VOLUME 4
02/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Maio > Agosto 2008
ISSN 1646-3633

O papel da biopsia aspirativa na avaliação de linfadenomegalias em doentes com infecção por VIH

/51

/57 Leptospirose – casuística do Serviço de Infecciologia do Centro Hospitalar de Coimbra 1990-2007

/63 Micose oportunista emergente em doente imunocomprometido

/66 Pleuropericardite por *Streptococcus pneumoniae*

/71 Espondilodiscite por *Streptococcus agalactiae*

/75 Meningite Asséptica após administração de Imunoglobulina – a propósito de um caso clínico



www.spdi.org
Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Congresso Nacional de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica, SIDA e Parasitologia

www.congresso2008-apecs-di-spp.com

Congresso Nacional de Doenças Infecciosas/Microbiologia Clínica

Congresso Nacional sobre Sida

III Congresso Português de Parasitologia

Vilamoura, 8 a 11 de Outubro de 2008
Hotel Tivoli Marinotel

Secretariado Executivo:
Eurocongressos | Av. Elias Garcia, 147, 5º Esq.
1050-099 Lisboa - Portugal
Tel.: +351 211 147 170
Fax: +351 211 147 179
Tlm: +351 917 841 226
E-mail: meet@eurocongressos.pt

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 4, N.º 2, Maio > Agosto de 2008 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

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

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Paginação
Menta Design

/ Revisão
Dra. Ângela Barroqueiro

/ Impressão
Papelmunde - SMG, Lda

/ Créditos fotográficos
capa e página 48 - ©iStockphoto.com/ Mitar Holod
página 60 - ©iStockphoto.com/ Oleg Kozlov
página 69 - ©iStockphoto.com/ Linde Stewart
página 77 - ©iStockphoto.com/ Kristian Stensønes

/ Depósito legal
246017/06

/ Tiragem
1000 exemplares

/ Distribuição
CTT

/ Número Avulso
8,75 euros

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

/ ISSN 1646-3633

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

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

Corpos Gerentes da SPDIMC

/ Direcção
Presidente - Prof. Dr. Kamal Mansinho
Vice-Presidente - Prof. Doutora Teresa Marques
Secretário - Dr. Fernando Maltez
Tesoureiro - Dr. Fernando Borges
Vogal - Prof. Doutor Francisco Antunes

/ Assembleia-Geral
Presidente - Prof. Doutor Henrique Lecour
Vice-Presidente - Dra. Helena Coelho
Secretário - Dra. Valquíria Alves

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Doutor António Meliço-Silvestre
Vice-Presidente - Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Vogal - Dra. Maria da Graça Carvalho Ribeiro

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

/ Director
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

/ Director Honorário
Prof. Doutor Carvalho Araújo

/ Editor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha

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

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

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

03/RPDI
Maio > Agosto de 2008 / Vol. 4 > N.º 2



EDITORIAL / *EDITORIAL*

49 Palavras a Francisco Antunes
/ Prof. Doutor António Meliço-Silvestre

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

51 O papel da biopsia aspirativa na avaliação de linfadenomegalias em doentes com infecção por VIH
A. Ferreira | R. Serrão | R. Marques | S. Silva | S. Xerinda | C. Piñeiro | A. Prisca | S. Rocha Silva | I. Amendoeira | H. Barroca | D. Pinheiro | T. Carvalho | A. Sarmento

57 Leptospirose – casuística do Serviço de Infecciologia do Centro Hospitalar de Coimbra 1990-2007
A. Speidel | R. Faísca | C. Fernandes | A. Vieira | M. S. J. Barros | C. Valente | L. Trindade | M. J. Faria | H. Almeida | L. Correia

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

63 Micose oportunista emergente em doente imunocomprometido
J. R. Silva | B. Faria | A. Carragoso | O. Gaspar | P. Ministro | A. Queirós

66 Pleuropericardite por *Streptococcus pneumoniae*
R. Antunes | A. Carvalho | M. S. Ferreira

71 Espondilodiscite por *Streptococcus agalactiae*
Edna Quintas | António Prisca | Margarida Tavares | António Sarmento

75 Meningite Asséptica após administração de Imunoglobulina – a propósito de um caso clínico
Susana Lemos Cabral | Rosa Sá | Isabel Ramos | Joaquim Oliveira | J. Saraiva da Cunha | A. Meliço-Silvestre

79 Errata
80 Agenda / *Notebook*
81 Fórum

EDITORIAL / *EDITORIAL*

Palavras a Francisco Antunes



/ **Prof. Doutor António Meliço-Silvestre**
Director da Revista Portuguesa
de Doenças Infecciosas

Um Congresso Nacional, uma efeméride, a consagração de Francisco Antunes, um Homem que com determinação e trabalho conseguiu alcandorar-se, calcorreando Lisboa, do Instituto de Higiene e Medicina Tropical à sua Faculdade, ao lugar de Professor Catedrático de uma das mais conceituadas Faculdades de Medicina do País e de que hoje, por eleição de seus pares, é o digno Presidente do Conselho Pedagógico.

E, neste contexto, relembro as palavras a Francisco Antunes que proferi, em sede de Júri de Provas Académicas para Professor Associado, e que passei à estampa no livro *Reflexos numa Vida – Em homenagem às Escolas e aos Centros Médicos do Saber.*

E cito:"Foi com grato prazer que aceitei a incumbência da minha Faculdade de Medicina para redigir o Parecer sobre a Candidatura do Prof. Doutor Francisco Antunes a Professor Associado. É que para além de um Curriculum bem estruturado, que revela um intenso e multifacetado trabalho científico de cariz nacional e internacional, Francisco Antunes é meu particular amigo e companheiro de lutas contra as doenças infecciosas, desde que em 1985 e por estrita decisão da minha Faculdade, assumi a Direcção do Serviço de Doenças Infecciosas dos HUC, e posteriormente a Regência da Cadeira de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina de Coimbra, em substituição, sempre difícil para um jovem doutorado, do Prof. Doutor Carrington da Costa, chamado a desempenhar funções no Serviço e na Cadeira de Medicina Intensiva..."

Como me orgulho por ter proferido estas palavras, antecipando o tempo, no já longínquo ano de 1993.
E cito: "Francisco Antunes, com Curriculum denso e bem redigido é um digno sucessor de Carvalho Araújo, expoente máximo da Infecciologia Nacional, a quem saúdo como Mestre e Cidadão..."

Não ofuscando o Mestre, por Carvalho Araújo se encontrar naquele patamar único reservado a personalidades de excepção, Francisco Antunes é hoje um mui digno investigador e universitário, pelo que tenho de felicitar o Professor Rui Sarmento por pessoalmente o ter convidado, na qualidade, na altura, de Presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e seguindo o rotativismo Norte-Centro-Sul, para presidir à Reunião que é, sem qualquer dúvida, a Magna Carta da Infecciologia Nacional.

Congresso Nacional, o ponto de encontro por excelência de todos os distintos profissionais que enfrentaram os velhos e, muito em particular, os novos desafios desta ciência exacta, tantas e tantas vezes desprezando os próprios riscos para bem do seu semelhante.

De Henrique Lecour, um expoente intelectual da Infecciologia na sua visão estratégica e de Rui Proença, na forte componente clínica, a todos os Amigos que aqui tinham todo o direito

a serem referidos, e de que pontualmente destaco Rocha Marques, Rui Côrte-Real, Germano do Carmo, Mota Miranda, Lino Rosado, António Sarmento, José Malhado, Fernando Maltez, Carlos Vasconcelos...

Francisco Antunes vai certamente sentir a grata satisfação dos vencedores, por ver todos os Amigos à sua volta, da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas presidida por Kamal Mansinho e hoje felizmente alargada à Microbiologia Clínica, de Melo Cristino a Teresa Marques, à Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da Sida, no abraço a António Vieira, à Sociedade de Parasitologia que Francisco Antunes teve o condão e a arte de aproximar.

Que bela iniciativa enriquecida por tantas participações de Colegas estrangeiros que lhe transmitem um brilho acrescido.

No abraço a Saraiva da Cunha, digno Editor desta nossa Revista, vai o agradecimento sincero por esta oportunidade concedida.

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

O papel da biopsia aspirativa na avaliação de linfadenomegalias em doentes com infecção por VIH

The role of fine needle aspiration biopsy in the evaluation of lymphadenopaty in HIV-infected patients

/ A. Ferreira[1] / R. Serrão[1] / R. Marques[1]
/ S. Silva[1] / S. Xerinda[1] / C. Piñeiro[1]
/ A. Prisca[1] / S. Rocha Silva[1]
/ I. Amendoeira[2] / H. Barroca[2]
/ D. Pinheiro[3] / T. Carvalho[3] / A. Sarmento[1]

[1] Serviço de Doenças Infecciosas
[2] Serviço de Anatomia Patológica
[3] Laboratório de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica. Hospital de S. João, Porto

Correspondência:
Rui Marques
Serviço de Doenças Infecciosas
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202-451 Porto
Telefone: 225512389
Fax: 225512216
e-mail: rmarques@hsjoao.min-saude.pt

/ Resumo

As linfadenomegalias são um achado frequente no exame físico dos doentes com infecção por VIH. Em Portugal, a tuberculose é a infecção oportunista definidora de SIDA mais frequente e o envolvimento ganglionar é comum nestes doentes, pelo que é importante o rápido esclarecimento etiológico de adenomegalias nesta população. A biopsia aspirativa é um método minimamente invasivo, que permite, em doentes no ambulatório, a colheita de material para estudo citológico e microbiológico. Neste estudo de 524 amostras, colhidas em doentes com défice imunitário moderado/grave – contagem média dos linfócitos T CD4+ de 330±231/mm^3 – este procedimento permitiu diagnosticar tuberculose ganglionar em 120 (23%) dos casos. Na maioria das amostras (55%) foi encontrado um padrão citológico de hiperplasia linfóide reactiva. O diagnóstico de linfoma, confirmado por biopsia excisional, foi efectuado em 10 casos. Em 96 (18%) das amostras o material obtido foi considerado inconclusivo ou insuficiente para o diagnóstico citológico. A biopsia aspirativa revelou ser um método simples, seguro e eficaz na avaliação de linfadenomegalias periféricas em doentes com infecção por VIH, permitindo evitar, na maioria dos casos, a biopsia excisional. A tuberculose, uma infecção oportunista frequente na nossa população, pôde ser correcta e rapidamente identificada e prontamente tratada.

Palavras-chave: adenomegalia, biopsia aspirativa, VIH

/ *Abstract*

Lymphadenopathy is a very common clinical finding in HIV-infected patients. In Portugal, where tuberculosis remains the main AIDS defining opportunistic infection, the etiologic diagnosis of enlarged lymph nodes is a major problem. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) of enlarged lymph nodes is a simple technique that can be performed on an outpatient basis and the collected material is suitable for cytologic and microbiologic studies. In this study of 524 samples, obtained from patients with moderate/severe immunodeficiency – mean CD4 cell count 330±231 cells/mm^3 – this procedure established the diagnosis of lymph node tuberculosis in 120 (23%) cases. Most samples (55%) were consistent with reactive lymphoid hyperplasia. Lymphoma, confirmed by excisional biopsy,

was diagnosed in 10 patients. In 96 (18%) samples the obtained material was considered inconclusive or insufficient for a cytologic diagnosis. Fine needle aspiration biopsy was found to be a simple, safe and reliable evaluating procedure for lymphadenopaties in HIV-infected patients, sparing, for most patients, a lymph node excision. A major opportunistic infection, tuberculosis, could be correctly identified and promptly treated.

Key-words: *Lymphadenopathy, fine-needle aspiration biopsy, HIV*

/ Introdução

As linfadenomegalias são um achado frequente no exame físico dos doentes com infecção por VIH. Entre as entidades causadoras, incluem-se a linfadenomegalia generalizada persistente (LGP) associada à infecção VIH, diversas infecções oportunistas e neoplasias. Sendo a tuberculose a doença definidora de SIDA mais comum em Portugal[1], muitas vezes apresentando-se com atingimento ganglionar, o rápido diagnóstico etiológico de linfadenomegalias nesta população assume particular importância.

A biopsia aspirativa (BA) tornou-se o principal método de investigação de manifestações ganglionares em doentes com infecção por VIH. A BA é uma técnica simples e rápida[2-4]. A sua fácil execução torna-a particularmente útil no estudo de linfadenopatias periféricas em ambulatório, potencialmente diminuindo a necessidade de biopsia excisional.

O objectivo deste estudo foi avaliar a utilidade do exame citológico de material obtido pela biopsia aspirativa por agulha fina, na abordagem diagnóstica de adenopatias periféricas em doentes com infecção por VIH.

/ Doentes e Métodos

O estudo, retrospectivo, decorreu no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. João e incluiu todos os doentes infectados por VIH, observados entre 1997 e 2006, que foram submetidos a BA ganglionar. Foram revistos os boletins clínicos e os registos informáticos destes doentes, sendo considerados o estádio clínico (de acordo com os critérios de classificação dos CDC), os dados demográficos, epidemiológicos, imunológicos e virológicos no momento do procedimento.

A maioria dos exames foi realizada em ambulatório, após ter sido obtido o consentimento informado do doente.

Utilizou-se o método de biopsia por agulha fina de 22G (0,7mm) e seringa de 10 mL acopolada a sistema de suporte de seringas Cameco®. A técnica foi executada por um infecciologista, respeitando as medidas de segurança indicadas, nomeadamente uso de luvas, máscara e óculos de protecção. Foram realizadas, em média e por rotina, duas punções em cada doente.

O material recolhido foi enviado para estudo citológico e microbiológico. Após 1999, foi também efectuada pesquisa do ADN do *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) por *polimerase chain reaction* (PCR). O material para estudo citológico foi colocado em lâminas fixadas em álcool a 95% para coloração com hematoxilina-eosina e/ou histoquímica (Ziehl-Neelsen, Grocott, PAS), e seco ao ar para coloração com Giemsa (Figura 1). A partir de 2003 procedeu-se também à lavagem das agulhas em PBS e envio para estudo imunofenotípico.

O diagnóstico citológico dos linfomas foi efectuado com recurso a estudo imunocitoquímico e/ou imunofenotipagem.

