskan U, et al. CA-125; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. Dig Liver Dis. 2000 Oct;32(7):595-597.

27. Alrajhi AA, Halim MA, al-Hokail A, Alrabiah F, al-Omran K. Corticosteroid treatment of peritoneal tuberculosis. Clin Infect Dis. 1998 Jul;27(1):52-56.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Botulismo alimentar – o desafio do diagnóstico

Foodborne botulism – a diagnostic challenge

/ C. Pereira[1] / S. Moura[1] / P. Marques[1] / C. Pinto[2] / E. Pinelo[2] / I. Matos[3] / P. Vaz[4]

[1]Interna Complementar de Medicina Interna
[2]Assistente Hospitalar de Medicina Interna
[3]Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia
[4]Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna / Diretora de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna, Unidade Hospitalar de Bragança, Unidade Local de Saúde do Nordeste
Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde do Nordeste

Correspondência:
Cátia Pereira
Avenida Abade de Baçal
5301-852 Bragança
Telemóvel: 273310800
Endereço eletrónico: cmlpmed@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
4/9/2014

Artigo aceite para publicação em
26/11/2014

/ Resumo

O botulismo é uma doença neurológica paralisante flácida potencialmente letal, descrita como rara, de prevalência mundial, causada maioritariamente por toxinas do bacilo Clostridium botulinum. O fator mais importante para o diagnóstico consiste na suspeição, sendo essenciais uma história clínica e um exame físico cuidadosos. O diagnóstico definitivo requer o isolamento da bactéria ou a deteção da toxina de Clostridium botulinum no soro, fezes ou produto alimentar ingerido. Este trabalho visa alertar para este diagnóstico através da descrição de um caso clínico.

Palavras chave: Clostridium botulinum, botulismo, toxina.

/ Abstract

Botulism is a flacid neuroparalytic disease potentially life-threatening described as rare and global distribution caused mostly by toxins from the bacillus Clostridium botulinum. The most important factor for the diagnosis relies on suspicion, with a thorough clinical history and examination being crucial. The definite diagnosis requires the isolation of the bacteria or the detection of Clostridium botulinum toxin in serum, feces or from food ingested. This paper aims to draw attention to this diagnosis through the description of a clinical case.

Keywords: *Clostridium botulinum, botulism, toxin.*

/ Introdução

O botulismo é uma doença neurológica paralisante potencialmente letal de prevalência mundial descrita como rara, mas com algumas formas de incidência crescente, causada quase exclusivamente por toxinas de um bacilo gram-positivo anaeróbio obrigatório ubíquo na natureza: o *Clostridium botulinum*.[1-2] O seu nome deriva do latim *botulus* que significa salsicha, devido aquele que se estima ter sido o primeiro surto após ingestão de salsichas no século XVIII.[3] São conhecidas outras espécies que podem causar a doença embora menos frequentemente, tais como o *Clostridium baratii* e *Clostridium butyricum*.[1-2] A bactéria é produtora de endosporos resistentes a altas temperaturas que após germinação vão produzir toxinas. Estão descritos oito tipos de toxinas: os tipos A, B, E,

raramente F e G, e mais recentemente descoberto o tipo H,[4] que podem causar doença em humanos; enquanto os tipos C e D causam doença noutros animais. A toxina A causa geralmente doença mais grave e é mais frequente na América do Norte, enquanto a toxina B provoca um quadro clínico mais benigno sendo a mais frequente na Europa e em Portugal.[2] A toxina E foi também detetada em Portugal.[5] Pela sua capacidade de conservação e germinação mesmo em condições extremas e pelo dano potencial que pode ser causado, inclusivamente por via inalatória, as toxinas botulínicas são consideradas possíveis armas biológicas de terrorismo.[1]

Estão descritas neste momento várias formas de manifestação do botulismo: o de causa alimentar; a forma associada a feridas (após contaminação da ferida com esporos que germinam e produzem a toxina, com associação predominante à toxicodependência, particularmente ao uso de heroína pela via subcutânea e intramuscular); o botulismo infantil (causado pela ingestão de esporos que germinam no intestino em lactentes); o botulismo de classificação indeterminada (semelhante ao botulismo infantil mas que ocorre no adulto) e o botulismo por inalação (que não sendo uma doença natural corresponde ao tipo de doença devida à inalação da toxina contida em aerossóis).[1,2,6] Surgem ainda cada vez mais casos associados à administração intramuscular de toxina botulínica com fins terapêuticos ou cosméticos, podendo acarretar efeitos adversos transitórios por excesso de dosagem.[4] Apesar de terem ocorrido alguns casos graves, na grande maioria das situações não é causadora de verdadeiros quadros da doença.[1,7]

Este artigo debruça-se sobre o botulismo alimentar, que pode ocorrer de forma esporádica ou epidémica após ingestão de produtos alimentares contaminados, com maior frequência por alimentos enlatados ou caseiros inapropriadamente conservados ou confecionados, como o fumeiro, vegetais ou marisco.[2,3,8] As toxinas são absorvidas pelo trato gastrointestinal e disseminadas pela via hematogénea de forma a bloquear de forma irreversível a libertação de acetilcolina nas terminações nervosas colinérgicas periféricas, atingindo todas as junções neuromusculares, os gânglios simpáticos e parassimpáticos e as fibras pós-ganglionares parassimpáticas.[3] O sistema nervoso central é poupado pela incapacidade das toxinas atravessarem a barreira hemato-encefálica devido ao seu tamanho. A toxina liga-se a um recetor específico na porção pré-sináptica das sinapses periféricas colinérgicas nos gânglios e junções neuromusculares de forma irreversível, daí que seja necessário a criação de novos terminais pré-sinápticos, com consequente formação de novas sinapses, para que a sintomatologia desapareça (o que pode demorar até 7 meses).[3,9]

A suspeição surge como um fator crucial para o diagnóstico, sendo essenciais uma história clínica cuidadosa e um exame físico acurado. O período de incubação é variável (de horas a dias) e habitualmente surgem sintomas gastrointestinais (como obstipação, vómitos e menos frequentemente diarreia), seguindo-se posteriormente as alterações neurológicas, como pupilas dilatadas e fracamente reativas, ptose, paralisia simétrica flácida descendente dos nervos motores e autonómicos com atingimento de predomínio proximal e falência respiratória aguda.[3,7,10,11]

O diagnóstico definitivo requer a deteção da toxina de *Clostridium botulinum* no soro, suco gástrico, fezes ou produto alimentar ingerido ou o isolamento do microrganismo por cultura dos mesmos produtos.[2-3]

/ Caso Clínico

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, 44 anos, técnico de higiene e segurança, que recorreu ao serviço de urgência por diplopia, disfagia para sólidos e líquidos e xerostomia com 24 horas de evolução. Negava cefaleias, tonturas ou náuseas. Referia ingestão de alheira e pastéis de bacalhau caseiros dois dias antes, associada a queixas dispépticas autolimitadas que se resolveram espontaneamente. À data sem conhecimento de indivíduos com sintomatologia semelhante e negava ingestão de fármacos. Fumador de 20 unidades maço/ano. Negava antecedentes patológicos, medicação habitual ou consumo de drogas intravenosas. À admissão apresentava-se com escala de Glasgow de 15, consciente e colaborante, com funções superiores conservadas, objetivando-se ptose palpebral e ausência do reflexo da acomodação (Figura 1). Restante exame neurológico sem alterações (pupilas isocóricas e fotorreativas, oculomotricidade normal e sem outros défices dos pares cranianos, sem alteração do campos visuais, força muscular preservada, reflexos osteotendinosos preservados, sem alteração das sensibilidades, provas de coordenação motora sem dismetria, sem rigidez da nuca). Apirético, tensão arterial de 114/72 mmHg, pulso de 70 batimentos/minuto, frequência respiratória de 16 ciclos/minuto e sem sinais de dificuldade respiratória, com exame objetivo normal. Realizou uma tomografia computadorizada crânio-encefálica que não apresentava alterações, uma radiografia torácica que não evidenciou alterações pleuroparenquimatosas e análises sanguíneas com resultados dentro da normalidade (Quadro 1). Avaliado por Neurologia que confirmou diplopia em várias posições do olhar, mais exuberante no olhar dirigido à esquerda, sem evidência de alterações da oculomotricidade, sem



Figura 1 – Ptose palpebral objetivada à admissão.

