

# livro de casos clínicos

---

CENTRO HOSPITALAR  
LISBOA NORTE, EPE.

livro de  
**casos**  
**clínicos**

---

CENTRO HOSPITALAR  
LISBOA NORTE, EPE.

CENTRO HOSPITALAR  
LISBOA NORTE, EPE



**jd**im JUNIOR DOCTORS  
INTERNATIONAL MEETING

Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Dr. Carlos Martins

Diretora Clínica do Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Dr.ª Margarida Lucas

#### Editores

Prof. Doutor Rui Victorino  
Prof.ª Doutora Helena Cortez-Pinto

Presidente da Comissão de Internos  
Dr. Nuno Gaibino

Coordenadora do Livro de Casos Clínicos (2016)  
Catarina Reis de Carvalho

Design Gráfico  
João Valente Jorge

Secretariado  
Isabel Rodrigues

Corpo Editorial  
Prof.ª Doutora Helena Cortez-Pinto  
Prof.º Doutor Rui Victorino

#### Comissão de Revisores

Ana Isabel Lopes, Cláudia Faria, Helena Cortez Pinto, José António Machado Lopes,  
Manuel Branco Ferreira, Mariana Verdelho Machado, Patrícia Canhão,  
Ricardo M. Fernandes, Rui M M Victorino, Susana M Fernandes

#### Comissão Organizadora da Junior Doctors International Meeting

Miguel Bigotte Vieira, Ricardo Prata, Catarina Reis de Carvalho, João Valente Jorge,  
Mariana Morgado, David Sousa, André Rodrigues, Paulo Pé-Leve, Mariana Reis Costa,  
Diogo Belo, Manuel Abecasis, Joana Dinis, Rodrigo Roquette, Jorge Prazeres,  
Frederico Trigueiros, Ana Rita Francisco

N. DL: 416039/16

Nome fornecedor: ONDA GRAFE - ARTES GRÁFICAS, LDA.

Título: Livro de Casos Clínicos do CHLN

Autor: Internos do Centro Hospitalar Lisboa Norte

Tipo: Monografia

Editor: Prof. Dr. Rui Vitorino, Prof.ª Dra. Helena Cortez Pinto

Local de Publicação: Lisboa

Data prevista de publicação (mês/ano): 11/2016

Nº de Edição: 1ª edição

Estado: Atribuído

Atribuído em: 2016-10-03 Criado a: 2016-10-03

ISBN 978-989-20-7049-0



9 789892 070490

A publicação deste livro contou com o apoio de:





- 09 **Preâmbulo**  
Dr. Carlos das Neves Martins  
Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Lisboa Norte
- 11 **Prefácio**  
Dr.<sup>a</sup> Margarida Lucas  
Diretora Clínica do Centro Hospitalar Lisboa Norte
- 12 **Editores**  
Prof.<sup>a</sup> Doutora Helena Cortez-Pinto  
A Diretora do Internato Médico  
Prof.<sup>o</sup> Doutor Rui Victorino
- 15 **Comissão de Internos**  
Dr. Nuno Gaibino
- 
- 17 **A Coluna Cervical como Causa de Compressão da Via Aérea Superior**  
The Cervical Spine as the Upper Airway Compression Cause  
Catarina Sousa Duarte, João Levy, Diogo Tomé, Raquel Bento, Otilia Ferrão, Paulo Borges Dinis, Pedro Lopes, Elizabeth Moscoso, António Marques Pereira, Rosa Roque Farinha
- 22 **Adrenoleucodistrofia em Idade Pediátrica: Uma Forma Rara de Insuficiência Supra-Renal Primária**  
Adrenoleukodystrophy in Children: A Rare Cause of Primary Adrenal Insufficiency  
Patrícia Romão, Catarina Salgado, Patrícia Janeiro, Maria de Lurdes Sampaio
- 29 **Anafilaxia Causada por Azul Patente**  
Patent Blue Anaphylaxis: Case Report  
Rita Aguiar, Anabela Lopes, Manuel Pereira-Barbosa
- 33 **Anafilaxia Perioperatória**  
Perioperative Anaphylaxis: The Importance of an Etiological Investigation  
Joana Cosme, Anabela Lopes, Amélia Spínola Santos, Alcinda Campos Melo, Maria Conceição Pereira Santos, Manuel Pereira Barbosa
- 40 **Anastomose Arterial Extra-Intracraniana em Doente com Déficit Neurológico Flutuante por Oclusão Distal da Artéria Carótida Interna**  
Extra-Intracranial Arterial Bypass in a Patient with Unstable Neurological Deficit Due to Distal Internal Carotid Artery Occlusion  
Marco Ribeiro Narciso, Mariana Alves, Diogo Simão, Diogo Belo, Ana Catarina Paixão, Diana Simão, Vítor Oliveira, Nuno Simas, Domingos Coiteiro, Teresa Fonseca
- 47 **Aplicação de Plasma Rico em Plaquetas na Osteonecrose dos Maxilares Relacionada com Medicamentos**  
Use of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws  
Margarida Cassiano, Ana Silva Martins, João André Correia, Sara Fontes, Ana Bastardo, Francisco Salvado