Para estudo microbiológico a amostra é previamente descontaminada e concentrada. Até Abril de 1998 a amostra era semeada em meio sólido de Löwenstein-Jensen e em meio líquido de Middlebrook 7H12, com leitura no sistema BACTEC 460 TB [7]. Após essa data passou a ser utilizado o sistema BACTEC MGIT 960

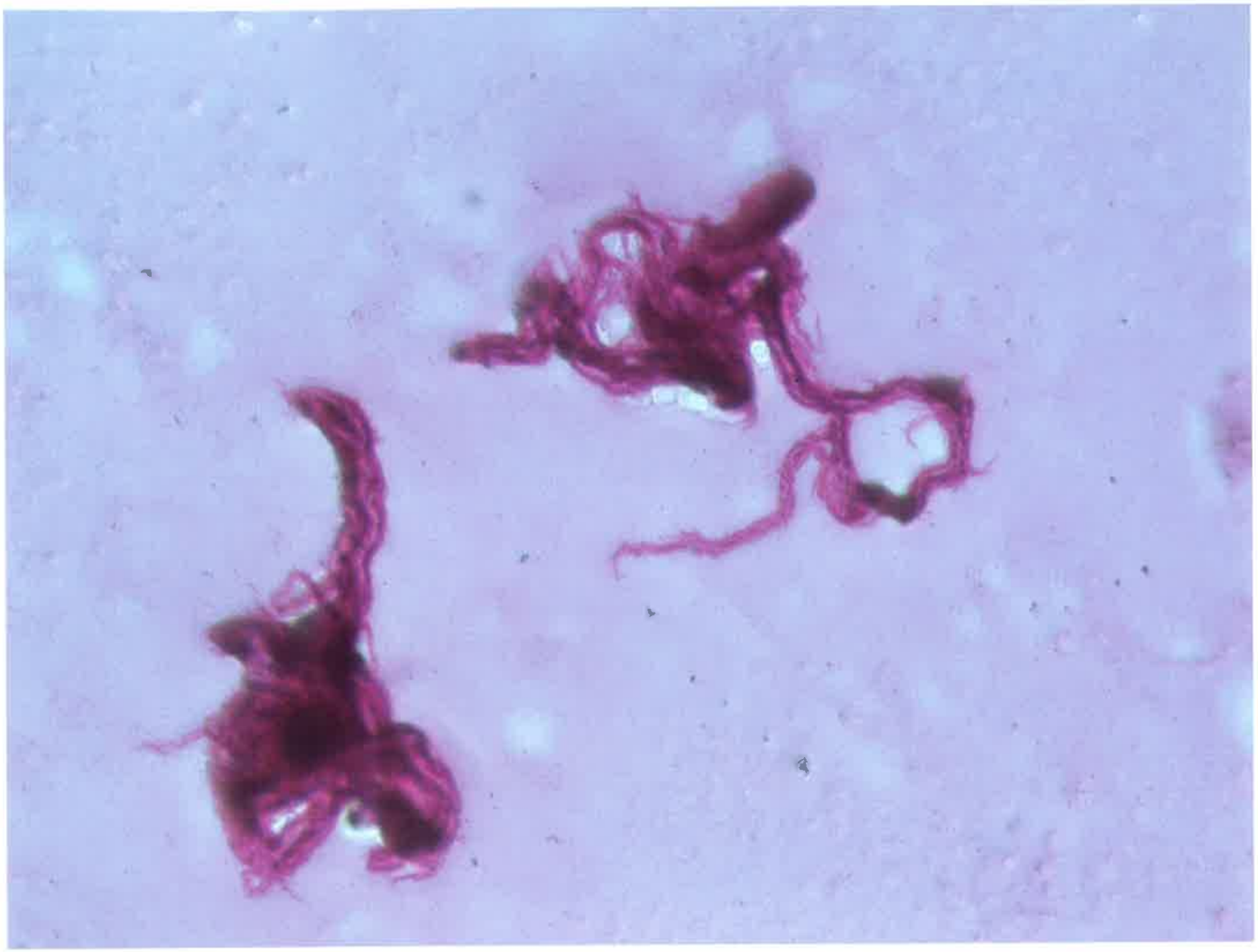


Figura 1: Esfregaço de cultura em meio MGIT - BAAR's com morfologia em corda.

(Figura 2), com positividade confirmada pelo método de Ziehl-Neelsen e identificação efectuada por técnicas de hibridização de ácidos nucleicos, com determinação sistemática da sensibilidade da micobactéria aos antibacilares.

/ Resultados

Foram realizadas 524 BA em 412 doentes, com idade média de 34 ±10 anos; 4 doentes eram crianças com menos de 13 anos de idade. A maioria dos doentes (74%) era do sexo masculino. O local de punção mais comum foi o axilar (65%).

Quatrocentos e quatro (98%) doentes estavam infectados por VIH -1 e os restantes por VIH-2. O factor de risco de aquisição da infecção por VIH foi a toxicodependência endovenosa em 262 (64%) doentes, em 146 (35%) o risco foi sexual; em 3 doentes a via de transmissão foi vertical e transfusional em um doente.

Vinte e quatro por cento dos doentes tinham tido previamente uma infecção oportunista definidora de SIDA.

Na altura do procedimento a contagem média dos linfócitos T CD4+ nos doentes adultos era de 330±231/mm^3 (variação: 1 - 1575/mm^3). Nos doentes com infecção por VIH-1, a carga vírica média era de 148490±184286 cópias ARN-VIH/mL (variação: 204±747000 cópias/mL), 18% dos doentes tinham carga vírica indetectável no plasma e 12% tinham carga vírica superior a 750000 cópias ARN-VIH/mL.

A descrição dos diagnósticos efectuados pode ser encontrada na tabela 1. O padrão de hiperplasia linfóide reactiva foi encontrado em 287 (55%) amostras.

A tuberculose foi diagnosticada em 120 (23%) amostras, tendo o diagnóstico sido baseado em (um ou mais critérios): demonstração de BAAR pelo método Ziehl-Neelsen (n= 51), padrão granulomatoso/necrose caseosa (n= 94), pesquisa positiva de ADN-Mt por PCR (n= 44) e exame cultural positivo (n= 75).

Nas 94 amostras com padrão citológico granulomatoso/necrose caseosa,

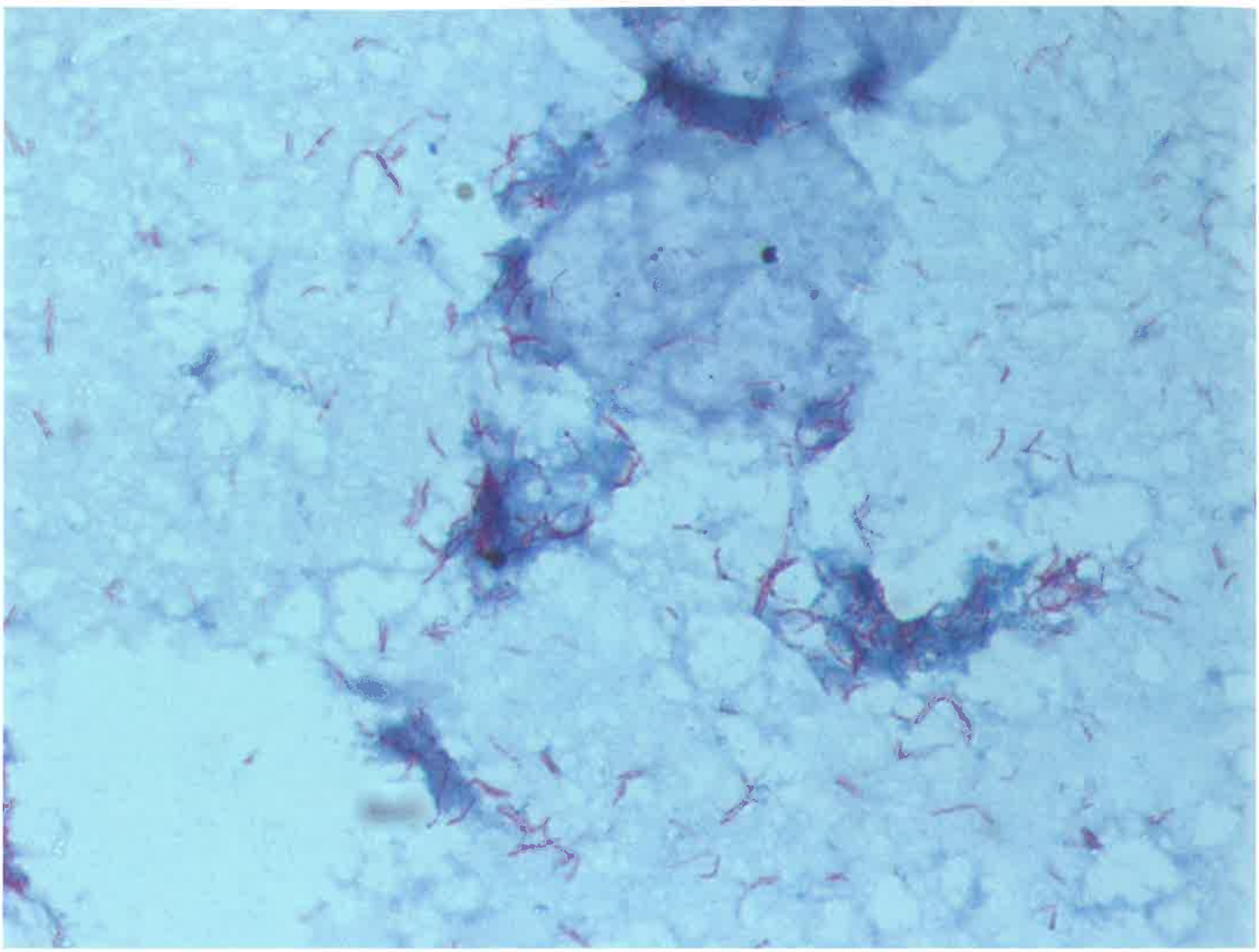


Figura 2: Exame micobacteriológico directo - identificação de BAARs.

o diagnóstico de tuberculose teve confirmação microbiológica (positividade de um ou mais métodos) em 75 amostras (80% dos casos): pesquisa de BAAR por Ziehl-Neelsen em 41 amostras, pesquisa de ADN-Mt por PCR em 36 e exame cultural para Mt em 50. Em 19 amostras (20%) o exame microbiológico foi negativo (tabela 2). Em 22 das 287 (8%) amostras com padrão citológico de hiperplasia linfóide reactiva foi efectuado o diagnóstico de tuberculose (tabela 3), baseado na positividade de (um ou mais métodos): pesquisa de BAAR por Ziehl-Neelsen (n=5), pesquisa de ADN-Mt por PCR (n=3) e exame cultural (n=17).

Globalmente, os diagnósticos de tuberculose foram baseados na positividade de estudos microbiológicos em 84% dos casos.

Os outros diagnósticos efectuados foram: linfoma em 10 casos, doença disseminada por *Mycobacterium avium* complex (MAC) em 5, cisto branquial e sarcoma de Kaposi em 2 cada, carcinoma epidermóide e lipoma em 1 doente cada.

Em 96 (18%) BA o material obtido foi considerado inconclusivo ou insuficiente para o diagnóstico citológico. Em nenhum destes doentes veio posteriormente a ser efectuado um diagnóstico de infecção ou de neoplasia oportunista.

/ Discussão

O diagnóstico rápido das complicações da infecção VIH é muitas vezes atrasado por estas poderem ocorrer com manifestações clínicas não específicas.

O tecido linfóide é o principal compartimento anatómico onde ocorre a replicação do VIH e a presença de linfadenomegalias é muito comum nesta população, na maioria dos casos associada a linfadenomegalia generalizada persistente (LGP). Contudo, é muitas vezes difícil efectuar um diagnóstico diferencial entre esta entidade benigna e uma causa infecciosa ou neoplásica nestes doentes.

Em Portugal, a tuberculose, isoladamente, constitui a infecção oportunista definidora de SIDA mais frequente – 43,5% dos casos de SIDA [1] – e é comum o atingimento ganglionar [9], em doentes com infecção por VIH e tuberculose extra-pulmonar [8]. Em populações com elevada prevalência de tuberculose, mesmo as linfadenomegalias simétricas e pequenas, geralmente associadas a LGP, podem ser de etiologia tuberculosa em cerca de 12% dos casos [10].

A BA ganglionar é um método simples, minimamente invasivo e de baixo custo, que permite a colheita de material ganglionar para estudo citológico, microbiológico, imunofenotípico, molecular, etc. Neste estudo de 524 amostras, a LGP foi, como noutras séries [11,12], a causa mais comum de linfadenomegalias nesta população. Com o uso de critérios mais selectivos para a execução de BA, a frequência deste diagnóstico citológico benigno (hiperplasia linfóide reactiva) iria, provavelmente, baixar, mas com risco potencial de não identificar uma doença grave, de tratamento relativamente fácil. Por outro lado, a demonstração de um processo benigno contribui para a tranquilização do doente.

A tuberculose foi a etiologia infecciosa mais frequente na nossa série. Nos doentes com infecção por VIH, principalmente nos gravemente imunodeprimidos, a possibilidade de atingimento ganglionar pelo processo bacilar é elevada, aumentando a probabilidade de obter uma citologia positiva através da BA [13]. Estão descritos três padrões citológicos de linfadenite bacilar [14]: presença de granulomas, necrose e necrose com granulomas. Em populações com elevada prevalência de tuberculose, a presença de granulomas, mesmo sem demonstração de BAARs, é sugestiva de tuberculose [15,16]. O nosso estudo sublinha a importância do exame microbiológico concomitante: 22 (8%) das amostras com padrão citológico benigno vieram a revelar-se positivas para *Mycobacterium tuberculosis*.

A identificação de MAC em 5 amostras é consistente com o facto de 32% dos nossos doentes apresentarem uma imunodeficiência grave.

A neoplasia mais frequente foi o linfoma e em apenas dois casos foi feito o diagnóstico de sarcoma de Kaposi. Foi realizada biopsia excisional, para confirmação, em todos os aspirados com diagnóstico de linfoma - 5 linfomas de Hodgkin e 5 linfomas não-Hodgkin.

Dezoito por cento das amostras foram inconclusivas, a maior parte das quais por material escasso ou inadequado. Esta percentagem reflecte as limitações do procedimento na prática clínica diária, relacionadas com a mobilidade e/ou o pequeno tamanho, ou resolução das linfadenomagalias, na altura da aspiração. A hipersensibilidade local de alguns doentes pode também contribuir para dificultar a aspiração do material. Outra causa possível é a baixa celularidade dos gânglios numa das fases da LGP.

Existem questões de segurança associadas à realização deste procedimento, efectuado em doentes com VIH e potencialmente co-infectados por vírus da hepatite C ou B. Embora o risco mais óbvio para o profissional de saúde ao executar uma biopsia com

TABELA 1. DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO OBTIDO EM 524 AMOSTRAS GANGLIONARES DE BIOPSIAS ASPIRATIVAS

Diagnóstico	Nº de amostras	%
Hiperplasia linfóide reactiva	287	54,8
Tuberculose	120	22,9
Doença disseminada por MAC	5	0,9
Linfoma	10	1,9
Sarcoma de Kaposi	2	0,4
Cisto branquial	2	0,4
Lipoma	1	0,2
Carcinoma epidermóide	1	0,2
Não conclusivo	96	18,3
Total	524	100

TABELA 2. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DAS AMOSTRAS COM PADRÃO GRANULOMATOSO/NECROSE CASEOSA

Exame	Amostras com padrão granulomatoso/necrose caseosa (Nº amostras = 94)	
	Nº	%
Ziehl-Neelsen positivo*	41	44
PCR DNA-Mt positivo*	36	38
Cultura positiva (Mt)*	50	53
Microbiológico negativo	19	20

* Positividade de um ou mais métodos

TABELA 3. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE TUBERCULOSE EM AMOSTRAS COM PADRÃO DE HIPERPLASIA LINFÓIDE REACTIVA

Exame microbiológico positivo*	Padrão hiperplasia linfóide reactiva (N=22)	
	Nº	%
Ziehl-Neelsen	5	23
PCR DNA-Mt	3	14
Cultura (Mt)	17	77

* Os exames microbiológicos foram negativos em 265 das 287 (92%) amostras com padrão citológico de hiperplasia linfóide reactiva

agulha fina, seja o da picada acidental, não deve ser esquecido o risco de exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*, devendo ser implementadas medidas adequadas de protecção, incluindo o uso de técnica adequada para evitar a aerossolização de agentes infecciosos na preparação das lâminas.

Em conclusão, a BA é um método simples, seguro e eficaz na avaliação de linfadenomegalias em doentes com infecção por VIH, evitando na maioria dos casos a biopsia excisional. A tuberculose, uma infecção oportunista frequente, pode ser correcta e rapidamente identificada e prontamente tratada.