QUADRO I – RESULTADOS LABORATORIAIS DO CASO CLÍNICO	
ANÁLISE - RESULTADO (VALOR NORMAL)	ANÁLISE - RESULTADO (VALOR NORMAL)
Hemoglobina - 15,2 g/dL (13,5-18)	Proteína C reativa - 1,28 mg/dL (<0,6)
Leucócitos - 8780/uL (4400-11300)	Alanina aminotransferase - 16 U/L (<41)
Plaquetas - 236000/uL (150000-350000)	Aspartato aminotransferase - 22 U/L (<38)
Ureia - 18 mg/dL (17-43)	Latato desidrogenase - 152 U/L (<248)
Creatinina - 0,96 mg/dL (0,84-1,25)	Creatinaquinase total - 96 U/L (<190)
Sódio - 135 mEq/L (134-145)	TSH - 0,36 uUI/mL (0,35-4,94)
Potássio - 4,4 mEq/L (3,5-5,5)	T4 livre - 0,97 ng/dL (0,7-1,48)
Cloro - 104 mEq/L (101-109)	Glicose - 84 mg/dL (70-105)

TSH – hormona de estimulação da tiróide; T4 – tiroxina.

alterações da fotorreatividade pupilar mas com reflexo de acomodação ausente. Pela suspeita de botulismo alimentar foi proposto internamento que o doente recusou, tendo alta contra parecer médico.

Regressou ao serviço de urgência dois dias depois por manutenção do quadro clínico associado a astenia, obstipação e dificuldade em iniciar a micção. Ao exame neurológico mantinha ptose palpebral, ausência de reflexo de acomodação, diplopia em todas as posições do olhar e limitação na abdução do olho direito, com restante exame objetivo normal. Na gasimetria arterial não apresentava insuficiência respiratória (pH 7,35; PaCO2 30 mmHg; PaO2 88 mmHg). Apresentava valores analíticos dentro da normalidade, sobreponíveis aos já referidos, com imunidade para a hepatite B pela vacinação, negatividade para o vírus da hepatite C e para o vírus da imunodeficiência adquirida 1 e 2. Apresentava serologias para toxoplasmose e rubéola negativas, assim como o doseamento de drogas. Realizou ressonância magnética crânio-encefálica que não revelou alterações. Pela suspeita de botulismo alimentar, foi pedida pesquisa de toxinas de *Clostridium botulinum* no soro e fezes, com deteção da toxina botulínica do tipo B no soro colhido após 4 dias de sintomatologia, em grande quantidade, e nas fezes (esta última apenas na segunda amostra fornecida 12 dias depois do início dos sintomas, já que a primeira foi considerada insuficiente). Tendo em conta que esta é uma doença de declaração obrigatória, foi notificada a delegação de saúde pública do distrito. Contudo, não foi possível recolher amostras dos produtos alimentares suspeitos. Não houve conhecimento de outros casos notificados no distrito. O doente permaneceu internado durante 20 dias sob vigilância e terapêutica sintomática, nomeadamente hidratação intravenosa e oral abundante, laxantes e dieta pastosa consoante tolerância. Apresentou uma evolução clínica favorável, com melhoria progressiva das queixas, manutenção da estabilidade hemodinâmica, apirexia sustentada, sem dificuldade respiratória ou outra intercorrência que traduzisse atingimento muscular pulmonar. Como tal, sem necessidade de administração de antitoxina. Teve alta sendo orientado para consulta de Neurologia. Na reavaliação na consulta externa desta especialidade um mês depois apresentava melhoria da sintomatologia, persistindo apenas alguma dificuldade na visão mais próxima (Figura 2). Sem outras queixas associadas, o doente já se encontrava a trabalhar sem limitações. O exame neurológico foi normal.



Figura 2 – Evolução da ptose palpebral 50 dias após a admissão.

/ Discussão

O botulismo é considerado como raro por muitos autores, sendo que grande parte desta escassez de casos é atribuída à dificuldade em estabelecer o diagnóstico.[1-3] Os esporos podem sobreviver ao processamento habitual de preparação dos alimentos, contudo a confluência de condições que permitem a sua germinação (ambiente anaeróbio, pH não ácido e baixa existência de sal ou açúcar) raramente é atingida, o que também pode explicar a sua baixa prevalência.[1]

O caso apresentado demonstra um exemplo típico de apresentação desta doença, sem contudo manifestar a sintomatologia mais grave e temida. Contextualizado na história epidemiológica, o quadro clínico sugestivo assenta no aparecimento de ptose e paralisia flácida simétrica com progressão descendente e predomínio proximal, com reflexos conservados, ausência de febre e sem alterações cognitivas, sensitivas ou cerebelosas associadas.[10] O atingimento dos pares

cranianos geralmente marca o início do quadro traduzindo-se em visão turva e diplopia, com alteração do reflexo de acomodação (o reflexo pupilar pode estar conservado) e disfagia.[2,3,8] O envolvimento do sistema nervoso autónomo traduz-se em tonturas, xerostomia, obstipação e retenção urinária, também presentes neste caso.[3,8,11]

Foi detetada a toxina botulínica do tipo B, geralmente de menor toxicidade e a mais comum em Portugal e na Europa, sustentando o diagnóstico. Contudo a demonstração da toxina através da inoculação em ratinhos é demorada e pode ser negativa, não excluindo o diagnóstico. Tal como demonstrado neste caso, os resultados laboratoriais (incluindo hemograma, proteína C reativa e velocidade de sedimentação) e os exames imagiológicos são geralmente normais em doentes com botulismo alimentar.[3] Tendo em conta a suspeita inicial de botulismo alimentar não foram realizados punção lombar ou exames eletrofisiológicos. Porém, pode ser um desafio diferenciar esta patologia de outras como miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré (particularmente com o síndrome de Miller Fisher), síndrome de Eaton-Lambert, acidente vascular cerebral ou neoplasia do sistema nervoso central.[3,10,11] Se por um lado a punção lombar não revela alterações no líquido cefalorraquidiano, por outro lado os testes neurofisiológicos como a eletromiografia e os testes de condução nervosa podem ser úteis no diagnóstico diferencial.[2,3,11] A eletromiografia revela potenciais de fibrilhação compatíveis com desnervação aguda com diminuição da amplitude dos potenciais de ação nos grupos musculares atingidos, um achado inespecífico.[11] Com a estimulação repetitiva do nervo com frequências moderadas ou altas (20-50 Hz) (que consiste na estimulação elétrica repetida do nervo motor medindo o tamanho do componente do potencial de ação muscular) ocorre um aumento da amplitude dos potenciais de ação musculares traduzindo um bloqueio neuromuscular do tipo pré-sináptico, o que é altamente sugestivo.[2]

O tratamento dirigido consiste no suporte ventilatório e na administração de antitoxina. Estão disponíveis o soro de origem equina ou a imunoglobulina anti-botulínica humana, embora esta última de produção mais limitada. Geralmente a antitoxina é mais eficaz nas primeiras 24 horas após aparecimento dos sintomas ou dentro de 72 horas após ingestão de alimentos contaminados.[1] A demora em se obter o resultado da pesquisa que confirma o diagnóstico e a sua baixa sensibilidade (entre os 33% e os 60% segundo vários autores[1-2]) enfatizam a necessidade de iniciar tratamento logo que haja suspeita de botulismo com atingimento grave.

Geralmente o curso da doença é benigno não obrigando a nenhum dos tratamentos referidos, necessitando apenas de vigilância e terapêutica de suporte, como ocorreu no caso descrito, associado à toxina B, sem nunca ter ocorrido envolvimento muscular pulmonar. A insuficiência respiratória decorrente da paralisia nas formas graves pode exigir ventilação mecânica durante semanas a meses, assim como o internamento em unidades de cuidados intensivos. A paralisia melhora gradual e lentamente. A mortalidade desta doença é variável, rondando os 5-8% dependendo do tipo de toxina mais comum em cada área geográfica.[2-3]

/ Conclusão

O botulismo é uma doença de amplo espetro clínico mas com caraterísticas diferenciadoras. O fator decisivo para estabelecer o diagnóstico é a suspeição, sendo essenciais uma história clínica e um exame físico cuidadosos integrados num contexto epidemiológico, como ilustra este caso com um quadro clínico benigno mas sugestivo.

A vigilância e a terapêutica sintomática constituem elementos fulcrais no sentido da instituição de medidas rápidas em caso de falência respiratória, avaliando a indicação para ventilação mecânica e para administração de imunoglobulinas.

/ Bibliografia

1 - Sobel J. Botulism. Clin Infect Dis. 2005;41(8):1167-73.

2 - Cardoso T, Costa M, Almeida HC, Guimarães M. Botulismo alimentar - estudo retrospectivo de cinco casos. Acta Med Port. 2004;17:54-8.

3 - Vasa M, Baudendistel TE, Ohikhuare CE, Grace EM, Yan W, Josephson A, et al. The Eyes Have It. N Engl J Med. 2012;367(10):938-43.

4 - Barash JR, Arnon SS. A Novel Strain of Clostridium botulinum That Produces Type B and Type H Botulinum Toxins. J Infect Dis. 2013:1-9.

5 - Pereira AA, Santos ML, Sarmento A, Ramos MH, Almeida B, Camisa E, et al. Botulismo E – Primeiro caso português. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas. 1993;16(2):129-131.