- 53 **Ataques de Pânico e Epilepsia: Um Diagnóstico Próximo**  
Panic Attacks and Epilepsy: A Close Diagnosis  
Isabel Loução de Amorim, José Pimentel
- 58 **Botulismo – A Importância do Diagnóstico Clínico Associado ao Contexto Epidemiológico**  
Botulism – The Importance of Clinical Diagnosis and Epidemiology  
Isabel Loução de Amorim, Mariana Dias, Pedro Alves, Ana Patrícia Antunes, Filipa Falcão, Luísa Albuquerque
- 63 **Ciclodestruição por Ultrassons – Um Novo Passo no Tratamento do Glaucoma**  
Ultrasound Ciliary Plasty – A New Step on The Treatment of Glaucoma  
Nuno Pinto Ferreira, David Sousa, Carlos Marques Neves, Manuel Monteiro-Grillo, Luís Abegão Pinto
- 67 **Coma Mixedematoso: Uma Causa Rara de Insuficiência Respiratória**  
Myxedema Coma as a Rare Cause of Respiratory Failure  
Patrícia Dionísio, Susana Moreira, Elsa Fragoso, Carlos Lopes, Pilar Cardim, Cristina Bárbara
- 71 **Crises Convulsivas Secundárias a Hipocalcemia Grave Iatrogénica**  
Seizures Caused by Severe Iatrogenic Hypocalcemia  
Miguel Ardérius, Catarina Pulido, David Fortes, Leonor Ribeiro, Alda Jordão, Glória Nunes da Silva
- 75 **Doença Granulomatosa Crónica em Contexto de Imunodeficiência Comum Variável**  
Chronic Granulomatous Disease in the Context of Common Variable Immunodeficiency  
Joana Borges, Susana L. Silva, Sara P. Silva, Ana C. Mendes, Cláudio David, José Gonçalo Marques, Maria João Palhano, Paula Campos, Ana G. De Almeida , Teresa Bandeira
- 84 **Doença Inflamatória Pélvica: Uma Evolução Clínica Atípica**  
Pelvic Inflammatory Disease: An Atypical Clinical Evolution  
Sara Vargas, Vítor Rodrigues, Ana Rodrigues, Carlos Calhaz-Jorge
- 89 **Duplicação ou Ectopia Testicular Cruzada? – A Propósito de um Caso Clínico**  
Testicular Duplication or Transverse Testicular Ectopia? – Regarding a Case Report  
Andreia Felizes, Marta Janeiro, Vítor Martins, Miroslava Gonçalves