/ Bibliografia

1 - Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis; Doc. 138, Junho 2007

2 - Gleeson M, Herbert A, Richards A. "Management of lateral neck masses in adults." *BMJ* 320:1521-4, 2000

3 - Gupta AK, Nayar M, Chandra M. "Reliability and limitations of fine needle aspiration cytology of lymphadenopathies." *Acta Cytol* 35:777-83, 1991

4 - Ramzy I, Rone R, Schultenover SJ et al. "Lymph node aspiration biopsy. Diagnostic reliability and limitations - an analysis of 350 cases." *Diagn Cytopathol* 1:39-45, 1985

6 - Hsu SM, Raine L, Fanger H. "A comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies." *Am J Clin Pathol* 75:734-8, 1981

7 - Nolte FS, Metchock B: *Mycobacterium in manual of Clinical Microbiology*; Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC e Yolken RH, 6th Edition, Washington DC, American Society for Microbiology: 400-37, 1995.

8 - Chaisson RE, Schecter GF, Theuer CP, et al. "Tuberculosis in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clinical features, response to therapy and survival." Am *Rev Resp Dis* 136:570-4, 1987

9 - Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al. "Extrapulmonary tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus infection." *Medicine* 70:384-97, 1991

10 - Bem C, Patil PS, Bharucha H, et al. "Importance of human immunodeficiency virus-associated lymphadenopathy and tuberculous lymphadenitis in patients undergoing lymph node biopsy in Zambia." Br *J Surg* 83:75-8, 1996

11 - Bottles K, McPhaul LW, Volberding P. "Fine-needle aspiration biopsy of patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience in an outpatient clinic." *Ann Intern Med* 108:42-5, 1988

12 - Grossl NA, Mosunjac MI, Wallace TM. "Utility of fine needle aspiration in HIV-positive patients with corresponding CD4 counts. Four years experience in large inner city hospital." *Acta Cytol* 41:811-6, 1997

13 - Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP et al. "Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases." Br *J Surg* 77:911-2, 1990

14 - Llatjos M, Romeu J, Clotet B, et al. "A distinctive cytologic pattern for diagnosing tuberculous lymphadenitis in AIDS." *J Acquir Immune Defic Syndr* 6:1335-8, 1993

15 - Lee KC, Tami TA, Lalwani AK, Schecter G. "Contemporary management of cervical tuberculosis." *Laryngoscope* 102:60-4, 1992

16 - Lau SK, Wei WI, Hsu C, et al. "Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculosis lymphadenopathy." *J Laryngol Otol* 104:24-7, 1990

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Leptospirose – casuística do Serviço de Infecciologia do Centro Hospitalar de Coimbra 1990-2007

Leptospirosis – data from de Infectious Diseases Service of the Centro Hospitalar de Coimbra 1990-2007.

/ A. Speidel[1] / R. Faísca[2] / C. Fernandes[1]
/ A. Vieira[3] / M. S. J. Barros[2] / C. Valente[2]
/ L. Trindade[2] / M. J. Faria[2] / H. Almeida[2]
/ L. Correia[4*]

Serviço de Doenças Infecciosas, Director: A. Vieira
*Laboratório de Patologia Clínica, Director: H. Pereira

[1] Interna do Internato Complementar de Infecciologia
[2] Assistente Hospitalar de Infecciologia
[3] Assistente Hospitalar Graduado de Infecciologia
[4] Assistente Hospitalar Graduado de Patologia Clínica

Correspondência:
Andrea Speidel
Rua Vitorino Nemésio, nº 235,
3030-360 Coimbra
Telefone: 93 8584222
e-mail: andreaspeidel@sapo.pt

/ Resumo

Os autores apresentam uma breve introdução teórica acerca da Leptospirose e uma revisão casuística dos casos de Leptospirose diagnosticados no Serviço de Doenças Infecciosas do CHC entre Janeiro de 1990 e Julho de 2007.
Foram analisados retrospectivamente os aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas, achados laboratoriais e evolução.
Identificaram-se 97 casos, 49 homens e 48 mulheres, com média de idades de 51.7 anos (mínimo-17; máximo-82). Relativamente à exposição sazonal, houve um maior número de casos nos meses de Abril a Junho (36.1%), com um pico em Janeiro (13.4%). Em 68.7% dos casos identificou-se contacto com animais e/ou solo ou água contaminados. Nos restantes 31.3% não havia registo de dados epidemiológicos, no entanto é de salientar que a maioria da população estudada habitava em meio rural. Quanto às manifestações clínicas, a febre (93.8%) e as mialgias (67.0%), foram as manifestações mais constantes, seguindo-se a icterícia (40.2%). As queixas gastrointestinais foram frequentes (náuseas e vómitos 30.9%, diarreia 7%). Outras manifestações incluíram sintomas respiratórios (15.5%), conjuntivite (12.4%) e sinais meníngeos (6.2%). Analiticamente foram frequentes a trombocitopenia, alterações da função hepática e alterações da função renal.
A mortalidade foi de 2.1%.

Palavras-chave: Leptospirose, manifestações clínicas, casuística

/ *Abstract*

The authors made a short introduction and a review of the cases of Leptospirosis diagnosed in an Infectious Diseases Unit from a Central Hospital of the Central Region of Portugal, between January 1999 and July 2007. Epidemiological features, clinical manifestations, laboratorial findings and outcome were analysed retrospectively. There were identified 97 cases, 49 men and 48 women, with an average age of 51.7 years (17-82yr). There was a larger number of cases diagnosed between April and June (36.1%) with a peak in January (13.7%). In 68.7% of the cases was identified contact with animals and/or contaminated soil or water; in the remaining 31.3%, there were no records of epidemiological data, but the majority of the studied population lived in rural settings. The most common clinical

manifestations were fever (93.8%) and myalgia (67.0%) followed by jaundice (40.2%). Gastrointestinal complaints were frequent such as nausea, vomiting (39%) and diarrhea (7.0%). Other manifestations included respiratory symptoms (15.5%), conjunctival suffusion (12,4%) and aseptic meningitis (6.2%). Analytically, thrombocytopenia and alterations of liver and kidney functions were frequent. The mortality rate was 2.1%.

Key-words: *leptospirosis, clinical manifestations, clinical data*

/ Introdução

A Leptospirose, uma zoonose de distribuição mundial[1], está associada a uma extensa variabilidade de manifestações clínicas[2,3], sendo frequentemente assintomática, facto que contribui para que seja uma entidade subdiagnosticada[4].

Com este trabalho, os autores pretenderam efectuar uma breve revisão teórica desta patologia e apresentar a casuística de um Serviço de Doenças Infecciosas de um hospital da zona centro do país.

/ Agente etiológico

As Leptospiras são espiroquetas delgadas e espiraladas (0.1x6.0 a 20.0µm) com um gancho em uma ou nas duas extremidades[1,5]. São aeróbios obrigatórios, de crescimento lento em cultura. Historicamente o género *Leptospira* era subdividido em duas espécies: *L. interrogans* e *L. biflexa*, que agrupavam respectivamente as estirpes não patogénicas e patogénicas. Actualmente e de acordo com a análise de ácidos nucleicos consideram-se 17 espécies, algumas das quais incluem estirpes patogénicas e não patogénicas[1,5]

/ Aspectos epidemiológicos

Os principais reservatórios das Leptospiras são roedores, no entanto, outras espécies de mamíferos podem ser infectados: cães, porcos, bovinos, ovinos, veados, doninhas, ouriços-cacheiros, etc[1,6,7,8]. O animal infectado excreta Leptospiras na urina contínua ou intermitentemente ao longo da vida[1]. O homem é infectado através do contacto directo com os animais (ex. mordedura) ou indirectamente através do contacto de pele e mucosas com solo, água ou vegetação contaminados com urina. Deste modo a Leptospirose aparece frequentemente associada a práticas de lazer (ex. banhistas, pescadores), ou a certas profissões, como trabalho em minas, esgotos, agricultura, etc.[6,8,9,10,11]. As Leptospiras podem penetrar através de escoriações cutâneas ou de mucosas íntegras tais como da nasofaringe, orofaringe e conjuntivas[6]. As exposições recreacionais têm vindo a aumentar, contrariamente às exposições profissionais, cujo relevo tem diminuído[1, 12].

Já foram descritos casos de transmissão vertical e de contágio sexual[13, 14].

As condições meteorológicas condicionam a transmissão da Leptospirose, ocorrendo em Portugal, com uma maior incidência estivo-outonal[9,11].

/ Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da Leptospirose variam desde formas subclínicas até formas graves, potencialmente fatais[1,4,6,12].

Após um período de incubação médio de 10 dias, variando de 2 a 26 dias, inicia-se abruptamente uma primeira fase, designada septicémica ou leptospirémica, em que se encontram Leptospiras no sangue e LCR[1,15]. Esta fase manifesta-se por febre elevada, cefaleias e mialgias[1,7,11,16]. Pode ocorrer sufusão conjuntival[1,3,6,11,15], dor abdominal, anorexia, náuseas e vómitos, diarreia [1,3,6,11], faringite[1,7,9], exantema maculopapular[1,3,6,9], linfadenopatia, hepatoesplenomegália[1,3,6,11], tosse, dor torácica[1,3,6,11], hematúria, leucocitúria, proteinúria[1], herpes labial[3,7,17],etc. Pode predominar o atingimento de um só órgão, devendo considerar-se a Leptospirose no diagnóstico diferencial de hepatite, pneumonia atípica, gastroenterite ou nefrite [6,11]. Esta fase dura aproximadamente uma semana[11, 9]. Após um período de defervescência segue-se a fase imune, coincidente com o aparecimento de anticorpos circulantes e desaparecimento das Leptospiras no sangue e LCR. Nesta fase as Leptospiras podem ser isoladas na urina[1,6,7]. A fase imune, de duração variável entre 4 a 30 dias, pode manifestar-se por icterícia[1,3,11], insuficiência renal[1,3,11], arritmias cardíacas[1,10,18,19], sintomas pulmonares[1,3,11], meningite linfocitária[1,3,11], conjuntivite, uveíte, iridociclite, nevrite óptica[3,6,7,16,20], pancreatite, colecistite[1,11], hepatoesplenomegália[1,3,11]. A forma mais grave de apresentação da doença - Síndrome de Weil, caracteriza-se pela associação de insuficiência hepática e renal, diátese hemorrágica, colapso vascular e alterações da consciência[1,10].

A taxa de mortalidade das formas diagnosticadas varia entre 5 a 10%[1,7,11].

/ Achados laboratoriais

Do ponto de vista hematológico, é frequente a leucocitose que pode atingir valores de 70 000/ml nas formas graves[6,11]. Verifica-se trombocitopenia em mais de 50% dos casos [3,6,11], pode ocorrer anemia[3,6,11] e nos casos mais graves coagulação intravascular disseminada [6]. A VS pode estar moderadamente aumentada[6].

Do ponto de vista bioquímico pode encontrar-se elevação da bilirrubina (até 65mg/dl com predomínio da bilirrubina

QUADRO I – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Manifestações clínicas	Doentes	%
Febre	91	93.8
Mialgias	65	67.0
Icterícia	39	40.2
Cefaleias	34	35.0
Náuseas e vómitos	30	30.9
Dor abdominal	16	16.5
Diarreia	7	7.2
Hepatomegália	4	4.1
Tosse	15	15.1
Conjuntivite	12	12.4
Exantema	6	6.2
Sinais meningeos	6	6.2

QUADRO II – ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Achados laboratoriais	Doentes	%
Hb < 11g/dl	20	20.6
Leucócitos >10 000/ml	21	21.6
Plaquetas <100 000/ml	66	68.0
Azoto Ureico >50mg/dl	50	51.5
Creatinina >1.5g/dl	49	50.5
Bil. Total >1.5 mg/dl	53	54.6
F. Alcalina >120 U/l	40	41.2
ALT>60 U/l	74	76.3
AST>40 U/l	73	75.3
LDH>500 U/l	47	48.5
CPK>269 U/l	20	20.6
TP/TTP > 3x controlo	19	19.6

conjugada); a fosfatase alcalina pode estar moderadamente elevada e os níveis de aminotransferases raramente excedem os 100-200U/L[1,3,6,11]. São frequentes alterações do sedimento urinário – proteinúria, hematúria, leucocitúria, cilindrúria [6,11].

Podem ocorrer alterações do LCR mesmo na ausência de sinais e sintomas meníngeos, tais como normo ou hipoglicorráquia, elevação das proteínas e dos leucócitos, inicialmente polimorfonucleares e posteriormente mononucleares[6].

/ Diagnóstico

A confirmação do diagnóstico de Leptospirose é sempre laboratorial[22, 21].

A detecção directa de Leptospiras em amostras de sangue ou urina por microscopia de fundo escuro tem sido utilizada para diagnóstico. Este método tem no entanto baixa sensibilidade e especificidade podendo as Leptospiras ser confundidas com artefactos. Preparações de anticorpos corados com fluoresceína ou coloração com prata têm sido usadas, mas não estão disponíveis na maioria dos laboratórios [1,5].

Para serem cultivadas, as Leptospiras exigem meios especiais (ex. Fletcher, EMJH, Tween 80-albumina) e o crescimento é lento, podendo demorar até 4 meses [1,5].

Têm sido desenvolvidas técnicas de amplificação de DNA (ex. PCR) que são métodos mais sensíveis que a cultura mas que até ao momento não têm sido amplamente aplicados[1,5].

Na maioria dos casos de Leptospirose, o diagnóstico é feito por serologia[1,3,4,12]. O teste de aglutinação microscópica (MAT) é considerado o método de referência. Este teste mede a capacidade do soro do doente de aglutinar Leptospiras vivas. É direccionado contra serotipos específicos. Recorre a diluições seriadas do soro que são misturadas com antigénios teste e posteriormente a aglutinação é examinada microscopicamente[1,5]. Estes testes são utilizados apenas em laboratórios de referência porque utilizam microorganismos vivos[5]. O teste ELISA, facilmente disponível, apresenta uma sensibilidade de 89.9% e especificidade de 97.4% [23]. É um teste específico de género. Anticorpos IgM anti-leptospira podem ser detectados ao fim da primeira semana de doença. Alguns dias mais tarde, os níveis de IgG sobem, atingindo um pico à terceira semana. A antibioterapia precoce pode suprimir a resposta dos anticorpos [6,15]. Podem verificar-se falsos positivos com *Brucella*, EBV, CMV, *Mycoplasma*, *Coxiella burnetti*, *Toxoplasma*, *Treponema pallidum* ou *Borrelia burgdoferi* [24].

/ Tratamento

A Leptospirose é geralmente uma doença benigna e auto-limitada (90% dos casos) [6,11], no entanto, na suspeita de doença recomenda-se o início precoce de antibioterapia[1]. Nos casos mais graves recorre-se à terapêutica endovenosa com Penicilina, Ceftriaxone ou Ampicilina. Nos casos menos graves pode-se optar por terapêutica oral com Doxiciclina ou Amoxicilina. Apesar de raros, têm sido relatados casos de reacção de Jarisch Herxheimer em doentes tratados com Penicilina, com consequente aumento da morbilidade e mortalidade[1].



/ Prevenção

A prevenção da Leptospirose assenta essencialmente em evitar exposições de alto risco – urina e outros fluidos animais potencialmente infectados, e uso de medidas de protecção (ex. uso de botas, luvas de borracha)[1,6,22].

A vacinação de animais domésticos requer reforços periódicos. Estas vacinas previnem a doença mas não a infecção e colonização renal, tendo portanto pouco efeito na transmissão da doença[1,6].

A vacinação humana foi efectuada em países da Ásia, França e Cuba e foi eficaz [1,6, 22].

Nas situações em que se prevê a inevitabilidade da exposição de um indivíduo a um ambiente endémico, por curto período de tempo, pode-se optar por quimioprofilaxia com Doxiciclina, 200 mg por via oral, semanal[1,6].