6 - MacDonald E, Arnesen TM, Brantsaeter AB, Gerlyng P, Grepp M, Hansen BA. Outbreak of wound botulism in people who inject drugs, Norway, October to November 2013. Eurosurveillance. 2013;18(45):1-4.

7 - Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, Schulte J, Bresnitz EA, Weisman RS, et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. JAMA. 2006;296(20):2476-9.

8 - Lecour H, Ramos H, Almeida B, Barbosa R. Food-borne botulism – a review of 13 outbreaks. Arch Intern Med. 1988;148:578-580.

9 - Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. Microbiol Rev. 1980;44:419.

10 - Potulska-Chromik A, Zakrzewska-Pniewska B, Szmidt-Sałkowska E, Lewandowski J, Si☒ski M, Przyjałkowski W, et al. Long lasting dysautonomia due to botulinum toxin B poisoning: clinical-laboratory follow up and difficulties in initial diagnosis. BMC Research Notes. 2013;6:438.

11 - Machado S, Pires C, Manji H. Key points in the differential diagnosis of myasthenic syndromes. Sinapse. 2013;13(1):15-22.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Mucormicose disseminada com envolvimento cerebral em doente com possível linfocitopenia tcd4+ idiopática e distúrbio do metabolismo do ferro

Disseminated mucormycosis with cerebral involvement in a patient with possible idiopathic t cd4+ lymphocytopenia and an iron metabolism disorder

/ A. Vale[1] / P. Guimarães[2] / D. Apolinário[1] / A. Costa[2] / R. Taipa[3] / M. Melo Pires[4] / F. Guimarães[4]

[1]Interno do Serviço de Pneumologia do CHTMAD
[2]Assistente do Serviço de Neurologia do CHTMAD
[3]Assistente da Unidade de Neuropatologia do HGSA-CHP
[4]Assistente Graduado da Unidade de Neuropatologia do HGSA-CHP
[5]Assistente Graduado do Serviço de Medicina Interna do CHTMAD

Correspondência:
Artur Vale
Rua da Levada, N.º 25, 2.º Esquerdo, Flores
5000-061 Vila Real.
Telem: 967787972
Email: arturricardovale@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
29/07/2014

Artigo aceite para publicação em
04/02/2015

/ Resumo

A mucormicose é uma infeção fúngica rara, com elevada mortalidade, que afeta sobretudo indivíduos imunodeprimidos, vítimas de trauma penetrante, queimados, ou sob terapêutica com quelantes do ferro. Geralmente o ponto de partida da infeção é a via aérea (cornetos nasais ou alvéolos pulmonares). O sistema nervoso central pode ser envolvido por contiguidade ou por disseminação hematogénea.

Os Autores apresentam o caso clínico fatal de um indivíduo do género masculino de 35 anos com antecedentes de distúrbio do metabolismo do ferro possivelmente genético, admitido por lesões cerebrais bilaterais e uma lesão nodular pulmonar. Inicialmente foi considerado o diagnóstico de neoplasia pulmonar metastizada e, posteriormente, de toxoplasmose. O quadro evoluiu rapidamente para meningite, aumento de lesões pulmonares e aparecimento de lesões renais, nos músculos iliopsoas e paravertebral, e possível fistulização com hemorragia intestinal. O estudo analítico identificou uma linfocitopenia T CD4+ persistente, na ausência de infeção pelo vírus da imunodeficiência humana.

O diagnóstico de mucormicose foi estabelecido por biopsia cerebral já em fase adiantada da doença. O doente não teve resposta favorável à terapêutica com anfotericina B lipossómica em dose elevada e não apresentou condições para os desbridamentos cirúrgicos necessários, quer pela extensão da disseminação, quer pela deterioração progressiva do seu estado geral.

Palavras-chave: Mucormicose; disseminação; envolvimento cerebral; linfocitopenia T CD4+; sobrecarga de ferro

/ **Abstract**

Mucormycosis is a rare, aggressive and often fatal fungal infection. It preferentially affects immunosuppressed patients, burn or penetrating trauma victims and those treated with iron chelators. Usually it originates at nasal turbinates or lung alveoli. Central nervous system may be involved by contiguity or by hematogeneous spread.

The Authors present the case of a 35 year-old man with history of a possible genetic iron metabolism disorder. The patient was admitted with bilateral brain lesions and a pulmonary nodular lesion, first interpreted as a lung metastatic tumor or toxoplasmosis. The disease evolved aggressively, with meningitis, increasing pulmonary lesions, progressing to renal, iliopsoas and paravertebral muscles lesions, that possible fistulized to the colon with severe bleeding. He presented persistent T CD4+ lymphocytopenia in the absence of human immunodeficiency virus infection.

The diagnosis of mucormycosis was established by brain biopsy in an advanced phase of the illness. There was no response to high-dose of amphotericin. The possibility of surgical debridement was discarded owing to the extension of mucormycosis dissemination and irreversible deterioration of the patient's condition.

Keywords: *Mucormycosis; dissemination; cerebral involvement; T CD4+ lymphocytopenia; iron overload.*

/ Introdução

A Mucormicose é uma infeção rara causada por diversos fungos filamentosos do subfilo Mucormycotina. Estão descritas múltiplas espécies, predominando os membros do género *Rhizopus* sobre os da ordem dos Mucorales [1,2].

Estes microrganismos são ubiquitários no ambiente, vulgarmente encontrados em numerosos substratos orgânicos em decomposição e nas excreções de animais. Morfologicamente caracterizam-se por grandes hifas pouco septadas com aspeto de fita ("ribbon-like") que são angioinvasivas [3]. Ao nível das hifas, encontram-se esporos que, quando aerossolizados, podem causar doença no Homem por via inalatória (predominante) e cutânea ou percutânea; é rara a infeção por ingestão de esporos [3].

As espécies de *Mucor* podem invadir os vasos sanguíneos, provocando trombose endovascular e enfartes em contiguidade ou à distância por disseminação hematogénea, podendo a doença ter evolução fulminante [3,4,5].

As condições de risco para a mucormicose invasiva são a diabetes, a acidose metabólica, a corticoterapia, a neutropenia persistente, a terapêutica quelante em doentes em diálise ou dependentes de transfusões, as doenças hematológicas malignas e o transplante de células estaminais ou de órgãos sólidos [1,6,7,8,9]. A hemocromatose parece predispor a mucormicose, com particular gravidade nos doentes tratados com desferroxamina (2). A infeção pode ocorrer em indivíduos imunocompetentes quando expostos a uma grande quantidade de esporos [10,11].

Os pontos de partida da infeção disseminada são, habitualmente, os alvéolos pulmonares e os cornetos nasais [12,13], sendo frequente a coexistência de sinusite e infeção pulmonar na apresentação clínica. No entanto, as manifestações clínicas dependem dos locais de disseminação, da invasão vascular e dos órgãos infetados, sendo o curso clínico frequentemente indolente apesar da invasão ou da disseminação extensa da doença [14,15]

As manifestações clínicas clássicas da mucormicose são rinossinusais, rino-orbitais e rinocerebrais, a partir dos cornetos ou seios perinasais, com progressão necrosante em contiguidade e possibilidade de êmbolos sépticos em tecidos próximos ou à distância [3,5]. Esta última forma angioinvasiva é muitas vezes fulminante. Foram relatados casos de mucormicose cerebral isolada, particularmente em toxicodependentes que utilizam a via intravenosa [16,17].

Frequentemente as manifestações da infeção pulmonar são frustes ou inespecíficas, como tosse persistente, dispneia progressiva ou dor pleurítica [14,18]. A invasão vascular conduz a necrose parenquimatosa que pode resultar em cavitação ou hemoptise [19,20]. Os achados imagiológicos são variados, desde infiltrados focais ou difusos a consolidações, lesões cavitadas ou enfartes em cunha [20]. Sem tratamento precoce a infeção dissemina para o pulmão contralateral e órgãos distantes, podendo nestes casos a mortalidade chegar aos 95%. [1,20].

A infeção gastrointestinal por *Mucor*, rara em adultos, resulta da ingestão de produtos contaminados e manifesta-se sob a forma de ulcerações da mucosa gastrointestinal [21], por vezes com peritonite, ou mesmo abcessos hepáticos [22]. O envolvimento cutâneo e/ou dos tecidos moles pode evoluir para fasceíte necrotizante.

A mucormicose disseminada raramente é diagnosticada *antemortem* [16]. Frequentemente coexiste pneumonia, que é a possível fonte da disseminação [2,16].

O diagnóstico é, habitualmente, difícil e demorado, exigindo alto grau de suspeição em doentes suscetíveis. A identificação em espécimes colhidos, incluindo hemoculturas, é rara [1], tornando a biopsia de lesões suspeitas fundamental para o diagnóstico [1,24]. São necessárias colorações apropriadas, como a técnica de Grocott-Gomori (metenamina de prata), o PAS ou o iodeto de potássio. As hifas têm ramificações irregulares, não bifurcantes e, ocasionalmente, em ângulo reto [1]. A cultura em meio de Sabouraud-dextrose-agar e subsequente valorização morfológica das caraterísticas das hifas pode permitir o diagnóstico. A aplicação de técnicas de biologia molecular para a identificação específica de espécie é ainda experimental no que respeita à mucormicose [2,21].