- 95 **Encefalite Herpética: A Importância da Neuroimagem para o Diagnóstico Precoce**  
Herpetic Encephalitis: Importance of Neuroimage in Early Diagnosis  
Carla Guerreiro, Sofia Reimão, Joana Infante, Conceição Quadrado, Jorge Guedes Campos
- 101 **Epidermólise Bolhosa e Gravidez: Um Caso Clínico**  
Epidermolysis Bullosa and Pregnancy: A Case Report  
Joana Sousa, Margarida Enes, Mónica Centeno, Luísa Pinto
- 105 **Eradicação de Infecção por Mycobacterium Abcessus em Doente com Fibrose Quística**  
Mycobacterium Abcessus Infection in a Cystic Fibrosis Patient  
Ferro, Lopes, Azevedo, Bárbara
- 111 **Feocromocitoma: Um Desafio na Abordagem Anestésica**  
Pheochromocytoma: A Challenge in the Anesthetic Approach  
João Valente Jorge, Sofia Fernandes, Zara Chan Nogueira, Isabel Neves, Lucindo Ormonde
- 117 **Foramen Ovale Patente e Embolia Paradoxal como Causa de Acidente Vascular Cerebral Isquémico**  
Patent Foramen Ovale and Paradoxical Embolism as Cause of Isquemic Stroke  
Carine Marinho, João Trindade Nave, Luís Santos Pinheiro
- 123 **Fusão Esplenogonadal Descontínua – Massa Testicular Rara**  
Discontinuous Splenogonadal Fusion – Rare Testicular Mass  
Mariana Morgado, João Albuquerque, Miroslava Gonçalves
- 127 **Gripe H1N1 na Gravidez**  
H1N1 Flu in Pregnancy  
Sara Rodrigues Pereira, Isabel Pereira, Alexandra Henriques, Helena Ferreira
- 133 **Hematoma Retroperitoneal não Traumático na Adolescência, o que Esconde?**  
What is Hidden Behind Non-Traumatic Retroperitoneal Haematoma in Adolescents?  
Stéfanie Pereira, Ana Paula Martins, Dolores Presa, Miroslava Gonçalves
- 140 **Hematúria Refractária de Etiologia Multifatorial: Um Desafio Diagnóstico e Terapêutico**  
Refractory and Multifactorial Hematuria: A Diagnostic and Therapeutic Challenge.  
Tiago Oliveira, Pedro Oliveira, Sandro Gaspar, Paulo Pé-Leve, Sérgio Pereira, Tomé Lopes

- 147 **Hipomelanose de Ito: Um Caso Clínico**  
Hypomelanosis of Ito: A case Report  
Ana Miguel Amaral, Juliette Dupont, Oana Moldovan, Sónia Custódio, Ana Sousa,  
Ana Berta Sousa
- 152 **Hipotiroidismo Subclínico e Anemia Ferropénica - A Propósito de um Caso Clínico**  
Subclinical Hypothyroidism and Iron Deficiency Anemia- A Clinical Case Report  
Catarina Mota, Inês Leite, Luís Leite, André Martins, Marisa Teixeira da Silva
- 156 **Disrafismo Espinhal Oculto - Importância das Manifestações Cutâneas**  
Closed Spinal Dysraphism - The Importance of Cutaneous Lesions  
Filipa Jalles, Marta Janeiro, Cláudia C. Faria, José Miguéns, Miroslava Gonçalves
- 162 **Melanoma Primário do Pulmão - Um Desafio Diagnóstico**  
Primary Lung Melanoma - A Diagnostic Challenge  
Christine Costa, Ana Filipa Matos, Inês Claro, Fernanda Mendes, Pedro Barradas,  
Cristina Bárbara
- 167 **Meningite Bacteriana como Manifestação de Mucopiocele Esfenoidal Isolado**  
Isolated Sphenoid Sinus Mucopyocele Presenting as Acute Bacterial Meningitis  
Daniela Lages, Marisa Araújo, Cláudia Silva Franco, Luís Caldeira
- 171 **Meningite Crónica numa Doente Migrante**  
Chronic Meningitis in a Migrant Patient  
Pedro Nascimento Alves, Marta Manaças, Mariana Dias, Isabel Amorim, Diana Sousa,  
Ana Patrícia Antunes, Luísa Albuquerque
- 178 **Meningite Bacteriana a Listeria Monocytogenes em Doente Imunossuprimido.**  
Listeria Monocytogenes Meningitis in Immunocompromised Patient.  
Daniela Lages, Marisa Araújo, Cláudia Silva Franco, Luís Caldeira
- 183 **Nariz em Sela - Uma Nova Abordagem Terapêutica**  
Saddle Nose - A New Treatment Approach  
Gaizka Ribeiro, Miguel Andrade, Victor Santos Fernandes
- 188 **Perda Silenciosa da Função Renal Secundária a Endometriose - Um Caso Clínico**  
Renal Function Loss Secondary to Ureteral Endometriosis - A Case Report  
Inês Rato, Catarina Castro, Catarina Carvalho, Sónia Barata, Tito Leitão, Tomé Lopes,  
Filipa Osório, Carlos Calhaz-Jorge