/ Casuística do Serviço de Doenças Infecciosas do CHC

Material e métodos

Efectuou-se um estudo retrospectivo dos processos dos doentes assistidos no Serviço de Doenças Infecciosas do CHC, entre Janeiro de 1990 e Julho de 2007, cujo diagnóstico final foi de Leptospirose. Foram considerados critérios de inclusão, a presença de quadro clínico compatível e o isolamento de Leptospiras em líquidos biológicos ou teste serológico (ELISA) positivo (IgM>20U/ml ou aumento de quatro vezes ou mais dos títulos de IgG em duas amostras com duas semanas de intervalo). Foram analisados retrospectivamente aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas, achados laboratoriais e evolução.

Resultados

Identificaram-se no total 97 casos, 49 homens e 48 mulheres. A média de idades foi de 51.7 anos, com extremos de 17 e 82 anos (figura 1).

Relativamente à exposição sazonal, houve um maior número de casos nos meses de Abril a Junho (36.1%) com um pico em Janeiro (13.4%) (figura 2).

Em 68.7% dos casos admitiu-se contacto com animais e/ou solo ou água contaminados. Nos restantes 31.3% não havia registo de dados epidemiológicos, no entanto é de salientar que a maioria da população estudada habitava em meio rural.

Quanto às manifestações clínicas, a febre (93.8%) e as mialgias (67.0%), foram as manifestações mais constantes, seguindo-se a icterícia (40.2%). As queixas gastrointestinais foram frequentes (náuseas e vómitos 30.9%, diarreia 7%). Outras manifestações incluíram sintomas respiratórios (15.5%), conjuntivite (12.4%) e sinais meníngeos (6.2%) (quadro I). Analiticamente foram

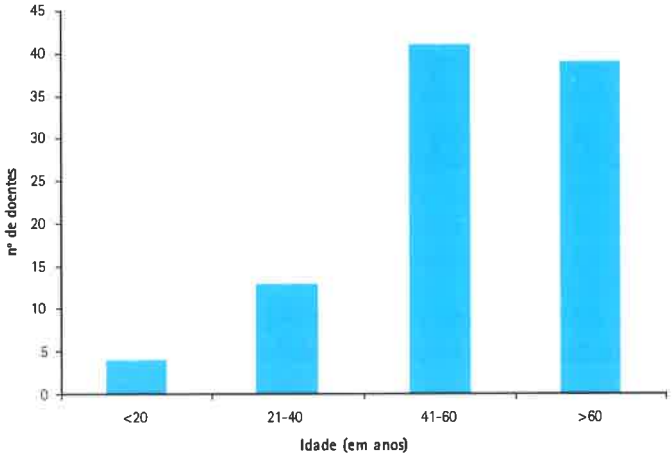


Figura1 - Distribuição por grupo etário

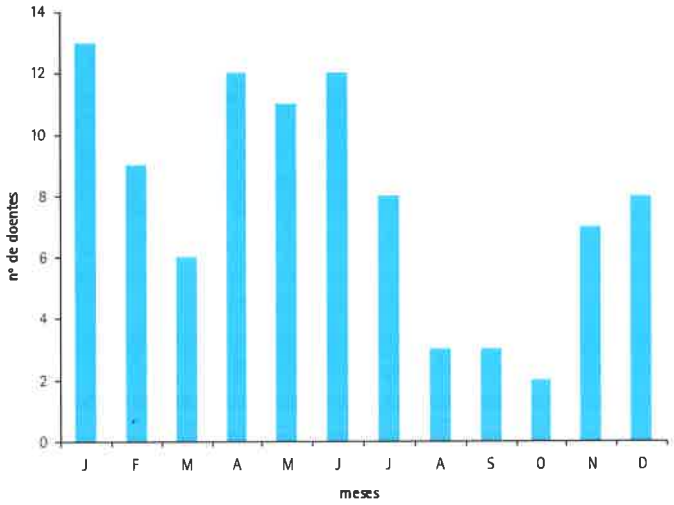


Figura 2 – Distribuição sazonal

frequentes a trombocitopenia, alterações da função hepática e alterações da função renal (quadro II).

A mortalidade foi de 2.1%. Um doente faleceu por coagulação intravascular disseminada e outro na sequência de descompensação de um quadro de insuficiência cardíaca.

Discussão

Considerando os vários aspectos analisados, dos dados recolhidos na nossa análise destaca-se:

- A equivalente distribuição por ambos os sexos, contrastando com o franco predomínio do sexo masculino habitualmente apontado na literatura[6, 10, 11].

- A maioria dos doentes situou-se na faixa etária acima dos 40 anos (82.4%) com uma elevada percentagem de doentes acima dos 60 anos (40.2%). Estes resultados correlacionam-se com o envelhecimento da população rural da região e estão de acordo com outras séries publicadas na zona centro do país[11,16,25].

- Não obstante a falha considerável no registo de dados epidemiológicos, admitiu-se um contexto de ruralidade na maioria dos casos.

- Quanto à distribuição sazonal, obtivemos um maior número de casos nos meses de Abril a Junho, com um pico em Janeiro (observado no período entre 1990 -98[26]), dados estes que não estão em consonância com outras séries estudadas em Portugal que apontam para uma maior incidência entre Agosto e Janeiro[3,11].

- Das manifestações clínicas salienta-se a elevada prevalência de febre (93.8%) e mialgias (67.0%), a relativamente baixa percentagem de casos ictéricos (40.2%), o que reflecte um elevado índice de suspeição que conduziu ao diagnóstico da doença mesmo quando menos grave.

- Os achados laboratoriais mais frequentes consistiram em trombocitopenia (68% com plaquetas < 100 000/ml) e aumento das transaminases (76.3% com AST>60U/l e 75.3% com ALT>40U/l).

- Em 6 casos (6.2%) o diagnóstico de Leptospirose foi efectuado na sequência do estudo de quadro de meningite linfocitária, o que confirma a importância desta entidade ser questionada no momento do diagnóstico diferencial de síndrome meníngeo.

- A taxa de mortalidade registada (2.1%), não se afasta significativamente dos valores referidos na literatura (2.5-16.4%) [2,11].

/ Comentários finais

A história epidemiológica e um elevado nível de suspeição são importantes para o diagnóstico atempado de Leptospirose, entidade a ser incluída no diagnóstico diferencial nomeadamente de síndrome febril, icterícia febril, pneumonia atípica ou meningite linfocitária.

/ Bibliografia

1. LEVETT P. "Leptospirosis." Em: Mandell, Bennett e Dolin, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6ªed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. pg. 2789-95

2. FALCÃO J, NOGUEIRA P, DIAS C, PIMENTA Z. "Leptospiroses em Portugal: a situação epidemiológica recente." *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 1999; 17(1): 19-27

3. CRESPO J. "Leptospirose – Importância do serogrupo "Pomona" na região Centro do País: Revisão Casuística do Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra." *Jornal do Médico* 1990; 129: 148-52

4. LARAS K, CAO BV, BOUNLU K et al. "The importance of Leptospirosis in Southeast Asia." *Am J.Trop.Med.Hyg.*, 2002; 67(3): 278-86

5. MURRAY P, ROSENTHAL K, PFALLER M. "Leptospira." Em: *Microbiologia Médica*. Tradução da 5ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. pg. 430-33

6. SPEELMAN P. "Leptospirosis." Em: Fauci [et al], eds. Harrison's – *Principles of Internal Medicine*. 14 ed. Mc Graw-Hill Companies; 1998. pg. 1036-38

7. BRICAIRE A. "Leptospiroses et borrélioses – La Monographie." *La Revue du Praticien*, 1989; 15: 1285-312

8. LECOUR H, MIRANDA M, MAGRO C, ROCHA A, GONÇALVES V. "Human Leptospirosis – a Review of 50 cases." *Infection* 1989; 17(1): 8-12

9. LECOUR H, MAGRO FC, PEREIRA JR. "Leptospirose Icterohemorrágica." *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1977; I (1): 45-60

10. BROUQUI P, BARANYON G, RAOULT D. "Les Leptospiroses" – *EMC Maladies Infectiouses* 1990; 8030 Q10:1-10

11. RODRIGUES A, CORREIA J, FONSECA I, VERÍSSIMO M, FERREIRA R. "Leptospirose Humana – Revisão teórica e da casuística de um Serviço de Medicina Interna." *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1995;18 (2): 119-28

12. KATZ A et al. "Leptospirosis in Hawai, 1974-1998: epidemiologic analysis of 353 laboratory confirmed cases." *Am J. Trop.Med.Hyg.*, 2002; 66(1): 61-70

13. SHAKED Y, SHILPBERG O, SAMRA D, SAMRA Y. "Leptospirosis in Pregnancy and its effect on the fetus: Case report and review." *Clin Infect Dis* 1993; 17(2): 241-3

14. HARRISON NA, FITZGERALD WR. "Leptospirosis – Can it be a sexually transmitted disease?" *Postgrad Med J*, 1988; 64 (748): 163-4

15. FERGUSON IR. "Microrganisms at large – A European Perspective on Leptospirosis." *Microbiology Europe* 1994; 2 (1): 8-11

16. SARAIVA DA CUNHA JG, COELHO F, MALCATA L, POMBO V, CORTE-REAL R, COLLARES-PEREIRA M, MELIÇO-SILVESTRE A, CARRINGTON DA COSTA R. "Leptospirose Humana na zona Centro do País." *Coimbra Médica*, 1987; 4: 277-84

17. BOTAS J, CRESPO CJ, FERREIRA ML. "Leptospirose – análise de 28 casos." *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1987;10 (4): 211-6

18.FARR RW. "Leptospirosis." *Clin Infect Dis* 1995; 21:11-8

19. SANTOS RM, CARVAL HO AS, VELEZ J, MOURA J, SEVEROF, PORTO A. "Mais um caso de Leptospirose diagnosticado no Centro de Portugal." *Coimbra Médica*, 1984; 5 (1): 31-5

20. TAVARES FM, FERNANDES AM, MIRALDO M, FERNANDES V, BARROS MSJ, VIEIRA A. "Leptospirose – a propósito de 3 casos clínicos." *Jornal do Médico*, 1991; 125 (2277):156-9

21. COLLARES-PEREIRA M. "Diagnóstico actual da Leptospirose Humana." *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 1982; 5:155-65

22. KELLEY PW. "Leptospirosis." Em: Gorbach, Bartlett, Blacklow eds. *Infectious Diseases*. 2ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. pg. 1580-7

23. RIBEIRO M. "Contribuição ao imunodiagnóstico da leptospirose humana: enfase ao uso de anticorpos monoclonais."[em linha].Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2003 [Consultado em 11-10-2007]. Disponível em http://www.teses.usp.br

24. WINSLOW WE et al. "Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of imunoglobulin M in diagnosis of human leptospirosis infection." *J Clin Microbiology* 1997: 35 (8): 1338-44

25. COLLARES-PEREIRA M, SARAIVA DA CUNHA JG, CÔRTE REAL R, MELIÇO SILVESTRE A, CARRINGTON DA COSTA R. "Leptospirose humana anictérica na Região Centro de Portugal. Inquérito preliminar." *Coimbra médica*, 1987; 8: 415-21

26. VIEIRA A, BARROS MSJ, VALENTE C, TRINDADE L, FARIA MJ, FREITAS F. "Leptospirose humana, breves considerações a propósito de uma casuística." *Acta Médica Portuguesa* 1999; 12: 331-40

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Micose oportunista emergente em doente imunocomprometido

Emerging opportunistic mycosis in a immunocompromised host

/ J. R. Silva[1] / B. Faria[2] / A. Carragoso[3]
/ O. Gaspar[4] / P. Ministro[5] / A. Queirós[6]

[1] Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
[2] Interno do Internato Complementar de Nefrologia
[3] Assistente Hospitalar de Medicina Interna
[4] Assistente graduado Microbiologia
[5] Assistente graduado Gastroenterologia
[6] Director do Serviço de Medicina 2 - Hospital São Teotónio EPE, Viseu

Correspondência:
José Roberto Silva
PC Bela Vista Lote 8,
3515-470 Abraveses – Viseu
e-mail: robertjo@netvisao.pt

/ Resumo

A propósito de um caso clínico de fusariose disseminada num doente imunocomprometido, os autores fazem uma breve revisão sobre esta micose emergente.

Palavras-chave: fusariose, imunocomprometido, micose emergente

/ *Abstract*

In reference to a clinical case of disseminated fusariosis, the author's make a review about this emerging mycosis.

Key words: *fusariosis, immunocompromised, emerging mycosis*

/ Introdução

Fusarium spp. são fungos filamentosos que têm emergido como causa de micose invasiva e disseminada em doentes imunodeprimidos, em particular naqueles que apresentam neutropenia persistente. O prognóstico das formas disseminadas de fusariose é muito reservado. Alguns estudos referem taxas de mortalidade próximas dos 100%, sobretudo associado à irreversibilidade da neutropenia [1].

Os autores pretendem relatar um caso clínico de fusariose disseminada numa doente imunocomprometida, que apesar do mau prognóstico *ab initio*, evoluiu favoravelmente após ter iniciado terapêutica precoce com voriconazole.

/ Caso Clínico

Mulher de 55 anos de idade com doença de Crohn sob terapêutica imunossupressora com infliximab endovenoso (presença de implantofix) em regime de Hospital de dia. Admitida por quadro de febre arrastada (uma semana de evolução), acompanhada de queixas respiratórias (tosse e dispneia), de um infiltrado pulmonar bilateral na radiografia do tórax e de neutropenia persistente. A doente apresentava-se então, sob o ponto de vista objectivo, consciente e orientada, febril (38,5º C), polipneica mas sem outros sinais objectivos de dificuldade respiratória, hemodinâmicamente estável e com fervores subcrepitantes das bases na auscultação pulmonar.

Sem outras alterações do exame objectivo sumário. Analíticamente apresentava-se neutropénica (mil neutrófilos), com PCR elevada (4,1 md/dl - N< 0,50 mg/dl) e hipoxémica grave (pO2 55 mmHg), não apresentando outras alterações analíticas de relevo. Iniciou desde a admissão, antibioterapia empírica com Ceftriaxone 1g endovenoso de 12 em 12 horas, após realização de colheitas de sangue, urina e de expectoração para estudo microbiológico em conformidade.



Figura 1: TAC toraco-abdomino-pélvica: infiltrado pulmonar bilateral com nódulos pulmonares perivasculares.



Figura 2: TAC toraco-abdomino-pélvica: enfartes esplénicos e enfartes e abcessos renais bilaterais.



Figura 3: Microscopia óptica (coloração azul de lactofenol): *Fusarium dimerum*.

Ao oitavo dia de internamento a doente não apresentava melhoria clínica, analítica ou radiológica com a antibioterapia instituída e com a administração de factores de crescimento de granulócitos. Tendo em conta o estado de imunodepressão, foi feita exclusão de pneumocistose pelo estudo do aspirado e lavado broncoalveolar, após realização de broncofibrocopia.

Apresentou negatividade para as serologias de doenças infecciosas solicitadas (hepatites, HIV). Foi realizado o despiste da Aspergilose pela pesquisa antigénica.

A tomografia computorizada toraco-abdomino-pélvica solicitada entretanto, mostrou um infiltrado pulmonar bilateral com nódulos pulmonares perivasculares (Fig. 1), enfartes esplénicos, enfartes e abcessos renais bilaterais (Fig. 2).
Nas hemoculturas houve isolamento de *Fusarium spp*, entretanto identificado como *Fusarium dimerum* (Fig.3).
Do restante estudo realizado, destacamos a normalidade cardíaca em termos funcionais e estruturais, relatada pelo ecocardiograma transtorácico, excluindo também a presença de vegetações.