O sucesso do tratamento depende do diagnóstico precoce, da instituição de terapêutica antifúngica adequada, da correção ou eliminação dos fatores precipitantes e do desbridamento cirúrgico dos tecidos infetados [1,25,26].

Os agentes da mucormicose são resistentes a vários antifúngicos usados no tratamento das micoses sistémicas. No entanto, está demonstrada a eficácia da anfotericina e do posaconazol [3,27]. As formulações de complexos lipídicos da anfotericina são mais eficazes e melhor toleradas, e admite-se o seu benefício em dose alta nas primeiras semanas [28,29]. Na presença de envolvimento cerebral a associação da caspofungina pode ser benéfica, apesar da fraca penetração na barreira hematoencefálica [30]. O posaconazol pode ser uma alternativa à anfotericina, mas recomenda-se o uso concomitante desta durante a primeira semana, até que os níveis terapêuticos de posaconazol sejam atingidos [3]. Este fármaco pode ser utilizado como profilaxia secundária ou ainda como terapêutica de manutenção.

O prognóstico é sombrio e dependente do local e extensão da infeção e das comorbilidades, sendo geralmente desfavorável na presença de disseminação da infeção.

/ Descrição do Caso

Doente de 35 anos de idade, género masculino, raça caucasiana, carpinteiro, emigrado nos EUA até dois anos antes; fumador e com história pessoal e familiar de distúrbio não especificado do metabolismo do ferro, com necessidade de flebotomias no passado, sem hábitos farmacológicos.

No final de março de 2011 iniciou quadro de rinite persistente, tosse seca e anorexia; em 8 de abril foi admitido no Serviço de Urgência de outro hospital por um quadro neurológico de instalação rápida com cefaleias, sonolência e dificuldade na marcha. No exame apresentava prostração, confusão e tetraparésia, sem outras alterações, nomeadamente rigidez da nuca. A radiografia torácica evidenciou uma opacidade arredondada no lobo superior do pulmão esquerdo e a tomografia computorizada (TC) cranioencefálica mostrou lesões intraparenquimatosas bihemisféricas, a maior centrada no núcleo lenticular esquerdo, outras na região frontal esquerda, parietal e temporal direitas, com realce periférico em anel pelo contraste intravenoso, interpretadas como metastáticas ou infeciosas (Figura 1). A punção lombar (PL) mostrou líquido cefalorraquidiano (LCR) transparente com glicose 35 mg/dl, proteínas 68.7 mg/dl, leucócitos 5/mm3 e eritrócitos 50/mm3. A ressonância magnética nuclear (RMN) encefálica mostrou várias lesões nodulares sugestivas de etiologia infeciosa, não se podendo excluir tratar-se de metástases. Admitiu-se a toxoplasmose cerebral como hipótese provável, pelo que se instituiu tratamento com pirimetamina, sulfadiazina, ácido folínico e dexametasona intravenosa.

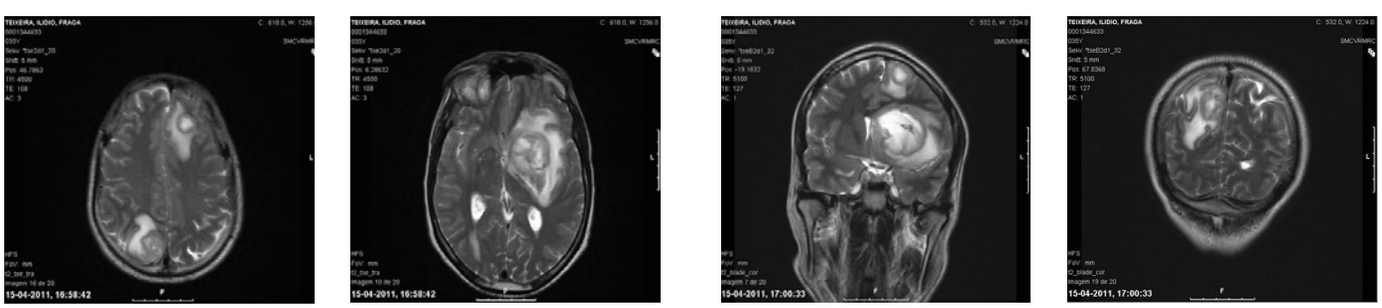


Figura 1 - Imagens de RMN encefálica em T2 (cortes axiais e coronais) revelando lesões frontal polar e centrada aos gânglios da base à esquerda e uma outra parietal direita.

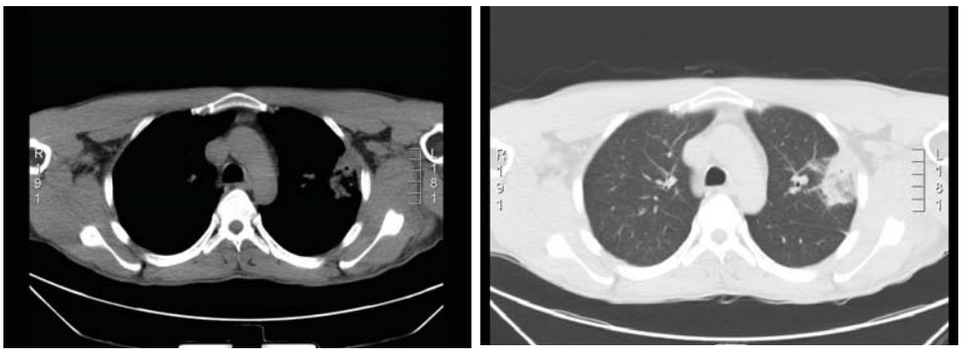


Figura 2 - Imagens de TAC torácica evidenciando lesão nodular do lobo superior do pulmão esquerdo com 35 x 27mm de diâmetro AP e transversal.

A TC torácica (Figura 2), abdominal e pélvica revelou massa justapleural no lobo superior do pulmão esquerdo de 35x27 mm, com cavitação central, sem captação significativa de contraste; no pulmão direito foram observadas imagens micronodulares até 4 mm de diâmetro; o abdómen e pelve não apresentaram alterações relevantes. A serologia de toxoplasmose foi positiva para IgM e negativa para IgG. Realizou-se broncofibroscopia ótica, que não revelou lesões endobrônquicas e o lavado broncoalveolar foi negativo quanto a células neoplásicas e microrganismos. Atendendo à ausência de diagnóstico etiológico foi programada biopsia transtorácica da massa pulmonar esquerda, mas, na data prevista, a lesão desaparecera.

O doente apresentou melhoria clínica e nova RMN encefálica mostrou redução da dimensão das referidas lesões. Contudo, em 16 de maio registou-se agravamento clínico, com vómitos, sonolência e prostração. Foi repetida PL, que mostrou aumento da proteinorráquia, presença de glóbulos vermelhos e ligeira xantocromia. A radiografia do tórax identificou pneumonia na base direita e o ecocardiograma transtorácico não revelou alterações significativas. Desde a admissão, foram administrados vários antimicrobianos com base empírica: meropenemo, ceftriaxone, piperacilina / tazobactam, voriconazol, e, por fim, imipenemo e linezolide. Foi transferido para o serviço de Medicina Interna do nosso hospital em 27 de maio. Apresentava-se orientado, com marcada falta de iniciativa de verbal, sem alterações na avaliação dos pares cranianos, sem papiledema na fundoscopia, com tetraparésia flácida e reflexos osteotendinosos fracos. Estava subfebril e pálido; salientavam-se ainda desnutrição, candidíase oral, hipofonese e crepitações inspiratórias à auscultação pulmonar, e dor à palpação abdominal, sem sinais de irritação peritoneal.

A TC torácica, abdominal e pélvica, entretanto repetida, mostrou um pequeno derrame pleural bilateral, consolidação de ambos os lobos inferiores, com áreas de necrose à direita, padrão pulmonar nodular bilateral; duas imagens nodulares no rim direito, a maior com 62 mm de maior diâmetro, interpretadas pelo imagiologista como linfoma ou metástases; ausência de adenopatias retroperitoneais, mesentéricas ou pélvicas; ascite de pequeno volume (Figura 3).