- 192 **Pneumonite de Hipersensibilidade Induzida pelo Imatinib: Um Desafio Diagnóstico e Terapêutico**  
Hypersensitivity Pneumonitis Related to Imatinib: A Diagnostic and Therapeutic Challenge  
Lígia Fernandes, Vera Clérigo, Margarida Serrado, Leonardo Ferreira, Ana Sofia Oliveira, Lurdes Carvalho, Cristina Bárbara, Aida Botelho
- 199 **Síndrome da Artéria Mesentérica Superior, um Diagnóstico Diferencial de Dor Abdominal Crónica**  
Superior Mesenteric Artery Syndrome, a Differential Diagnosis of Chronic Abdominal Pain  
Sara Lobo, Elizabete Vieira, Paula Mourato, Miroslava Gonçalves
- 203 **Síndrome de Cushing: Dificuldades na Abordagem do Hiper cortisolismo**  
Cushing Syndrome: Difficulties in Hypercortisolism Approach  
Ana Filipa Martins, João Martin Martins, Sónia do Vale, Rui Esteves
- 210 **Síndrome de Senior-Loken: Uma Associação de Nefronofitose e Distrofia da Retina**  
Senior-Loken Syndrome: an Association of Nephronophthisis and Retinal Dystrophy  
André M. Travessa, Ana Rita Sandes, Patrícia Dias, Lurdes Correia, Eduardo Silva, Ana Berta Sousa
- 216 **Tumor de Células Gigantes da Tíbia com Quisto Ósseo Aneurismático Secundário**  
Giant Cell Tumor of the Tibia with Secondary Aneurysmal Bone Cyst  
Raquel Gaio, João Janeiro, Isabel Duarte, José Fonseca Santos
- 223 **Tumores em Idade Jovem - Osteossarcoma**  
Tumors at Young Ages - Osteosarcoma  
Daniela Macedo, André Mansinho, Rita Paiva, Isabel Fernandes, Luís Costa
- 230 **Um Caso de Vasculite C-ANCA**  
A Case of C-ANCA Vasculitis  
Joana Rodrigues dos Santos, Priscila Nejo, Marta Pereira, Cristina Outerelo, Alice Fortes, Joana Tavares, Dolores López-Presa, Anabela Oliveira
- 238 **Uma Causa Rara de Paralisia Facial Periférica**  
A Rare Cause of Facial Nerve Palsy  
Mariana Carvalho Dias, Ana Patrícia Antunes, Ana Catarina Fonseca, Teresa Pinho e Melo, Luísa Albuquerque, José Ferro
- 241 **Volvo do Cego: Uma Causa Rara de Oclusão Intestinal**  
Cecal Volvulus: A Rare Cause of Intestinal Obstruction  
André Gomes, Fátima Pires





## Preâmbulo

---



Correspondo, com enorme prazer pessoal, ao pedido da Comissão Organizadora do evento Junior Doctors International Meeting, prefácio, com demais, a sua coletânea intitulada, "Livro de Casos Clínicos do CHLN - 2016".

Estamos perante um livro técnico, resultado do estudo e da investigação de doentes, que confiam a sua saúde ao Centro Hospitalar Lisboa Norte, onde muitos dos novos médicos tiveram a corresponsabilidade de os acompanhar e os tratar clinicamente.

Será, com certeza, uma prova das bases bem adquiridas nos anfiteatros das Faculdades de Medicina, entre as quais permitam-me destacar, naturalmente, a da Universidade de Lisboa, pela qual têm passado incontornáveis distintos alunos, que vieram a moldar a sociedade médica portuguesa e a definir o seu tempo.