Foi instituída terapêutica antifúngica combinada com voriconazole e anfotericina B lipossómica, esta suspensa por intolerância. Houve apirexia ao 5º dia de tratamento, melhoria clínica progressiva, resolução da neutropenia e melhoria radiológica progressiva e mantida.

Posteriormente, foram identificadas micobactérias *(Mycobacterium tuberculosis)* nas culturas de sangue, associando-se terapêutica antibacilar quádrupla. A doente foi orientada para a Gastroenterologia, onde prosseguiu terapêutica tendo em conta a sua patologia de base.

/ Discussão

Tem sido exponencial a frequência e a diversidade de infecções fúngicas emergentes, em particular nos indivíduos imunocomprometidos. A Fusariose representa uma das infecções oportunistas que se tem destacado pela sua gravidade e consequente mau prognóstico.
Os *Fusarium spp.* são fungos ubíquos, encontrados frequentemente no solo e nas plantas e são responsáveis por um vasto espectro de infecções emergentes nos seres humanos, incluindo infecções superficiais, localmente invasivas e disseminadas. As diversas formas clínicas dependem muito do estado imune do hospedeiro, sendo que as formas superficiais e locais ocorrem em doentes imunocompetentes e a fusariose disseminada ocorre preferencialmente em doentes imunodeprimidos, em particular com doenças malignas hematológicas, transplantados de medula óssea e queimados[2]. Desde 1973, altura em que foi pela primeira vez descrita uma forma disseminada de Fusariose, que o número de casos tem aumentado, sobretudo nos doentes imunodeprimidos e neutropénicos.

A forma clínica de apresentação mais frequente de fusariose disseminada passa pela combinação de lesões cutâneas (extremidades em 60 - 80% dos casos), sintomatologia geral (febre, mialgias, astenia) e positividade das hemoculturas para *Fusarium spp*, associadas ou não ao envolvimento pulmonar ou sistémico. As portas de entrada deste fungo no hospedeiro passam pelo tracto respiratório e gastrointestinal colonizado, onicomicoses, lesões cutâneas da pele ou catéteres venosos centrais. O diagnóstico da fusariose assenta na identificação fúngica pelas culturas de produtos biológicos (sangue) ou em amostras de tecidos obtidos por biópsia dirigida, na presença de um contexto clínico específico [3].

Fusarium spp. são muito resistentes aos antifúngicos, pelo que determinam uma elevada mortalidade nos doentes imunodeprimidos. Têm sido descritos sucessos com a terapêutica antifúngica isolada ou combinada com anfotericina B, voriconazole, posaconazole e caspofungina. Não existe no momento ainda um consenso relativamente à opção inicial pela terapêutica isolada ou combinada, o que é consensual é que havendo insucesso terapêutico com a terapêutica isolada, a combinação terapêutica deve ser considerada [4].

A opção pela formulação lipossómica da anfotericina B é mais segura, mantendo a eficácia antifúngica, por outro lado,

estudos recentes têm demonstrado, num elevado número de micoses emergentes, resistência *in vitro* à anfotericina B e aos azóis clássicos, sendo que nestes casos os novos triazóis, tais como o voriconazole e o posaconazole, desempenham um papel importante no tratamento destas infecções oportunistas[5]. O prognóstico é muito reservado e é determinado pelo grau de imunodepressão do hospedeiro e pela extensão da infecção, sendo que, em doentes persistentemente neutropénicos, a taxa de mortalidade é de aproximadamente 100%[6]. No nosso caso clínico, na base da imunodepressão da doente, podemos encontrar a terapêutica crónica com o imunossupressor Infliximab, associada à doença de Crohn. O Infliximab é um anticorpo monoclonal inibidor da actividade TNF - alfa , responsável pela inflamação presente na doença inflamatória intestinal.

Nos últimos anos (1999) esta possibilidade terapêutica tem sido utilizada especialmente nos casos de doença de Crohn moderada a grave e nos casos refractários à restante terapêutica preconizada. No entanto, a ocorrência de efeitos adversos associados ao fármaco, quer precoces / infusionais quer tardios (infecções / tuberculose, micoses oportunistas, doenças sistémicas imunomediadas, doenças desmielinizantes, neoplasias), obrigam à vigilância apertada no seguimento destes doentes [7].

Não encontrámos na literatura referência a fusariose em doentes tratados com infliximab, sendo este provavelmente o primeiro caso descrito.

Os autores consideram que a fusariose deverá ser incluída como infecção oportunista em doentes que se encontram sob esta terapêutica imunossupressora.

/ Bibliografia

1- Nucci M, Anaissie E. "Fusarium infections in immunocompromised patients." *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(4):695-704

2- Martino P, Gastaldi R. "Clinical patterns of Fusarium infections in immunocompromised patients." *J Infect* 1994; 28 (Suppl 1):7-15

3- Guarro J, Gene J. "Opportunistic fusarial infections in humans." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14(9): 741-54.

4- Cornely OA, Vehreschild JJ, Ullmann AJ. "Is there a role for polyenes in treating invasive mycosis?." *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19(6):565-70.

5- Raad I, Hachem R. "Rare and Emerging Fungal Pulmonary Infections." *Mycosis.* 2007; 50:227-231.

6- Jensen Tg, Gahrn B. "Fusarium fungaemia in immunocompromised patients." *Clin Microbiol Infect. 2004*; 10(6):499-501.

7- Panés J, Gomollón F. "Crohn's Disease: a review of current treatment with a focus on biologics." *Drugs 2007*; 67(17):2511-37.

RPDI
Maio > Agosto 2008 / Vol. 4 > N.º 2

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Pleuropericardite por *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae pleuropericarditis

/ **R. Antunes**[1] / **A. Carvalho**[2] / **M. S. Ferreira**[3]

[1] Interno Complementar de Medicina Interna
[2] Assistente Hospitalar de Medicina Interna
[3] Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina 2,
Hospital de São Marcos, Braga

Correspondência:
Rui Antunes
Serviço de Medicina 2,
Hospital de São Marcos,
Largo Carlos Amarante,
Apartado 2242,
4701-965 Braga
e-mail: ruiavantunes@hotmail.com

/ **Resumo**

As causas mais comuns de pericardite aguda são infecções, neoplasias, doenças metabólicas, distúrbios do tecido conjuntivo, síndromes pós-pericardiectomia e causas idiopáticas.

Actualmente, a pericardite purulenta é uma doença rara. Os microrganismos mais implicados são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Haemophilus influenzae* e bactérias anaeróbias.

O diagnóstico precoce em associação com tratamento combinado, antibioterapia sistémica e drenagem cirúrgica, reduziu a taxa de mortalidade para menos de 20%.

Os autores apresentam um caso de pericardite pneumocócica associada a empiema pleural, no qual o diagnóstico e tratamento precoces terão sido fundamentais para a evolução satisfatória da doente.

Palavras-chave: Pericardite, Empiema, *Streptococcus pneumoniae*

/ **Summary**

The most common causes of acute pericarditis include infections, neoplasms, metabolic diseases, connective tissue disorders, postpericardiotomy syndromes and idiopathic causes.

Actually, purulent pericarditis is a rare entity. The commonest causative organisms are Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Haemophilus influenzae *and anaerobic bacteria. Early diagnosis, along with combination therapy using systemic antibiotics and surgical drainage, has reduced the mortality rate to <20%.*

We present one case of pneumococcal pericarditis in association with pleural empyema, in which the early diagnosis and treatment was thought to be important for the best outcome.

Key-words: Pericarditis, empyema, *Streptococcus pneumoniae*

/ Introdução

As causas mais comuns de pericardite aguda são infecções (maioritariamente viricas), neoplasias, doenças metabólicas, distúrbios do tecido conjuntivo e síndromes pós-pericardiectomia. Numa percentagem considerável de casos não se identifica a causa subjacente, sendo classificadas como idiopáticas.

Actualmente, a pericardite purulenta é uma doença rara. Os microrganismos mais vezes implicados são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Haemophilus influenzae* e bactérias anaeróbias.

Com o advento da penicilina, a incidência de pericardite por *Steptococcus pneumoniae* decresceu substancialmente. Contudo, trata-se de um processo infeccioso agudo e grave, que evolui dramaticamente para a morte se não tratado atempadamente e de forma adequada. O diagnóstico precoce e o tratamento, combinando antibioterapia sistémica dirigida e drenagem cirúrgica, reduziram a taxa de mortalidade para menos de 10-20%.

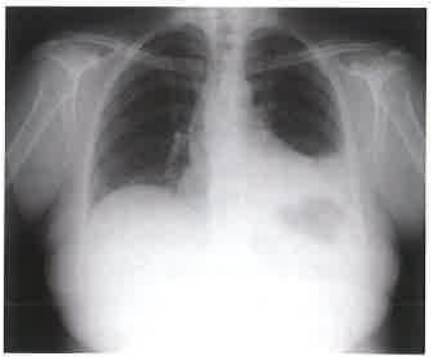


Figura 1 – Radiografia pulmonar ao 2º dia de sintomatologia evidenciando derrame pleural esquerdo de pequeno-médio volume.

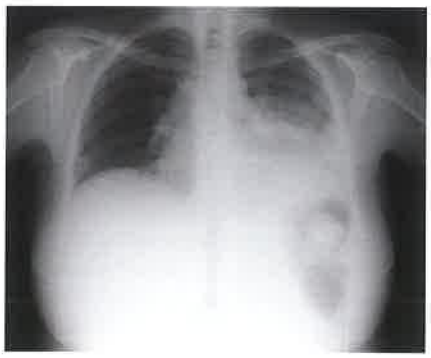


Figura 2 – Derrame pleural esquerdo de grande volume com aumento do índice cárdio-torácico na radiografia pulmonar ao 3º dia de sintomatologia.

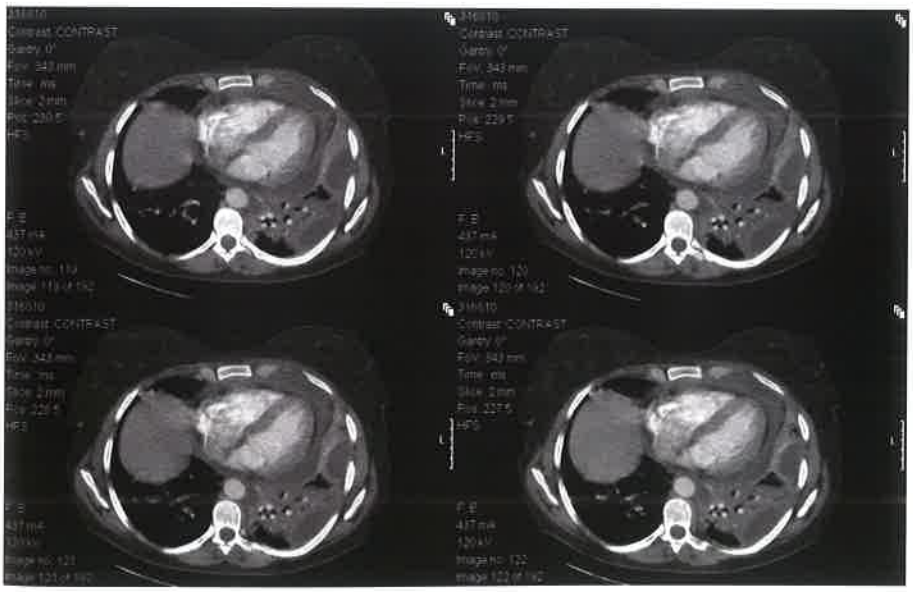


Figura 3 – TAC torácica de alta resolução evidenciando pequeno derrame pericárdico com membrana pericárdica ligeiramente espessada e derrame pleural esquerdo septado e multiloculado.

Os autores apresentam um caso de pericardite pneumocócica associada a empiema pleural, no qual o diagnóstico e tratamento precoces terão sido fundamentais para a evolução satisfatória da doente.

/ Caso clínico

Em Maio de 2006, uma mulher de 44 anos, previamente saudável e sem antecedentes patológicos relevantes, recorreu ao Serviço de Urgência por toracalgia posterior esquerda de características pleuríticas, com irradiação para o ombro esquerdo e descrita como intensa, com agravamento com o decúbito dorsal e melhoria com o ortostatismo. O estudo radiológico excluiu patologia pleural e pulmonar, evidenciando uma silhueta cardíaca dentro dos padrões de normalidade. O electrocardiograma era normal. Pela ausência de achados clínicos relevantes teve alta com anti-inflamatório oral, com o diagnóstico de patologia osteomuscular aguda presumida. Por agravamento das queixas álgicas, refractárias ao tratamento instituído, recorre novamente ao serviço de urgência no dia seguinte. A radiografia pulmonar revela, então, um derrame pleural esquerdo de pequeno-médio volume (figura 1). Analiticamente apresentava hemoglobina de 13,6g/dl, leucocitose de 12200/mm^3 com predomínio neutrofílico, função renal normal, transaminases normais, desidrogenase láctica de 332U/L, proteína C reactiva de 607,53mg/l e pró-*brain natriuretic peptide* de 140,9pg/ml. Foram colhidas amostras de sangue, expectoração e urina para exame microbiológico e foi admitida em internamento para estudo complementar.

A sua história pessoal e médica eram irrelevantes. Vivia com o marido e filhos, com boas condições higiénico-sanitárias, sem contacto com animais e não viajara recentemente para países estrangeiros. Não lhe eram reconhecidas doenças anteriores e não fazia qualquer tipo de medicação.