Do estudo laboratorial destacavam-se: anemia (hemoglobina: 9.3 g/dl); leucopenia (leucócitos: 3.700/mm3, com 89% neutrófilos com granulações tóxicas); trombocitopenia (plaquetas: 48.000/mm3); velocidade de sedimentação: 140 mm; glicose: 88 mg/dl, ureia: 18 mg/dl, creatinina: 0.2 mg/dl; sódio: 130 meq/l, potássio: 4.0 meq/l, aspartato-aminotransferase: 26 U/L, alanino-aminotransferase: 43 U/L, gama-glutamiltranspeptidase: 263 U/L, fosfatase alcalina: 133 U/L, desidrogenase lática: 423 U/L, bilirrubina: 0.6 mg/dl, ferro: 47mcg/dl, capacidade total de fixação do ferro: 165 mcg/dl, ferritina: 3996 ng/ml. Notada linfopenia persistente, com contagem de T CD4+ 55/mm3; serologia do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) negativa; ausência de ARN do VIH 1 por PCR no plasma; doseamento de imunoglobulinas nos limites normais. A pesquisa de mutações C282Y e H63D no gene HFE para despiste de hemocromatose primária foi negativa. A

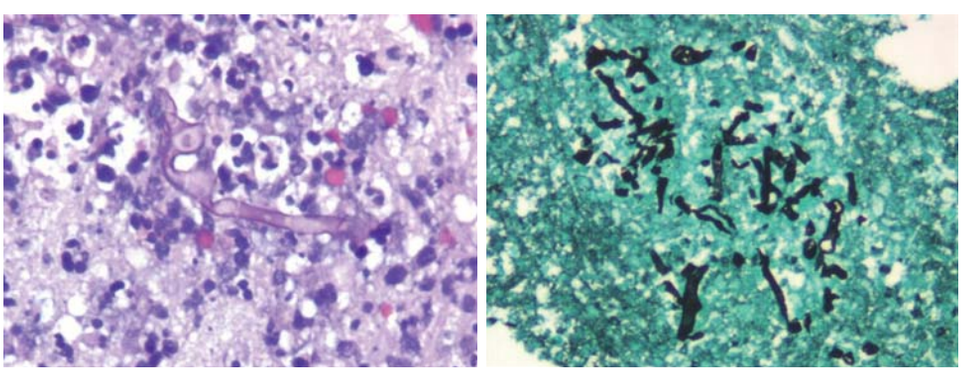


Figura 3 - Imagens de TAC toracoabdominopélvica com consolidação do parênquima pulmonar de ambos os lobos inferiores e áreas de necrose à direita; lesões nodulares do rim direito, a de maiores dimensões com 62mm.

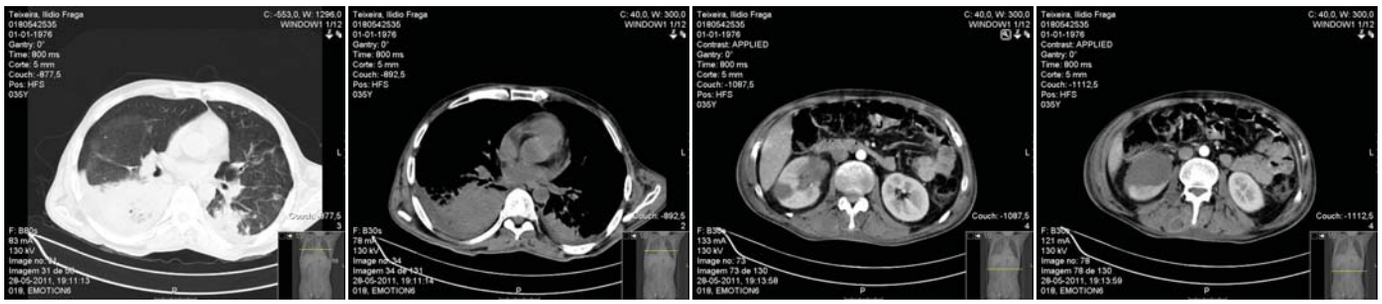


Figura 4 - Área necrótica onde se observa hifa não septada. À esquerda, hifas de grandes dimensões, algumas ramificadas, não septadas (sugestivas de mucormicose). À direita com coloração de Grocott.

pesquisa de anticorpos contra ácidos nucleares (ANA) e o citoplasma dos neutrófilos (ANCA) foi negativa.

Em 1 de junho procedeu-se a biopsia de um nódulo renal, que mostrou parênquima renal com extensas lesões de necrose de tipo coagulativo compatíveis com enfarte. Por agravamento radiológico pulmonar com aparecimento de derrame pleural (Figura 3) repetiu broncofibroscopia ótica, sem identificação de microrganismos no aspirado brônquico. O líquido pleural era exsudativo e estéril.

Em 6 de junho verificou-se agravamento neurológico, com hemianópsia homónima esquerda e redução da força muscular à direita (força 1+/5 MRC); concomitantemente apresentava rigidez da nuca e sinal de Kernig. Dois dias depois observou-se uma crise focal motora direita com generalização secundária. A TC cerebral revelou agravamento de lesões, sobretudo na região frontoparietal esquerda (foi admitida pelo imagiologista a hipótese de oclusão de vaso na proximidade desta lesão). Em nova PL, o LCR era incolor, com pleocitose (250 leucócitos/mm3, predomínio de mononucleares), glicose 33 mg/dl, proteínas 134.8 mg/dl; pesquisa de *Cryptococcus*, Gram e culturas de microrganismos negativos. Após nova RMN, que sugeriu a hipótese de linfoma do sistema nervoso central, realizou biopsia estereotáxica. Os cortes histológicos mostraram extensas áreas necróticas e a presença de hifas de grandes dimensões, ramificadas e não septadas, compatíveis com mucormicose (Figura 4). Iniciou anfotericina B lipossómica endovenosa na dose de 7.5 mg/Kg/dia. Na mesma altura, nova TC toraco-abdominal identificou um abcesso na região basal do pulmão direito e outro abcesso a nível dos músculos psoas e paravertebral direitos, submetidos a drenagem percutânea. O líquido da drenagem tinha aspeto serossanguinolento; o seu estudo microbiológico foi negativo. Foram instituídos empiricamente cefotaxima e metronidazol.

Em 3 de julho o doente apresentou nova crise convulsiva, acompanhada de hipertermia. O estudo do LCR evidenciou marcado aumento da pleocitose com predomínio de polimorfonucleares (1130 leucócitos/mm3, 90% PMN); o exame direto e cultural para bactérias e fungos foram negativos. Foi alargado o espetro antibiótico com vancomicina e ceftriaxone em dose meníngea. Os valores de linfócitos TCD4+ oscilaram entre 103 e 148/mm3, reforçando a hipótese de linfocitopenia TCD4+ idiopática subjacente. Na revisão das lâminas da biopsia do referido nódulo renal, após coloração de Grocott, foram identificadas "raras estruturas morfologicamente sugestivas de hifas de espessura variável, não septadas e de ramificação irregular, compatíveis com Mucor".

Dias depois o doente apresentou melenas abundantes e posteriormente hematoquézias persistentes. A colonoscopia mostrou hemorragia com possível origem diverticular. Após discussão do caso com Urologia e Cirurgia, face às más condições cirúrgicas do doente, optou-se por uma atitude conservadora. Efetuou-se nefrostomia percutânea, com saída de líquido purulento, onde se identificaram *Enterococcus faecium* e algumas leveduras. Mantinha-se também a drenagem de pus pelo dreno da coleção perirrenal em contiguidade com os músculos psoas e paravertebral homolaterais. A reobservação por TC com contraste evidenciou extensão desta lesão à veia cava inferior e a vísceras ocas (sendo admitida relação com a hemorragia digestiva). Observou-se ainda líquido livre na cavidade pélvica e marcado edema do tecido celular subcutâneo da região inferior do abdómen e raiz da coxa esquerda.

O doente manteve hemorragia digestiva baixa intermitente com necessidade de transfusões de glóbulos rubros frequentes. O seu estado geral deteriorou-se progressivamente, com hipocalémia refratária, possivelmente relacionada com tubulopatia secundária a anfotericina, hemorragia por fístula no cólon ascendente distal, e quadro álgico mal definido. Foi instituída perfusão de morfina para controlo da dor. Faleceu em 15 de agosto, cerca de 4 meses após a admissão.

/ Discussão

As primeiras manifestações neurológicas do doente apresentado foram produzidas por lesões cerebrais sólidas bilaterais, interpretadas como metástases de possível tumor primário pulmonar, com base em imagem pulmonar nodular inicial. A possibilidade de lesões de toxoplasmose cerebral foi levantada pelas características

imagiológicas, em particular a multiplicidade e a captação em anel do contraste endovenoso, e pela serologia positiva. A aparente melhoria da sintomatologia com a terapêutica instituída e a importante depleção de linfócitos T CD4+ reforçou a convicção desta hipótese diagnóstica, mesmo após a exclusão de infeção pelo VIH.

As lesões pulmonares evolutivas bilaterais vagamente nodulares, interpretadas como possível pneumonia, não tiveram resolução com a terapêutica antibiótica de largo espetro. Apesar da investigação com broncofibroscopia óptica e colheita de espécimes para despiste de neoplasia e de infeções (bacterianas, micobacterianas e fúngicas), e do estudo do pequeno derrame pleural, não foi possível estabelecer a etiologia. O resultado da biopsia de uma lesão renal *de novo* (extensa necrose compatível com enfarte e ausência de microrganismos) tornou o caso mais confuso.