Ao primeiro dia de internamento, iniciou dispneia progressiva, taquicardia sustentada e períodos paroxísticos de

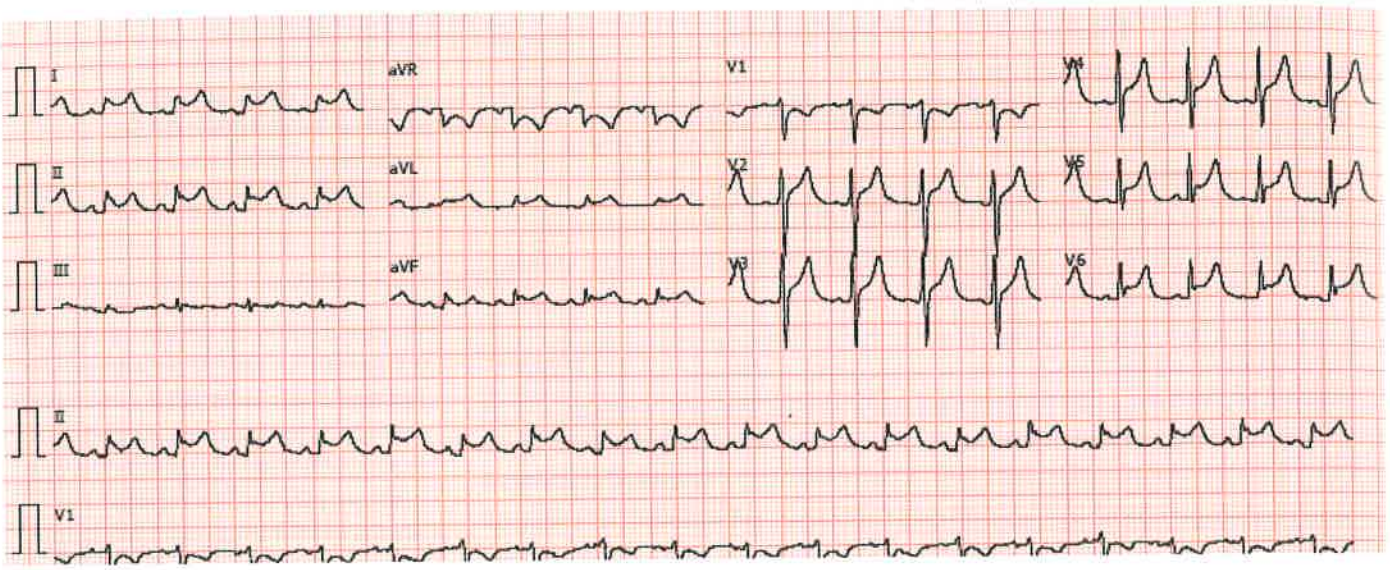


Figura 4 – Electrocardiograma exibindo taquicardia sinusal, com discreto infradesnivelamento de PR em II e III e supradesnivelamento de ST de concavidade ascendente difuso (I, II, AVF, AVL e V2-V6).

hipotensão. A gasimetria arterial não revelava insuficiência respiratória. Na radiografia pulmonar era evidente derrame pleural esquerdo de grande volume com aumento do índice cárdio-torácico (figura 2). Efectuou TAC torácica de alta resolução onde se evidenciava pequeno derrame pericárdico com membrana pericárdica ligeiramente espessada que captava contraste, em relação com alterações inflamatórias e derrame pleural esquerdo septado e multiloculado (figura 3).
O electrocardiograma exibia taquicardia sinusal, com discreto infradesnivelamento de PR em II e III e supradesnivelamento de ST de concavidade ascendente difuso (I, II, AVF, AVL e V2-V6) (figura 4).
O ecocardiograma mostrou cavidades cardíacas de dimensões normais, com paredes ventriculares não espessadas, boa função sistólica biventricular e derrame pericárdico circunferencial de médio volume, sem sinais de tamponamento ou de pericardite constritiva, com hiperecogenecidade heterogénea ao nível do derrame, com trabeculação e espessamento pericárdico irregular. Submetida a toracocentese diagnóstica com drenagem de exsudado com características macroscópicas e bioquímicas de empiema e cujo exame microscópico revelou diplococos Gram positivo, posteriormente identificados em cultura como *Streptococcus pneumoniae*. As hemoculturas foram positivas para o mesmo agente, cujo antibiograma revelou ser sensível à penicilina, cefotaxima, eritromicina e à vancomicina.

É transferida nesse mesmo dia para um centro de Cirurgia Cárdio-torácica, onde se apresenta desde início com sinais francos de dificuldade respiratória. Ao exame físico, apresentava-se obnubilada, taquipneica e cianosada, com uma fracção inspiratória de oxigénio de 60%. Os sons respiratórios estavam ensurdecidos na metade inferior do hemitórax direito com crepitações inspiratórias dispersas bilateralmente, sendo evidente turgescência venosa jugular bilateral, sinais de hipoperfusão distal, febre de 39.5ºC, taquicardia e hipotensão oscilante. Gasimetricamente com insuficiência respiratória grave, com acidose mista e hiperlactacidemia em crescendo, com necessidade de ventilação mecânica invasiva. Assumido como tamponamento cardíaco iminente, associado a choque séptico, foi submetida a toracotomia esquerda de emergência com descorticação pleuropulmonar, drenagem de empiema e colocação de dois drenos pleurais, sendo efectuada janela pleuropericárdica.

No pós-operatório imediato é admitida em Unidade de Cuidados Intensivos, onde inicia cobertura antibiótica tripla de amplo espectro com Vancomicina, Ceftriaxone e Clindamicina. Evoluiu com choque séptico refractário com necessidade de suporte aminérgico durante as primeiras 48 horas. Ao 2º dia, após os resultados microbiológicos, estreitou espectro da terapêutica antibacteriana para Ceftriaxone, tendo completado 10 dias de antibioterapia, com evolução favorável, o que permitiu ter alta para a enfermaria ao 13º dia, após retirar drenos torácicos.

O estudo de imunodeficiência subjacente, nomeadamente de infecção VIH, deficiência de imunoglobulinas e de factores do complemento, foi negativo. A TAC torácica de controlo, prévia à alta, revelou apenas diminuto derrame pericárdico residual, anterior à parede livre do ventrículo direito, e pequena lâmina de derrame pleural bilateral. O ecocardiograma mostrou ligeira septação dos folhetos pericárdicos, traduzindo acumulação de derrame pericárdico de pequeno volume, com boa função sistólica biventricular. Recuperou sem intercorrências e sem complicações assinaláveis no seguimento de dois anos que já completou.



/ Discussão

Ainda que estejam descritas numerosas etiologias para a pericardite aguda, as causas mais comuns são a idiopática e a viral, ainda que actualmente se assista a um incremento na incidência de pericardite secundária a neoplasia[2].

A pericardite purulenta, actualmente e na população adulta, é uma entidade rara[3], com uma prevalência estimada em 0.8% nos indivíduos com doença pericárdica primária[4], sendo mais vezes descrita em associação com infecções intratorácicas. Geralmente exprime-se como descompensação cardiovascular aguda associada a um quadro séptico que pode evoluir para o choque. No caso apresentado, a doente apresentou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca aguda na dependência de tamponamento cardíaco, com critérios clínicos e analíticos de choque séptico.

A sua evolução é indubitavelmente fatal se não tratada adequadamente. Ocorre mais frequentemente em consequência de translocação bacteriana de um foco séptico pré-existente, intra-torácico, miocárdico ou subdiafragmático, ou por disseminação hematogénea[5]. Os agentes geralmente implicados são *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. No caso do último, o atingimento pericárdico faz-se geralmente por contiguidade a partir de um foco pneumónico e, mais raramente, por disseminação hematogénea. No caso da doente em discussão, o agente implicado, *Streptococcus pneumoniae*, terá alcançado o pericárdico ou por translocação directa a partir de um foco pleural, o empiema, ou por disseminação hematogénea, pela evidência de bacteriemia documentada.

O diagnóstico assenta em dois pilares fundamentais, a clínica e o ecocardiograma. O último, além de documentar a existência de derrame pericárdico, permite a sua quantificação, podendo inferir-se acerca da probabilidade de tamponamento pericárdico subjacente, ao detectar colapso tanto da aurícula como do ventrículo direito e alterações nos fluxos transvalvulares mitral e tricúspide.
A tomografia axial computorizada (TAC) e a ressonância magnética cardíaca têm vindo a revelar-se como um método alternativo, que permite não apenas a detecção precoce de derrame pericárdico e sua quantificação, mas também uma aproximação diagnóstica à sua etiologia ao excluir processos infecciosos contíguos ou intratorácicos.

O tratamento requer a conjugação de antibioterapia intravenosa sistémica, medidas de drenagem pericárdica e tratamento intensivo. O tratamento antibiótico inicial deve cobrir *Staphylococcus aureus* e

bacilos Gram negativo. A pericardiocentese evacuadora é obrigatória nos casos que cursam com instabilidade hemodinâmica, mas a drenagem cirúrgica é o método de escolha, com menor número de complicações e melhores resultados, ao prevenir a incidência de complicações futuras, nomeadamente a de pericardite constritiva[1,6]. Vários métodos de drenagem cirúrgica estão descritos, incluindo drenagem subxifoideia, colocação de janela pleuropericárdica, pericardiectomia total com ou sem a instilação de agentes fibrinolíticos. A selecção da técnica irá depender da condição clínica do doente e experiência do centro médico.

A mortalidade, mesmo naqueles sujeitos a tratamento adequado e atempado, varia entre os 2 e 20%. São factores de mau prognóstico o atraso na drenagem pericárdica e a existência de tamponamento no momento do diagnóstico. A sequela mais comum, ainda que rara, é a pericardite constritiva, a qual pode apresentar curso indolente, com expressão apenas após vários anos[7].

O caso clínico apresentado pelos autores é um exemplo da complexidade e gravidade, com evolução potencialmente fulminante, desta patologia que, embora pouco frequente, apresenta elevada taxa de mortalidade.

/ Bibliografia

1 – Bhaduri-Mcintosh S, Prasad M, Moltedo J, Vázquez M. "Purulent pericarditis caused by group A Streptococcus." *Tex Heart Inst J 2006*; 33: 519-22.

2 – Spodick DH. "Acute pericarditis: current concepts and practice." *JAMA 2003*; 289: 1150-3.

3 – Hastbacka J, Kolho E, Pettila V. "Purulent pneumococcal pericarditis: a rarity in the antibiotic era." *J Crit Care* 2002; 17: 251-4.

4 – Keersmaekers T, Elshot SRE, Sergeant PT. "Primary bacterial pericarditis." *Acta Cardiol 2002*; 57: 385-387.

5 – Canas B, Borregan J, Castro A, Minanbres E, Mediavilla F. "Pericarditis purulenta y empiema pleural por *Streptococcus pneumoniae*." *Anal Med* Int 2007; 24: 35-37.

6 – Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH. "Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology." *Eur Heart J 2004*; 25: 587-610.

7 – Leoncini G, Lurilli L, Queirolo A, Catrambone G. "Primary and secondary purulent pericarditis in otherwise healthy adults." Int *Cardiovasc Thorac Surg 2006*; 5: 652-54.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Espondilodiscite por *Streptococcus agalactiae*

Spondylodiscitis due to *Streptococcus agalactiae*

/ **Edna Quintas** / **António Prisca**
/ **Margarida Tavares** / **António Sarmento**

Serviço de Doenças Infecciosas,
Hospital São João e Faculdade de Medicina

Correspondência:
Edna Quintas
Serviço de Doenças Infecciosas,
Hospital São João
Alameda Prof. Hernani Monteiro,
4200-039 Porto
Portugal
Telemóvel: 91 4924299
e-mail: mepi05014@med.up.pt

/ Resumo

O *Streptococcus agalactiae* é um agente patogéneo associado a infecções nos recém-nascidos, grávidas e puérperas. No entanto, nos últimos anos, tem sido descrito como agente causal de doença invasiva em adultos com imunodepressão e outras condições predisponentes. A espondilodiscite causada por *Streptococcus agalactiae* é uma condição clínica pouco frequente no adulto.
Os autores descrevem um caso clínico de um adulto imunocompetente com espondilodiscite causada por *Streptococcus agalactiae*.

Palavras-chave: *Streptococcus agalactiae*. Streptococcus beta-hemolyticus do grupo B. Espondilodiscite.

/ Summary

Spondylodiscitis due to Streptococcus agalactiae, *is considered an infrequent disease in adults.* Streptococcus agalactiae, *is a well-know pathogen related with infection in newborns, in women during pregnancy and the puerperium, being considered an emerging pathogen in adults outside of the gestational and perinatal period.*
In recent years, it has been described with an increasing frequency as a causal agent of invasive disease in immunodepressed adults and those with other underlying pathologies.
The authors describe a case of Streptococcus agalactiae spondylodiscitis, *in an immunocompetent adult.*

Key-words: Streptococcus agalactiae. *Group B beta-hemolyticus Streptococcus. Spondylodiscitis.*

/ Introdução

O *Streptococcus agalactiae* é um estreptococo β-hemolítico, pertencente ao grupo B de Lancefield. É frequentemente associado a infecções nos recém-nascidos, durante a gestação e no puerpério. Nos últimos anos, tem sido descrito um aumento da incidência de infecções invasivas por *S. agalactiae* no adulto, nomeadamente em doentes com imunodepressão e outras condições predisponentes, sem relação com a gestação.

Há vários factores predisponentes, tais como a idade superior a 55 anos, sexo masculino, doença hepática crónica, neoplasias (próstata, estômago, colo do útero), bem como factores menos frequentes (bronquite crónica, alcoolismo, infecções do trato urinário).

A apresentação clínica mais frequente das infecções por *S. agalactiae* é a bacteriémia sem foco aparente, seguida das infecções da pele e tecidos moles, infecções do tracto urinário, endocardite e mais raramente infecções osteoarticulares. Quando há envolvimento do esqueleto axial, a localização mais frequente é a lombo-sagrada com atingimento vertebrodiscal.

/ Métodos

Os autores descrevem um caso clínico de um adulto imunocompetente com bacteriémia por *S.agalactiae*, com atingimento vertebrodiscal de L4-L5.

/ Caso clínico

Homem de 57 anos, com antecedentes de prostatite crónica, hábitos etílicos marcados desde a adolescência (ingestão diária de 100 gr de álcool), acidente de viação aos 30 anos de idade com nefrectomia à direita e prótese no ombro direito. Teve um internamento hospitalar em 2003 por espondilodiscite L4-L5, sem agente isolado, medicado na altura com vancomicina e ciprofloxacina durante 3 semanas.

Recorreu ao S.U. por lombalgia sem irradiação, com um mês de evolução, com agravamento da dor e aparecimento de tumefação na região lombosagrada esquerda, três dias antes da vinda ao S.U. Sem história de traumatismo local e desconhecia febre.

Ao exame físico apresentava febre (t.axilar:38.4ºC), tumefação na região lombosagrada esquerda sem sinais inflamatórios, pouco móvel e indolor à palpação. Dor sem irradiação e não apresentava incapacidade funcional. Exame neurológico e restante exame físico, sem alterações.

O hemograma, perfil bioquímico geral e estudo da coagulação eram normais. A proteína C reactiva estava aumentada (228.6mg/L), o sedimento urinário mostrava bacteriúria escassa. A radiografia do tórax não mostrava alterações relevantes (Figura 1) e a radiografia da coluna lombar mostrava destruição do disco intervertebral de L4-L5, com sinais degenerativos de ambas articulações e fusão dos corpos vertebrais (Figura 2). Realizou tomografia computarizada (TC) da coluna lombar, onde se observou sequelas de discopatia L4-L5 (Figura 3). Na ecografia renovesical não se visualizava o rim direito e o rim esquerdo tinha dimensões aumentadas (13.5cm). A ecografia vesico-prostática supra-púbica e trans-rectal mostrava sinais de cistite com espessamento das paredes vesicais em todas as camadas e próstata com dimensões normais. Efectuou hemoculturas, uroculturas e foi ao bloco operatório para colheita de material ósseo por biopsia. O doente foi internado para investigação da etiologia da espondilodiscite.

Verificou-se crescimento de *S.agalactiae* nas hemoculturas, na cultura de biopsia vertebral e na urina. Os exames micobacteriológicos e micológicos foram negativos. As reacções de Wrigth, TPHA e VDRL foram negativas. Após conhecimento dos resultados microbiológicos, iniciou antibioterapia com Penicilina G 4.000.000U E.V 4/4h.



Figura 1 – Rx Tórax (PA): sem alterações relevantes.

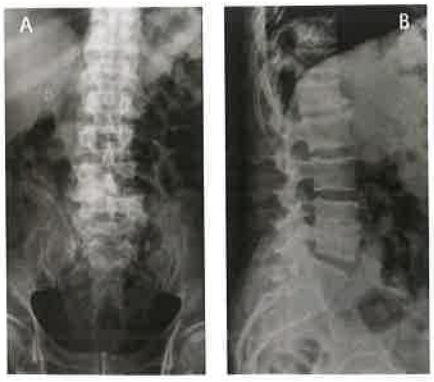


Figura 2 – Rx coluna lombar (A –AP; B – perfil): destruição do disco intervertebral de L4-L5, com sinais degenerativos de ambas articulações e fusão dos corpos vertebrais

A ressonância magnética (RMN) da coluna lombar, mostrava marcada diminuição do espaço intersomático L4-L5 e no espaço epidural postero-lateral direito ao nível de L5-S2, com envolvimento da articulação interapofisária direita L5-S1 e com extensão aos espaços para-vertebrais da região postero-lateral direita, área heterogénea que sofre realce de sinal após gadolíneo e condiciona desvio para a esquerda do saco tecal (Figura 4). Ecocardiograma transtorácico e ecografia abdominal superior não apresentavam alterações. Antigénio específico da próstata PSA livre e total negativos.

O doente fez terapêutica antibiótica parenteral durante 6 semanas. Aquando da alta, encontrava-se assintomático. Um mês após a alta, mantinha-se assintomático com normalização da velocidade de sedimentação e da proteína C reactiva.

/ Discussão

Com excepção da gestação, as infecções invasivas por *S.agalactiae* em adultos têm aumentado nas últimas décadas [1,4], particularmente em doentes com idade avançada e doenças crónicas. Atinge mais frequentemente as partes moles, o trato urinário e as válvulas cardíacas. As infecções osteoarticulares por *S.agalactiae* são raras. As localizações mais frequentes são as articulações metatarsofalângicas dos dedos dos pés nos doentes diabéticos, a coluna lombosagrada, o joelho e o ombro. Cabe destacar o predomínio do sexo masculino (frequência 2:1), nas idades dos 55 a 70 anos, com envolvimento do esqueleto axial e maior atingimento vertebrodiscal.

No caso descrito o doente apresentava alguns dos factores predisponentes descritos na literatura[1,4,7,8]: sexo masculino, idade superior a 55 anos, alcoolismo, infecção crónica do trato urinário, patologia prostática. O diagnóstico foi feito com base na clínica, na imagiologia e exames microbiológicos. Foi isolado nas hemoculturas, urina e cultura de material da biopsia vertebral o *S.agalactiae*.

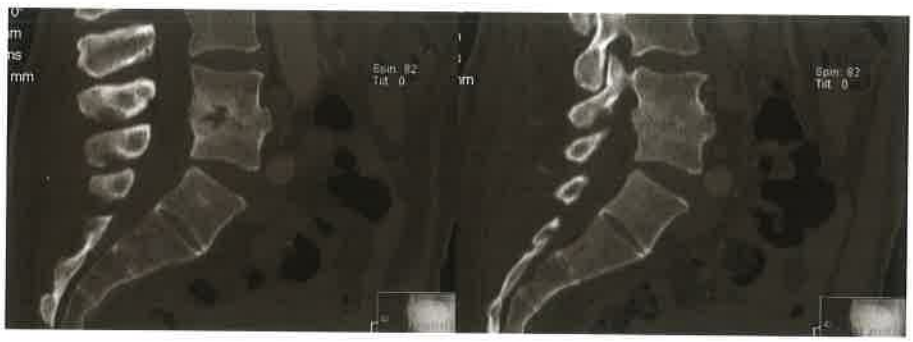


Figura 3 – TAC coluna lombar: sequelas de discopatia L4-L5



Figura 4 - RMN coluna lombar: marcada diminuição do espaço intersomático L4-L5 e lesões vertebrais compatíveis com espondilodiscite.

/ Bibliografia

1- Eduardo DG, Beatriz Z, Paloma A, Javier O, Fernando D. "Espondilodiscitis y sacroileitis por *Streptococcus agalactiae* en adultos: caso clínico y revision de la literatura." *Enferm Infecc Microbiol* Clin 2005; 23(2):71-5.

2- Narváez J, Pérez-Veja C, Castro-Bohorquez, Vilaseca-Momplet J. "Group B streptococcal spondylodiscitis in adults: 2 case reports." *Joint Bone Spine 2004*;71 (4):338-43.

3- Monica M.F, Christopher H, Tina S, J. David S, Anne S, Jay D. Wenger, et al. "A Population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcus in nonpregnant adults." N *Engl J Med 1993*; 328(25): 1807-1811.

4- Colford, Jhon M, JR MD MPH; Mohle-Boetani, , Janet MD, Vosti, Kenneth L. MD. "Group B Streptococcal bacteremia in adults: Five years experience and review of the literature." *Medicine 1995*; 74(4): 176-190.

5- Navarro Lopez V, Meseguer Ruiz V, Custardoy Olavarrieta J. "Psoas abscess by Streptococcus agalactiae secondary to lumbar spondylodisictis." *Med Clin 2001*; 116 (7): 276-7.

6- Pazos R, Fernandez R, Tinajas A, Paz I, Jimenez JL, Senaris E. "Vertebral osteomyelitis caused by *Streptococcus agalactiae*." *Enferm Infecc Microbiol Clin 2000*; 18(5): 247-9.

7- Gomez- Rodriguez N, Ferrei JL, Willisch A, Munoz-Lopez R, Formigo E, Gonzalvez-Mediero G. "Osteoarticular Infections caused by Steptococcus agalactiae. Report of 4 cases." *Enferm Infecc Microbiol Clin 1995*; 13 (2): 99-103.

8- Mateo L, Miquel Nolla J, Rozadilla A, del Blanco J. "Vertebral osteomyelitis caused by Streptococcus agalactiae." *Med Clin 1993*; 100 (10): 398.

9- Roblot P, Lambert de Cursay G, Azais I, Bontoux D. "Spondylodiscitis due to Streptococcus B." *Rev Rhum Mal Osteoartic 1988*; 55 (2): 150.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Meningite Asséptica após administração de Imunoglobulina
– a propósito de um caso clínico

Aseptic Meningitis secondary to endovenous Immunoglobulin administration
– clinical case

Susana Lemos Cabral[1] / **Rosa Sá**[2]
Isabel Ramos[3] / **Joaquim Oliveira**[3]
J. Saraiva da Cunha[4] / **A. Meliço-Silvestre**[5]

Interna do Internato Complementar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Assistente hospitalar de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Assistente hospitalar graduado de Infecciologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Director do Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Director do Departamento de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Correspondência:
Susana Lemos Cabral
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000 – 075 Coimbra
Portugal
Telefone: +351 239 400 400
E-mail: zannacllc@gmail.com

/ Resumo

A imunoglobulina para administração endovenosa é um derivado do plasma utilizado no tratamento de várias patologias do sistema imunitário e infecções víricas. Apesar de ser considerado um tratamento seguro, a sua administração surge, por vezes, associada a efeitos adversos leves a moderados que se resolvem em poucos dias, nomeadamente, cefaleias, mal-estar, náuseas e vómitos, temperaturas sub-febris, urticária, artralgias e mialgias. Um pequeno número de doentes pode desenvolver reacções graves, por vezes fatais que incluem reacções anafilácticas, insuficiência renal aguda, complicações trombóticas e meningite asséptica. Muitas destas complicações surgem em doentes que apresentam condições predisponentes pelo que deve ser feita uma avaliação médica meticulosa de modo a minimizar o risco dos efeitos secundários.
O diagnóstico é difícil e as etiologias infecciosas devem ser excluídas.
Nalguns casos o diagnóstico é confirmado por nova exposição à imunoglobulina endovenosa. A sua administração deve ser monitorizada por uma equipa habituada a reconhecer precocemente e a lidar com os seus efeitos secundários de modo a minimizar os riscos. A evolução clínica da meningite asséptica é geralmente favorável e sem sequelas a longo prazo.

Palavras-chave: meningite asséptica, imunoglobulina endovenosa

/ Abstract

Immunoglobulin for intravenous (i.v.) administration is a plasma product used to treat several immune and viral conditions.
Although considered safe, i.v. immunoglobulin is sometimes associated to slight to moderate adverse effects such as headache, nausea, vomiting, mild fever, rash, arthralgias and myalgias.
However, a small number of patients may develop severe, and even fatal, reactions including anaphylaxis, acute renal failure, thrombotic events and aseptic meningitis.
Many of such side effects appear in patients with predisposing conditions.
Diagnosing these adverse reactions, especially aseptic meningitis, is difficult and mandates the exclusion of infectious ethiologies. In some cases diagnosis can be

confirmed by rechallenging the patient to another immunoglobulin administration. This approach should only be carried out by a trained team.

Key-words: *Aseptic meningitis, intravenous immunoglobulin*

/ Introdução

A imunoglobulina é um derivado do plasma extraído do sangue de vários dadores humanos saudáveis e foi utilizada pela primeira vez em 1952 por Bruton[1] no tratamento de agamaglobulinémia ligada ao cromossoma X. Este produto contém moléculas imunologicamente activas (interferão-γ, factor de transformação de crescimento-β e receptores CD4 solúveis) além de diferentes estabilizadores que variam de acordo com a marca comercial.[2]

A administração endovenosa de imunoglobulina é utilizada no tratamento de uma grande variedade de patologias do sistema imunológico, doenças inflamatórias crónicas e infecções víricas.

No tratamento de substituição de défices de anticorpos são utilizadas doses baixas de imunoglobulina endovenosa (200 a 400 mg/Kg) cada 2 a 3 semanas. Doses altas (1 a 3 g/Kg/ciclo) são administradas como agentes imunomoduladores em muitas doenças imunológicas e inflamatórias.[3] No caso das doenças infecciosas como, por exemplo, nas crianças com síndroma de imunodeficiência adquirida e com hipogamaglobulinémia (IgG <250 mg/dL), a terapêutica com imunoglobulina endovenosa serve de catalizadora do sistema imunológico, diminuindo o número de dias de evolução da doença, o número de dias de hospitalização, o uso de antibióticos e a incidência de infecções graves.[4]

A meningite asséptica é um dos raros efeitos adversos graves, que tende a ocorrer até 48 horas após a infusão de imunoglobina, podendo ter um aparecimento mais tardio, sendo este, geralmente, relacionado com a administração de doses altas.[2,4]

O mecanismo indutor da meningite asséptica, após administração endovenosa de imunoglobulina, não está bem esclarecido. Vários mecanismos têm sido propostos, nomeadamente a irritação local (que tem sido atribuída a diferenças na solubilidade lipídica, na carga iónica, no tamanho das partículas e no pH das substâncias introduzidas no líquido céfalo-raquidiano (LCR)) e a reacção de hipersensibilidade (RH) às imunoglobulinas, aos agentes estabilizadores e às citoquinas libertadas.[5]

As RH dos tipos III e IV são os mecanismos mais prováveis na meningite asséptica associada à administração endovenosa de imunoglobulina em doses altas.[2]

A história prévia de enxaqueca tem sido associada ao desenvolvimento de meningite asséptica após administração de imunoglobulina, parecendo este ser um factor predisponente para o desenvolvimento desta patologia.[5]

A meningite associada à administração endovenosa de imunoglobulina é um diagnóstico de exclusão, sendo necessário eliminar a existência de uma etiologia infecciosa. Isto é particularmente difícil num doente que tenha história de antibioterapia recente, sendo necessário considerar uma meningite parcialmente tratada.[2]

Por isso, na presença de um doente com sinais meníngeos e febre, deve ser feita uma história clínica detalhada de modo a apurar comorbilidades existentes, vacinações e medicações utilizadas e sua relação temporal com o início da sintomatologia, punções lombares efectuadas e infecções víricas recentes.[2,6] Os marcadores de inflamação devem ser pesquisados, nomeadamente a proteína C reactiva, que tende a estar bastante elevada na presença de meningite bacteriana aguda.[6]



No caso de ser efectuada punção lombar, o líquido céfalo-raquidiano (LCR) tende a revelar pleocitose de uma centena a alguns milhares por microlitro, geralmente com um predomínio de polimorfonucleares (embora, também tenham sido reportados casos de predomínio linfocítico[2,7] e eosinofílico)[2,8]. Os níveis de proteínas estão normalmente aumentados e a glicose é normal.[6] As culturas do LCR são, por definição, negativas. A pesquisa de partículas víricas, por PCR, no LCR, é negativa.[6]

A ressonância magnética craniencefálica pode revelar um realce meníngeo.[2]

Quando se suspeita que está em causa uma meningite asséptica induzida por administração endovenosa de imunoglobulina esta deve ser, se possível, descontinuada. Caso persista a suspeita de etiologia infecciosa, deve ser prontamente administrada antibioterapia adequada até que se confirme a negatividade para infecção do S.N.C.[2] Deve-se estimular a ingestão de líquidos e a perfusão endovenosa de soros pode acelerar a resolução do quadro clínico.

No caso do tratamento com doses altas de imunoglobulina voltar a ser necessário, a pré-medicação com uma combinação de analgésicos, antihistamínicos e hidratação, associados a uma taxa de infusão mais lenta, pode prevenir ou minorar o quadro clínico.

O único teste confirmatório de meningite asséptica associada à administração endovenosa de imunoglobulina é a exposição repetida.[2,6] No entanto, é necessário que o doente assine o consentimento informado e deve ser medicamente supervisionado, de forma a documentar a resposta e a oferecer cuidados médicos precoces caso venham a ser necessários.[2] Os sintomas de meningite asséptica nem sempre são recorrentes[9] e o tratamento pode muitas vezes ser continuado se as acções correctas forem instauradas atempadamente.

/ Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 44 anos, caucasóide, residente no concelho da Lousã, que recorre ao Serviço de Urgência (S.U.) em meados de Março de 2007, com quadro de febre (38,8ºC), prostração, arrepios, fotofobia e cefaleia holocraniana de início súbito e intensidade crescente, contínua, sem alívio com paracetamol e com evolução de cerca de sete horas.

Dois dias antes de recorrer ao S.U. fora-lhe administrada imunoglobulina endovenosa, numa dose de 1,5 g/Kg, dividida por duas

doses em dias seguidos, por apresentar um valor de plaquetas muito baixo (30 G/L) e necessitar de efectuar uma extracção dentária.

Tratava-se de uma doente com antecedentes de púrpura trombocitopénica idiopática diagnosticada em 1991, após o nascimento do seu primeiro filho (por cesariana). Em Janeiro de 1998, após o parto (eutócico) do seu segundo filho, houve necessidade de fazer terapêutica com imunoglobulina endovenosa que decorreu sem incidentes. Desde Março de 1998 é seguida regularmente na consulta de Hemostase dos H.U.C., tendo sido proposta e agendada esplenectomia que foi, posteriormente, recusada pela doente (já após realização de vacina anti-pneumocócica). Submetida a apendicectomia há 30 anos e a transplante de córnea há 25 e 16 anos. Referia cefaleias hemicranianas frequentes.

Ao exame físico apresentava-se febril, consciente e orientada, sem sinais de otorreia e/ou rinorreia, sem adenopatias e sem lesões cutâneas. Estava normotensa e eupneica. A auscultação pulmonar era normal. No abdómen apresentava 2 cicatrizes de aspecto cirúrgico correspondentes à cesariana e à apendicectomia a que fora submetida anteriormente. Ao exame neurológico apresentava rigidez da nuca, sinais de Brudzinsky e de Kernig negativos. Não apresentava parésias oculares, nistagmus, alteração dos últimos pares cranianos ou défices focais.

Os exames laboratoriais revelaram uma proteína C reactiva ligeiramente aumentada (3,4 mg/dL) e trombocitopenia (90 G/L).

Foi submetida a tomografia axial computorizada craniencefálica que não revelou alterações.

A punção lombar revelou um líquor límpido e normotenso, cuja análise citoquímica mostrou a presença de pleocitose (2100 células/mm^3) de predomínio polimorfonuclear, proteínas aumentadas (199 mg/dL) e valor de glicose normal (52 mg/dL). O exame directo após coloração por Gram foi negativo. A pesquisa de antigénios de *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitis* (A, B e C) e *E. coli* K1 foi negativa.

Foi iniciada antibioterapia com Ceftriaxona 3 g 12/12 horas e Ampicilina 2 g 4/4h e foi internada no Serviço de Doenças Infecciosas. Iniciou Dexametasona 5 mg 8/8 horas.

Desde o inicio do internamento manteve sempre apirexia, registando-se uma melhoria clínica acentuada após cerca de 36 horas.