O agravamento neurológico com convulsões e meningite sem isolamento microbiano e a ausência de melhoria com a terapêutica antibiótica levaram à repetição de exames de imagem e, por fim, à realização de biopsia estereotáxica, que estabeleceu o diagnóstico de mucormicose. A revisão das lâminas da biopsia renal permitiu reconhecer também a presença de hifas com caraterísticas sugestivas de Mucor.

Apesar da instituição de anfotericina B lipossómica em alta dose e da drenagem percutânea das lesões renais e da coleção abcedada dos músculos paravertebral e iliopsoas adjacentes, o estado do doente deteriorou-se progressivamente. A situação ainda se complicou por hemorragia intestinal continuada, possivelmente relacionada com fístula secundária a envolvimento angioinvasivo pela mucormicose por contiguidade a partir da referida coleção abcedada. A extensão e disseminação da infeção e o agravamento do estado geral e neurológico do doente impossibilitaram desbridamentos cirúrgicos.

Como referido na descrição do caso, todas as contagens de linfócitos T CD4+ foram inferiores a 150/mm^3. Admitimos que esta forma de mucormicose angioinvasiva sistémica altamente agressiva possa ter ocorrido no contexto de imunodeficiência celular por linfocitopenia T CD4+ idiopática. Esta entidade define-se por vários critérios: taxa de CD4+ inferior a 300/mm3 ou a 20% dos linfócitos ao longo de pelo menos seis semanas; ausência de infeção pelo VIH; ausência de explicação alternativa para a linfocitopenia CD4+ [31,32]. Poderia a própria doença fúngica e processo consumptivo associado induzir tal quebra específica da imunidade? Não encontrámos na pesquisa bibliográfica referência a este aspeto nem relato de qualquer caso de mucormicose no contexto de linfocitopenia T CD4+ idiopática.

Não conseguimos esclarecer a natureza do distúrbio do metabolismo do ferro subjacente, de possível origem genética, dada a história pessoal e familiar de flebotomias. A pesquisa negativa de mutações contraria a hipótese de hemocromatose primária. Nunca foi tratado com quelantes do ferro. Como atrás referido, os doentes com hemocromatose estão mais predispostos a mucormicose. Alguns destes fungos, em particular o *Rhizopus oryzae*, têm uma capacidade peculiar de adquirir ferro livre a partir dos tecidos (como o fígado) e do sangue para o seu crescimento invasivo [7].

O doente era carpinteiro. Podemos conjeturar que possa ter inalado esporos de Mucor no decurso das suas atividades laborais. Algum tempo antes do início das manifestações neurológicas o doente começara com rinite e tosse seca. Apresentava lesões pulmonares bilaterais mal definidas, interpretadas como pneumonia. Face ao agravamento e/ou coalescência destas lesões, com evolução necrotizante, sem resposta à terapêutica antibiótica de largo espectro, podemos admitir que fossem manifestações pulmonares de mucormicose, apesar do estudo broncopulmonar efetuado (incluindo o exame micológico) não o permitir documentar.

É invulgar a apresentação multifocal da mucormicose do sistema nervoso central [16,17], onde em regra assume a forma rinocerebral, por extensão em contiguidade do processo a partir dos seios nasais. No caso descrito, apesar da recente história de rinite, nunca houve evidência clínica ou imagiológica de infeção dos seios perinasais ou das órbitas. Tal reforça a nossa convicção de que a infeção teve ponto de partida pulmonar.

Como antes referido, as espécies causadoras de mucormicose têm uma capacidade especial de invadir os vasos sanguíneos, produzindo necrose das paredes vasculares e trombos; a trombose dos vasos conduz a enfartes e disseminação hematogénea do fungo [4]. Nos indivíduos previamente saudáveis a infeção tende a ser contida por uma resposta inflamatória enérgica [3], mas, nos indivíduos imunocomprometidos ou predispostos a mucormicose, esta pode apresentar-se como uma infeção angioinvasiva fulminante, de difícil diagnóstico, que tende a disseminar e matar, como infelizmente aconteceu com o nosso doente.

Conforme descrito na literatura, a identificação do fungo em produtos biológicos colhidos é rara, o que realça a necessidade em adquirir fragmento das lesões para estudo anatomopatológico com coloração e cultura apropriadas. Contudo, atendendo à elevada probabilidade de disseminação da infeção e à sua agressividade, nem sempre o indivíduo apresenta condição clínica para que a biopsia seja realizada. Nesse âmbito, e ao contrário do que aconteceu neste caso, o diagnóstico ocorre maioritariamente *post mortem*. No futuro, com o surgimento de novos métodos estandardizados, em particular os métodos moleculares o diagnóstico da mucormicose poderá ser mais rápido, na presença de um elevado índice de suspeição.

No que concerne ao tratamento, o sucesso decorre do uso precoce de terapêutica antifúngica adequada e da correção ou eliminação dos fatores precipitantes. Recentemente tem sido estudado o uso concomitante de diferentes antifúngicos, sem benefício clinico acrescido (efeito sinérgico não comprovado) mas com elevada toxicidade. O tratamento cirúrgico (desbridamento cirúrgico dos tecidos infetados) está recomendado em associação com o

tratamento médico e tem impacto no prognóstico da doença. Contudo, mais uma vez, é necessário que os indivíduos reúnam condições clínicas para que estas medidas terapêuticas invasivas possam ser utlizadas, o que não aconteceu no caso do nosso doente.

Apesar de todos os esforços desenvolvidos, quer nos métodos de diagnóstico quer na estratégia terapêutica a mucormicose apresenta uma elevada taxa de mortalidade, conforme foi exemplificado neste caso clínico.

Este caso, pela complexa apresentação clínica e pela marcha diagnóstica adotada, é o espelho da dificuldade e da demora no diagnóstico da mucormicose, bem como da dificuldade do tratamento da infeção mesmo na presença de terapêutica antifúngica, culminando na morte do doente.

/ Bibliografia

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al. Epidemiology and outcome of Zygomycosis: a review of 929 cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634-653.

2. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 581-607.

3. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Agents of Mucormycosis and Entomophtoramycosis. In Mandell, Douglas & Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases* 7th Ed. 2010, Philadelphia, 3257-3269.

4. Chandler F, Kaplan W, Awjello L. *A colour atlas and textbook of the histopathology of mycotic diseases.* London: Wolfe Medical Publishing, LTD 1980.

5. Ochiai H, Iseda T, Miyahara S et al. Rhinocerebral mucormycosis – case report. *Neurol Med Chir* (Tokyo) 1993; 33: 373-376.

6. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 236-301.

7. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 556-569.

8. Park BJ, Pappas P, Marr K et al. Recent epidemiology of zygomycosis among organ transplant and stem-cell transplant recipients. Result from the TRANSNET surveillance network. In Microbiology ASM, ed. *47th Intersciences Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Chicago; ASM Press, 2007.

9. Stelzmueller I, Lass-Floerl C, Geltner C et al. Zygomycosis and other rare filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Int* 2008; 21: 534-546.

10.England AC 3rd, Weinstein M, Ellner J et al. Two cases of rhinocerebral zygomycosis (mucormycosis) with common epidemiologic and environmental features. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 497-498.

11. Lueg EA, Ballagh RH, Forte V. Analysis of the recent cluster of invasive fungal sinusitis at the Toronto Hospital for Sick Children. *J Otolaryngol* 1996; 25: 366-370.

12. Waldorf AR, Diamond RD. Neutrophil chemotactic responses induced by fresh and swollen *Rhizopus oryzae* spores and *Aspergillus fumigatus* conidia. *Infect Immun* 1985; 48: 458-463.

13. Waldorf AR, Ruderman N, Diamond RD. Specific susceptibility to mucormycosis in murine diabetes and bronchoalveolar macrophage defense against Rhizopus. *J Clin Invest* 1984; 74: 150-160.

14. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP et al. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 851-856.

15. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH et al. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 517-525.

16. Hopkins RJ, Rothman M, Fiore A et al. Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: Three case reports and review. *Clin Infect Dis* 1994; 19 (6): 1133-1137.

17. Verma A, Brozman B, Petito CK. Isolated cerebral mucormycosis: report of a case and review of the literature. *J Neurol Sci* 2006; 240(1): 65-69.

18. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE et al. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in a patient with cancer. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 60-66.

19. Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1301-1309.

20. Gupta KL, Khullar DK, Behera D et al. Pulmonary mucormycosis presenting as a fatal massive haemoptysis in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 13: 3258-3260.

21. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350-1360.

22. Park YS, Lee JD, Kim TH et al. Gastric mucormycosis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 904-905.

23. Oliver MR, Van Voorhis WC, Boeckh M et al. Hepatic mucormycosis in a bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 521-524.

24. Glazer M, Nusair S, Breuer R et al. The role of BAL in the diagnosis of pulmonary mucormycosis. *Chest* 2000; 117: 279-282.

25. Tedder M, Spratt FA, Anstadt MP et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1044-1050.

26. Raj P, Vella EJ, Bickerton RC. Successful treatment of rhinocerebral mucormycosis by a combination of aggressive surgical debridement and the use of systemic liposomal amphotericin B and local therapy with nebulised amphotericin – a case report. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 367-370.

27. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW et al. In vitro susceptibility of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and novel antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2587-2590.

28. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of high-dose amphotericin B lipid complex (Ambisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: Maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3487-3496.

29. Revankar SG, Hasan MS, Smith JC. Cure of disseminated mucormycosis with cerebral involvement using high-dose liposomal amphotericin B and surgery. *Med Mycol* 2007; 45: 183-185.

30. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 364-371.

31. Centers for Diseases Control (CDC), United States. Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV-infection. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 541-545.

32. Zonios DI, Falloon J, Bennett JE et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood* 2008; 112(2); 287-294.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Peritonite criptocócica após provável meningite tuberculosa num doente com hepatite C crónica

Cryptococcal peritonitis after probable tuberculous meningitis in a patient with hepatitis C virus infection

/ S. Rocha[1] / E. Ferreira[2] / J.E. Serra[3] / J. Saraiva da Cunha[4]

[1] Interna de Infecciologia
[2] Assistente Hospitalar de Infecciologia
[3] Assistente Hospitalar Graduado de Infecciologia
[4] Director do Serviço de Doenças Infecciosas,
Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondência:
Sónia Duarte Rocha
Hospitais da Universidade de Coimbra
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto, 3000-075, Coimbra, Portugal
Telefone: 239400638
Fax: 239402007
Email: soniaduarterocha@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
28/01/2015

Artigo aceite para publicação em
20/02/2015

/ Resumo

Cryptococcus neoformans é um fungo patogénico ubiquitário que atinge o ser humano, causando desde colonização pulmonar assintomática até meningite grave e infecções sistémicas. Embora raro, o atingimento hepático pode predispor o doente para peritonite criptocócica através do mesmo mecanismo da peritonite bacteriana espontânea.

Os autores descrevem um caso de peritonite criptocócica num doente do sexo masculino de 31 anos de idade, com antecedentes de hepatite C crónica tratada, após quadro de hidrocefalia secundária a provável meningite tuberculosa, diagnosticada através de critérios clínicos, epidemiológicos e citoquímicos do líquido cefalorraquidiano.

Este caso é singular dada a raridade da peritonite criptocócica e a propagação do organismo ter ocorrido através de um shunt ventriculoperitoneal sem atingimento do sistema nervoso central.

Palavras-chave: vírus da hepatite C; meningite tuberculosa; peritonite criptocócica.

/ Abstract

Crytptococcus neoformans is a ubiquitous fungal pathogen that causes human diseases ranging from asymptomatic colonization of the lungs to severe meningitis and generalized infections. Although rare, liver disease can predispose patients to cryptococcal peritonitis by the same mechanism as spontaneous bacterial peritonitis.

We describe a case of cryptococcal peritonitis in a 31-year-old male patient with hepatits C virus treated infection after hydrocephalus secondary to probable tuberculous meningitis diagnosed on clinical, epidemiological and cerebrospinal fluid analysis criteria.

This case is unique because cryptococcal peritonitis is rare and the spread of the organism occurred through a ventriculoperitoneal shunt without reaching the central nervous system.

Keywords: *hepatitis C virus; tuberculousmeningitis; cryptococcalperitonitis.*

/ Introdução

Cryptococcus neoformans é uma levedura encapsulada com distribuição ubíqua pelo ambiente[1], sendo o tracto respiratório a porta de entrada habitual no organismo humano. No entanto, o sistema digestivo pode ser considerado um potencial meio de propagação quando o microorganismo é ingerido ou através de inoculação pela corrente sanguínea após um episódio de hemorragia digestiva alta[2]. Em doentes infectados por vírus da imunodeficiência humana (VIH), o *Cryptococcus neoformans* é considerado um fungo oportunista importante mas também pode ser encontrado noutras imunodeficiências como as neoplasias[3], a sarcoidose[4] e a imunossupressão farmacológica[5]. A infecção pode apresentar-se como meningite, a manifestação mais comum, seguida de atingimento pulmonar, lesões cutâneas e envolvimento ósseo. A peritonite criptocócica é um fenómeno raro, havendo poucos casos descritos na literatura. A cirrose hepática, infecção por VIH e a doença renal crónica terminal em diálise peritoneal contínua, em regime de ambulatório, são considerados os seus factores de risco mais comuns[6].

Os autores descrevem um caso clínico de um doente com antecedentes de hepatite C crónica tratada que desenvolveu um quadro de peritonite criptocócica confirmada por exames culturais após o diagnóstico de provável meningite tuberculosa com hidrocefalia.

/ Caso Clínico

Doente do sexo masculino com 31 anos de idade, leucodérmico, com diagnóstico de hepatite C crónica (genótipo 3a) em 2006 em contexto de utilização de drogas por via endovenosa. Nesta altura apresentava hepatomegalia com esteatose no exame ecográfico e, após realização de biopsia hepática, hepatite crónica com fibrose moderada (*Score Metavir*; índice de actividade histológica A(2+3)=5; F=2). Iniciou terapêutica para a hepatite C com ribavirina 600mg oral duas vezes por dia associada a interferão α-2a peguilado 180mcg subcutâneo semanalmente, durante 24 semanas, com resposta virológica sustentada.

Dois meses depois do fim do tratamento, o doente é admitido no Serviço de Urgência por cefaleias occipitais, vómitos e vertigens com três dias de evolução. Apresentava-se apirético, com nistagmo horizontal e vertical, hiperreflexia das extremidades, sinal de Babinski e marcha atáxica. O estudo analítico e a radiografia de tórax não apresentavam alterações de relevo. A tomografia axial computorizada crânio-encefálica (TAC CE) revelava hidrocefalia tetraventricular marcada (Figura 1). Foi submetido a punção lombar que demonstrou uma pressão de abertura de 43 mmHg e um líquido cefalorraquidiano (LCR) com proteínas de 165 mg/dL, glicose inferior a 5 mg/dL, adenosina desaminase (ADA) de 20,1 U/L e pleocitose de 90 células com 90% de mononucleares. O doente foi internado no Serviço de



Figura 1 – Hidrocefalia tetraventricular à admissão no Serviço de Urgência, dois meses após o fim do tratamento para hepatite C crónica.

Doenças Infecciosas com a suspeita diagnóstica de meningite tuberculosa, iniciando isoniazida 300 mg, rifampicina 600 mg, etambutol 1200 mg e pirazinamida 1500 mg por via oral, diariamente, juntamente com dexametasona (4 mg endovenosa a cada seis horas), tendo em consideração os resultados dos exames complementares de diagnóstico e o contexto epidemiológico. Os exames culturais do LCR foram negativos para bactérias, fungos, micobactérias, antigénio criptocócico, Tinta-da-China e sífilis. Os resultados analíticos do antigénio de VIH, do antigénio criptocócico e dos testes serológicos para toxoplasmose, sífilis, e brucela revelaram-se negativos; a enzima conversora de angiotensina era de 12 nmol/mL/min. Duas semanas após a admissão foi repetida punção lombar cujo LCR demonstrou melhoria analítica com proteínas de 123mg/dL, glicose de 9 mg/dL, ADA de 10,8 U/L e pleocitose de 48 células com predomínio de mononucleares. A pressão de abertura diminuiu para 24 mmHg. Foram repetidos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente estudo microbiológico e antigénio criptocócico sérico e do LCR, revelando-se novamente negativos. À data, o doente mantinha-se assintomático e sem alterações neurológicas apesar de manter hidrocefalia documentada em exames de imagem, com líquor estéril. Manteve terapêutica antibacilar e corticoterapia em esquema de redução progressiva à data de alta.

Três meses depois do internamento descrito houve uma deterioração dos sintomas e a TAC CE demonstrou agravamento da hidrocefalia. Foi colocado um *shunt* ventrículo-peritoneal (VP) com melhoria sintomática. Contudo, cerca de uma semana após a intervenção cirúrgica, o doente manifestou queixas de dor abdominal. Os exames analíticos demonstraram elevação dos parâmetros inflamatórios (leucócitos de 10400 g/L, velocidade de sedimentação eritrocitária de 81 mm 1.ª hora e proteína C reactiva de 14,43 mg/dL) e a TAC abdominal exibiu uma colecção não organizada, envolvendo a extremidade do cateter distal do *shunt* VP associada a derrame peritoneal. Após tratamento empírico com vancomicina 1000 mg endovenosa a cada doze horas e meropenem 1000 mg endovenoso a cada oito horas diariamente, com substituição do *shunt* VP, o doente teve alta melhorado. Os estudos microbiológicos não revelaram crescimento de gérmens banais.