As serologias para *Brucella spp*, *Coxiella burnetti* e IgM para *Borrelia* foram negativas. A VDRL foi negativa. A intradermoreacção à tuberculina foi anérgica.

Dois dias após o início do quadro clínico repetiu-se a punção lombar que deu saída a um líquor límpido e normotenso, cuja análise revelou 35 células/mm^3 com predomínio de polimorfonucleares, proteínas 27 mg/dL e valor de glicose normal (54 mg/dL). O doseamento da adenosina desaminase foi de 2,2 U/L. A pesquisa de micobactérias por exame directo e cultura foram negativas assim como o exame directo com Tinta-da-china.

A cultura do L.C.R. da primeira punção foi negativa.

A antibioterapia foi descontinuada mantendo-se vigilância clínica e analítica apertada.

Teve alta ao oitavo dia de internamento sem sequelas.

/ Discussão

O diagnóstico de meningite asséptica induzida pela administração de imunoglobulina endovenosa foi colocado, inicialmente, perante o quadro clínico composto por febre, cefaleia, fotofobia e rigidez da nuca, numa doente submetida à administração de imunoglobulina endovenosa, cerca de 48 horas antes.

No entanto, face aos resultados obtidos do LCR, com uma pleocitose acentuada de predomínio polimorfonuclear, optou-se por iniciar empiricamente antibioterapia, considerando os agentes etiológicos mais prováveis para a hipótese de meningite bacteriana.

A meningite asséptica induzida por imunoglobulina endovenosa é um efeito adverso pouco frequente sendo, geralmente, um diagnóstico de exclusão.[2,10] Parece ocorrer com maior frequência em doentes com história prévia de enxaqueca e em doentes com patologia auto-imune, nomeadamente a púrpura trombocitopénica idiopática e o lúpus eritematoso sistémico. Não está bem esclarecido se estas condições constituem um factor predisponente para a meningite asséptica induzida por fármacos ou se o maior consumo de fármacos nestes doentes (como, por exemplo, anti-inflamatórios não esteróides e imunoglobulina endovenosa) é responsável por esta característica.[2]

Por isso, na abordagem de qualquer doente com febre, cefaleia e sinais meníngeos devem ser pesquisadas a existência de co-morbilidades e administração recente de fármacos.

No caso clínico em questão, tratava-se de uma doente com antecedentes de púrpura trombocitopénica idiopática que referia enxaquecas frequentes.

Dois dias após o internamento obtivemos o resultado da cultura do líquido cefalo-raquídeo que foi negativo. Repetimos a punção lombar que revelou uma diminuição muito acentuada do número de células do LCR. Concomitantemente, a doente apresentava uma evolução clínica bastante favorável.

Conjugando o contexto epidemiológico, a evolução clínica e os resultados laboratoriais optou-se por descontinuar a antibioterapia mantendo a doente internada em vigilância.

A doente teve alta sem sequelas após oito dias de internamento.

/ Conclusão

A meningite asséptica deve ser considerada num doente que se apresenta com febre, cefaleia e rigidez da nuca após administração recente de imunoglobulina endovenosa. Os achados no LCR podem ser indistinguíveis dos encontrados na meningite bacteriana aguda com pleocitose moderada, na grande maioria das vezes, mas que também pode, ocasionalmente, ser elevada.[9] Geralmente há um predomínio de polimorfonucleares embora, também tenham sido reportados casos de predomínio linfocítico[2,7] e eosinofílico.[2,8]

A meningite asséptica induzida pela imunoglobulina endovenosa é um diagnóstico de exclusão pelo que, quando não existirem evidências claras sobre a etiologia da meningite, a antibioterapia empírica deve ser iniciada após obtenção de sangue e LCR para cultura.

/ Bibliografia

1. Bruton OC. "Agammaglobulinemia." *Pediatrics* 1952; 16: 722-728.

2. Jolles S., Sewell W.A., Leighton C. "Drug-Induced Aseptic Meningitis: diagnosis and management." *Drug Safety* 2000; 22(3):215-226.

3. Hamrock D.J. "Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy." *International Immunopharmacology* 2006; 6: 535-542.

4. Wada A., Yoshida R., Oda K., Fukuba E., Uchida N., Kitagaki H. "Acute Encephalopathy Associated with Intravenous Immunoglobulin Therapy." *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2311-2315.

5. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. "Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors." *Ann Intern Med* 1994; 121: 259-262.

6. Nettis E., Calogiuri G., Colanardi M.C., Ferrannini A., Tursi A. "Drug-Induced Aseptic Meningitis." *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* 2003; 3: 143-149.

7. Marotte H., Charrin J.E., Miossec P. "Infliximab-induced aseptic meningitis" *Lancet* 2001, 358, 1784.

8. Patey O., Lacheheb A., Dellion S., Zanditenas D., Jungfer-Bouvier F., Lafaix C. "A rare case of cotrimoxazol-induced eosinophilic aseptic meningitis in an HIV-infected patient" *Scand. J. Infect Dis* 1998, 30, 530.

9. Obando I., Durán I., Martín-Rosa L., Cano J.M., García-Martín F.J. "Aseptic meningitis due to administration of intravenous immunoglobulin with an unusually high number of leukocytes in cerebrospinal fluid." *Pediatric Emergency Care* 2002, 18, 6.

10. Moris G, Garcia-Monco JC. "The challenge of drug-induced aseptic meningitis." *Arch Intern Med* 1999; 159:1185.

INFORMAÇÃO AOS LEITORES / *INFORMATION TO THE READERS*

Errata

No anterior número da *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* (Vol. 4 nº 1), o artigo intitulado *"Seroprevalência da hepatite A em infectados por Vírus da Imunodeficiência Humana"* saiu, na página 12, com erros na correspondência do primeiro Autor, que em seguida se corrigem:

Correspondência:

Emília Valadas

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias,

Faculdade de Medicina de Lisboa, Av. Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Tel: 217805274

Fax: 217976242

E-mail: evaladas@fm.ul.pt

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ IX Congresso Nacional de Doenças Infecciosas/Microbiologia Clínica
7º Congresso Nacional sobre SIDA
XII Congresso Português de Parasitologia
8 a 11 de Outubro de 2008
Hotel Tivoli Marinotel, Vilamoura - Algarve
Secretariado: Eurocongressos
Avenida Elias Garcia, n.º 147 - 5º esq.
1050-099 Lisboa
Tel.: +351 211 147 170
Fax: +351 211 147 179
E-mail: meet@eurocongressos.pt
Website: http://www.congresso2008-apecs-di-spp.com

/ Pandemias na Era da Globalização – 3º Congresso
Medicina do Viajante – 1º Simpósio Nacional

Coimbra, 7- 9 de Maio de 2009
Auditório da Fundação Bissaya Barreto
Secretariado: Departamento de Doenças Infecciosas dos HUC
Telef: 239 400433
Fax: 239 402901
E-mail: mariza@huc.min-saude.pt

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting,
October 25-28, 2008
Washington, DC
http://www.icaacidsa2008.org/
E-mail: icaac@asmusa.org

/ Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection
09 - 13 November 2008
Glasgow, UK
Tel: +44(0)1625 664390
Fax: +44(0)1625 664391
E-mail: hiv9@kp360group.com
http://www.hiv9.com/

/ ASTMH 57th Annual Meeting
December 7-11, 2008
New Orleans, Louisiana USA
Phone: 847-480-9592
Fax: 847-480-9282
http://www.astmh.org/index.cfm

/ International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2009)
Vienna, Austria
February 13-16, 2009
Phone: (617) 277-0551
Fax: (617) 278-9113
E-mail : info@isid.org
http://www.isid.org/imed/IMED2007/index.shtml

/ 13th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease
March 24-29, 2009
Washington, DC.
tel: 856-380-6834
fax: (856) 439-0525
http://www.isvhld2009.org

/ 7th European HIV Drug Resistance workshop
25-27 March 2009
Stockholm, Sweden
Phone: +31 (0)30 230 7140
Fax: +31 (0)30 230 7148
E: info@virology-education.com
http://www.virology-education.com

/ XIV Congresso Panamericano de Infectologia
II Congresso da Sociedade Ibero-Americana de Infecciologia (SIAI)
Cidade de Campos de Jordão, São Paulo, Brasil
24 a 28 de Abril de 2009
Tel: (11) 3616-6695
Fax: (11) 3616-6697
http://www.api2009.com.br/

/ 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)
May 16, 2009 - May 19, 2009
Helsinki, Finland
Contact: ESCMID Executive Office, Clarastrasse 57, PO Box, CH-4005 Basel, Switzerland
Phone: 41-616-867-799 / Fax: 41-616-867-798
E-Mail: info@escmid.org

/ 11th Conference of the International Society of Travel Medicine
May 24 - May 28, 2009
Budapest, Hungary
Contact: International Society of Travel Medicine
PO Box 871089
Stone Mountain, Georgia 30087-0028, USA
Phone: +1-770-736-7060
Fax: +1-770-736-6732
E-mail: istm@istm.org

/ 26th International Congress of Chemotherapy and Infectious Diseases
June 18, June 21, 2009
Toronto, Canada
icc2009@congresscan.com
www.icc-09.com

/ 3rd Congress of European Microbiologists
June 28 - July 2, 2009
Göteborg, Sweden
Tel: +41 22 908 0488
Fax: +41 22 732 2850
E-mail: fems@kenes.com
Website: www.kenes.com

/ 5TH IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention
19 - 22 July 2009
Cape Town, South Africa.
International AIDS Society
Phone: +41-(0)22-7 100 800
Fax: +41-(0)22-7 100 899
E-mail: info@ias2009.org
http://www.ias2009.org/

/ 6th European Congress on Tropical Medicine and International Health
September 06, 2009 - September 10, 2009
Verona, Italy
Phone: 41-22-74-156-60
Fax: 41-22-74-156-64
E-Mail: info@tropverona.org
http://www.festmih.org/verona2009/

/ 12th European AIDS Conference / EACS November 11-14, 2009
Cologne · Germany
Phone: +49-30-24603-0
Fax: +49-30-24603-200
E-mail: info@eacs-conference2009. com
www.eacs-conference2009.com

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, dirigidos 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.).



O 1º inibidor da integrase

finalmente

Nome do medicamento: ISENTRESS 400 mg **Forma farmacêutica e composição:** Comprimidos com 400 mg de raltegravir, um inibidor da transferência da cadeia da integrase activo contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1). **Indicações terapêuticas:** ISENTRESS é indicado em associação com outros medicamentos anti-retrovirais para o tratamento da infecção por VIH-1 em doentes adultos ajustes a tratamento prévio com evidência de replicação do VIH-1, apesar da terapêutica anti-retroviral em curso. **Posologia e modo de administração:** A posologia recomendada de ISENTRESS é de 400 mg administrados via oral, duas vezes por dia com ou sem alimentos. Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis:** Nos estudos clínicos, as reacções adversas mais frequentemente notificadas (>10 %), de todas as intensidades e independentemente da causalidade foram diarreia em 16,6 %; náuseas em 9,9 % e cefaleias em 9,7 % dos doentes; as reacções adversas frequentemente notificadas (≥1%) incluíram tonturas, vertigens, dor abdominal, flatulência, obstipação, prurido, lipodistrofia adquirida, hipertidrose, artralgia, fadiga e astenia; as reacções adversas pouco frequentes (<1%) foram enfarte do miocárdio, anemia, neutropenia, alodínia, cefaleias, dor abdominal, flatulência, gastrite, vómitos, nefropatia tóxica, síndrome nefrótico, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crónica e necrose tubular renal, Herpes simplex, sobredosagem acidental, hipersensibilidade aos fármacos, hepatite. Foram também notificados casos de cancros, miopatia, rabdomiólise, osteonecrose, síndrome de Stevens Johnson e eritema. Nesta análise combinada, a taxa de interrupção da terapêutica devido a reacções adversas foi de 2,0 %. **Interacções medicamentosas e outras formas de interacção:** O raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP), não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A e não induz o CYP3A4. O raltegravir não é um inibidor das UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) 1A1 e 2B7, e o raltegravir não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P. Com base em estudos in vitro e in vivo, o raltegravir é eliminado principalmente pela metabolização através da via de glucuronidação mediada pela UGT1A1. A rifampicina reduz os níveis plasmáticos de raltegravir; desconhece-se o impacto na eficácia do raltegravir. No entanto, se a co-administração com rifampicina não puder ser evitada, pode considerar-se uma duplicação da dose de ISENTRESS.

Novo
ISENTRESS®
raltegravir, MSD

MSD
Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19
2770-192 Paço de Arcos PORTO SALVO

www.msd.pt www.univadis.pt

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações, consulte o titular da AIM.

ISENTRESS é uma marca registada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.
Copyright © 2007 Merck & Co., Inc. Todos os direitos reservados.

7-08 RTG 2007-W-1223739-J SEP-2009 RTG-2008-PT-1528-J



O 1º inibidor da integrase

finalmente

Nome do medicamento: ISENTRESS 400 mg. **Forma farmacêutica e composição:** Comprimidos com 400 mg de raltegravir, um inibidor da transferência da cadeia da integrase, activo contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1). **Indicações terapêuticas:** ISENTRESS é indicado em associação com outros medicamentos anti-retrovirais para o tratamento da infecção por VIH-1 em doentes adultos sujeitos a tratamento prévio com evidência de replicação do VIH-1, apesar da terapêutica anti-retroviral em curso. **Posologia e modo de administração:** A posologia recomendada de ISENTRESS é de 400 mg administrados via oral, duas vezes por dia com ou sem alimentos. Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. **Efeitos indesejáveis:** Nos estudos clínicos, as reacções adversas mais frequentemente notificadas (>10 %), de todas as intensidades e independentemente da causalidade foram diarreia em 16,6 %, náuseas em 9,9 % e cefaleias em 9,7 % dos doentes; as reacções adversas frequentemente notificadas (≥1%) incluíram tonturas, vertigens, dor abdominal, flatulência, obstipação, prurido, lipodistrofia adquirida, hiperlipidémia, artralgia, fadiga e astenia; as reacções adversas pouco frequentes (<1%) foram enfarte do miocárdio, anemia, neutopenia, alodínia, cefaleias, dor abdominal, flatulência, gastrite, vómitos, nefropatia tóxica, síndrome nefrótico, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crónica e necrose tubular renal, Herpes simplex, sobredosagem acidental, hipersensibilidade aos fármacos, hepatite. Foram também notificados casos de cancros, miopatia, rabdomiólise, osteonecrose, síndrome de Stevens Johnson e eritema. Nesta análise combinada, a taxa de interrupção da terapêutica devido a reacções adversas foi de 2,0 %. **Interacções medicamentosas e outras formas de interacção:** O raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP), não inibe o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A e não induz o CYP3A4. O raltegravir não é um inibidor das UDP-glucuroniltransferases (UGTs) 1A1 e 2B7, e o raltegravir não inibe o transporte mediado pela glicoproteína-P. Com base em estudos in vitro e in vivo, o raltegravir é eliminado principalmente pela metabolização através da via de glucuronidação mediada pela UGT1A1. A rifampicina reduz os níveis plasmáticos de raltegravir; desconhece-se o impacto na eficácia do raltegravir. No entanto, se a co-administração com rifampicina não puder ser evitada, pode considerar-se uma duplicação da dose de ISENTRESS.

Novo

ISENTRESS®

raltegravir, MSD

MSD

Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19
2770-192 Paço de Arcos PORTO SALVO

www.msd.pt **www.univadis.pt**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações, consulte o titular da AIM.

ISENTRESS é uma marca registada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.
Copyright © 2007 Merck & Co., Inc. Todos os direitos reservados.

7-08 RTG 2007-W-1223739-J SEP-2009 RTG-2008-PT-1528-J