Cerca de quatro meses após a substituição do *shunt* VP, o doente ingressou novamente no serviço por dor e distensão abdominal. A TAC abdominal demonstrou múltiplas formações quísticas, uma das quais foi submetida a drenagem cujo exame cultural revelou crescimento de *Cryptococcusneoformans* sensível ao fluconazol e anfotericina. O mesmo isolado foi obtido no LCR colhido por punção da câmara do *shunt* VP, mas não se encontrou no LCR obtido por punção lombar, que manteve perfil semelhante ao longo das avaliações com elevação da proteinorráquia, glicorráquia baixa e diminuição da ADA com variação do grau de pleocitose (45 a 100 células, predominando as mononucleares). O doente iniciou terapêutica com anfotericina B lipossómica 5 mg/Kg/dia endovenosa durante três semanas seguida defluconazol 400 mg oral diariamente por um período de seis semanas, completando nove meses de antibacilares para provável meningite tuberculosa. Constatou-se resolução completa das formações quísticas a nível abdominal e, apesar de nova substituição do *shunt* VP, a hidrocefalia persistiu causando, como sequelas neurológicas, marcha atáxica e diplopia. Não se registou recorrência da criptococose peritoneal.

/ Conclusão

Revendo a literatura, este é o primeiro caso clínico descrito de um doente com antecedentes de hepatite C crónica tratada, sem cirrose hepática, que desenvolveu peritonite criptocócica após colocação de um *shunt* VP para drenagem de hidrocefalia secundária a provável meningite tuberculosa.

Voltando a 2007, altura em que se registou este caso clínico, a terapêutica preconizada para doentes com hepatite C crónica era o interferão α peguilado associado a ribavirina, ambos com actividades antivíricas e o primeiro com propriedades imunomoduladoras[7,8]. Entre os vários efeitos adversos, os doentes submetidos a este esquema terapêutico estão predispostos a várias infecções, nomeadamente respiratórias, gastrointestinais, pele e tecidos moles e abcessos dentários[9], mas as infecções oportunistas são raras em doentes com imunidade preservada. Alguns estudos reportam que um terço dos casos de doentes com meningite criptocócica apresenta comorbilidades: neoplasia, diabetes mellitus, patologia reumatológica, cirrose hepática, doença renal crónica, linfoma ou estão sob corticoterapia.

No doente apresentado, por um lado a quimiotaxia e fagocitose dos macrófagos, a resposta inflamatória deprimida e alteração da função dos linfócitos T provocadas pelo interferão α peguilado e ribavirina em associação com o risco aumentado pela patologia hepática (compromisso da função fagocitária dos leucócitos, hipocomplementaminemia, o uso e pressão selectiva dos antibióticos com crescimento de fungos e a necessidade de procedimentos invasivos que causam inoculação directa do microorganismo com posterior disseminação hematogénea com ponto de partida em locais gastrointestinais) e, por outro lado, o uso prolongado de corticosteróides poderão ter aumentado a susceptibilidade a desenvolvimento de infecção criptocócica.

Embora não tenha sido possível demonstrar o isolamento do *Mycobacteriumtuberculosis* nas amostras obtidas, assumimos que o nosso doente apresentava clínica compatível com meningite tuberculosa uma vez que o estudo do LCR era sugestivo e constatou-se melhoria clínica e analítica sob terapêutica antibacilar. Além disso o doente tinha antecedentes de utilização de drogas por via endovenosa e Portugal apresenta uma elevada prevalência de tuberculose na população em geral.

Outro dado que aponta para esta etiologia foi o desenvolvimento de hidrocefalia, uma das complicações mais comuns de meningite tuberculosa, estando associada a um pior prognóstico[10].

Considera-se que há indicação para colocação de *shunt* VP nos doentes que apresentem défices neurológicos persistentes ou naqueles cuja pressão intracraniana não se resolve sob punções lombares terapêuticas. A presença de proteinorráquia elevada e de pleocitose no LCR induz um risco aumentado de obstrução e, como consequência, maior probabilidade de desenvolvimento de infecções[10] como foi descrito neste caso.

Os casos de peritonite criptocócica associados a *shunt* VP têm vindo a ser reportados na literatura, mas são raros. Apresentando este caso clínico, os autores pretenderam estabelecer uma conexão entre as patologias que o doente desenvolveu, identificando uma relação causal, apesar da complexidade do quadro clínico.

/ Bibliografia

Albert-Braun S, Venema F, Bausch J, Hunfeld KP, Schafer V. Cryptococcus neoformans Peritonitis in a Patient with Alcoholic Cirrhosis: Case Report and Review of the Literature. Infection 2005; 33:282-288.

Mabee CL, Mabee SW, Kirkpatrick RB, Koletar SL. Cirrhosis: a Risk Factor for Cryptococcal Peritonitis. Am J Gastroenterol 1995; 90(11):2042-2045.

Pagano L, Fianchi L, Caramatii C et al. Cryptococcosis in Patients with Hematologic Malignancies. A Report from GIMEMA-infection program. Haematol 2004; 89:852-856.

Ewards VE, Sutherland JM, Tyer JH: Cryptococcosis of the Central Nervous System: Epidemiological, Clinical and Therapeutic Features. J NeurolNeurosurg Psychiatry 1970; 33:415-425.

Bennington JL, Haber SL, Morgenstern NL: Increased Susceptibility to Cryptococcosis following Steroid Therapy. Dis Chest 1964; 45:262-263.

El-Kersh K, Rawasia WF, Chaddha U, Guardiola J. Rarity Revisited: Cryptococcal Peritonitis. BMJ Case Rep 2013; doi:10.1136/bcr-2013-009099.

Gutterman JU. Cytokine Therapeutics: Lessons from Interferon α. ProcNatlAcadSci USA 1994; 91:1198-1205.

Patterson JL, Fernandez-Larsson R. Molecular Mechanisms of Action of Ribavirin. Rev Infect Dis 1990; 12:1139-1146.

Antonini MG, Babudieri S, Maida I et al. Incidence of Neutropenia and Infections during Combination Treatment of Chronic Hepatitis C with Pegylated Interferon α-2a or α-2b plus Ribavirin. Infect 2008; 36:250-255.

Brancusi F, Farrar J, Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. Future Microbiol 2012; 7(9):1101-1116.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ X Reunião Nacional de Co-infecção VIH/ Hepatites
Data: 19 e 20 de Junho de 2015
Organização: GEPCOI

/ XIV Encontro Nacional de Actualização em Infecciologia
Data: 14 a 16 de Outubro de 2015
Hotel Porto Palácio, Porto

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 14th European Society of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ESCMID) Summer School
July 4 - 11 Turkey / Istanbul
https://www.escmid.org/dates_events/escmid_summer_school/

/ 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention 2015 (IAS 2015)
July 19 - 22, Vancouver, Canada
http://www.ias2015.org/

/ 9th European Congress on Tropical Medicine & International Health
September 6-10, Basel, Switzerland
http://www.ectmihbasel2015.ch/

/ 2015 European Society for Clinical Virology Meeting
September 9-12 Edinburgh, United Kingdom
http://www.escv.org/

/ 2015 Viral Hepatitis Congress
September 10 - 12 Frankfurt, Germany
http://viral-hep.org/

/ ICAAC 2015
September 17 - 21, San Diego, California
http://www.icaac.org/

/ 22nd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses
October 9-13, Strasbourg, France
http://www.hcv2015.org/

/ The 15th European AIDS Conference
October 21 - 24, Barcelona, Spain
http://www.eacs-conference2015.com/

/ 17th International Congress on Infectious Diseases
March 2-5, 2016, Hyderabad, India
http://www.isid.org/icid/

/ 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2016)
9 - 12 April 2016, Istanbul, Turkey
www.escmid.org/eccmid2016

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** 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 originais deverão ser enviados para a morada acima referenciada, dirigidas ao Conselho Redactorial da **RPDI**.
Os Artigos Originais 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**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.
Os originais, escritos em português ou em inglês, devem ser enviados em suporte informático, acompanhados de duas cópias impressas.
O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor, sempre que possível, remeter-nos as mesmas em papel fotográfico ou slide para posterior digitalização e tratamento.

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(s) autor(es), 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 ao(s) autor(es) 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, 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 dactilografadas a dois espaços em folhas separadas 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. Fotografias
Todas as fotografias deverão ser enviadas em papel ou slide ou digitalizadas em alta resolução (não enviar fotografias em suporte informático digitalizadas em baixa resolução).

7. Quadros e Gráficos
Devem ser enviados em folhas separadas, dactilografadas a 2 espaços, identificados com o número de aparecimento no texto e com um título informativo na parte superior. 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 outro meio de divulgação 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 devem estar concluídas até 5 dias úteis após a notificação.
- ☐ O suporte financeiro, assim como as organizações envolvidas, foram declarados no manuscrito.
- ☐ Os Autores declararam, em documento a enviar como 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)