Se não é fácil conseguir individualizar a Faculdade de Medicina do Hospital Universitário de Santa Maria, é justamente por esses percursos serem simultâneos, ao longo do seu tempo, de grande exigência de saber, de grande rigor médico, da procura incessante do mais atual estado de arte da Medicina, ensinada e praticada, enfim, de inovação e excelência.

É em muito devido a gerações de Junior Doctors que os nossos hospitais universitários são referências nacionais e granjeiam o respeito Internacional, pelos sucessos



decorrentes do seu conhecimento e pela eficiente investigação ao serviço da sociedade, cumprindo-se, antes de mais, códigos deontológicos e éticos, mas também de forma sublime, uma missão constitucional.

Desejo-vos pois, as maiores felicidades no projeto de vida de cada um e permitam-me reiterar o quanto me orgulho de vós, como este Centro Hospitalar se orgulha de todos aqueles que, no passado, no presente e no futuro, escreveram, escrevem e escreverão brilhantes páginas da nossa história.

Dr. Carlos das Neves Martins  
Presidente do Conselho de Administração do CHLN



## Prefácio



A edição do primeiro “Livro de Casos Clínicos do CHLN” é uma evidência incontornável do dinamismo, proactividade e espírito de iniciativa que desejamos seja marca identitária do nosso Centro Hospitalar.

Numa perspectiva de evolução, crescimento e maturação organizacional, há que assinalar a afirmação daquelas que originalmente foram as “Jornadas do Internato Médico do CHLN”, iniciativa que soube enriquecer-se, cativar os seus participantes e extravasar o âmbito interno, projectando-se para uma matriz supra-institucional. Nesta linha, a “internacionalização” do seu rótulo para a actual “Junior Doctors International Meeting” não se resumiu a uma opção superficial, antes foi o corolário de um trajecto que densificou o seu conteúdo, alargou o seu âmbito e diversificou as suas ofertas. A organização optou, e bem, por não repousar sobre os sucessos do passado, arriscando novos desafios.

São (re)conhecidos os méritos das sessões científicas, formativas e informativas, bem como as mais-valias trazidas pela diversidade de cursos práticos e certificados. Esta matriz fica agora mais completa, e atinge a sua maioridade, com a disponibilização de uma publicação científica, ela própria com elevado potencial de afirmação, onde no futuro se antevê que se autonomize e se assuma como parceira e não apenas discípula das “Jornadas”.

Se à Comissão Organizadora e ao seu Comité Científico há que louvar a entrega, dedicação e rectidão na promoção da iniciativa, mas também na garantia da qualidade da



matéria publicada, não pode deixar de ser enfatizada a participação entusiástica da comunidade médica do CHLN, em particular dos seus Internos, que souberam estar à altura do desafio que lhes foi colocado, entregando ao escrutínio dos seus pares o resultado do que de melhor tem a sua vivência clínica.

Porque cada “Caso Clínico” vivido é uma preciosa oportunidade de aprendizagem, para os que o acompanharam no terreno e também para os seus “leitores”, este livro será um importante referencial científico para o CHLN.

Dr.ª Margarida Lucas

Diretora Clínica do Centro Hospitalar Lisboa Norte

## Editores

---

O Internato Médico é um período fundamental para a formação do Médico, e irá ter um papel decisivo na qualidade da sua atividade profissional futura.

Esta atividade profissional poderá ter um caráter predominantemente assistencial, ou de investigação científica. Em qualquer dos casos, é fundamental que seja nesta fase despertado e estimulado o interesse pela investigação e a curiosidade científica.

O Livro de Casos Clínicos agora publicados representa bem o que esse espírito científico pode conseguir. Apresentam uma larga variedade de patologias, correspondendo a diferentes serviços deste Hospital. Têm no entanto em comum, terem constituído um desafio na marcha de diagnóstico ou de tratamento, ou ainda serem uma raridade, o que torna a sua leitura particularmente atrativa.

Estes Casos são uma iniciativa dos internos do Centro Hospitalar Lisboa Norte, com a colaboração de outros elementos e dos coordenadores dos respetivos Serviços.

A Direção do Internato Médico (DIM) considera esta atividade de grande valor e muito prestigiante para o CHLN, pelo que deu o seu apoio através da colaboração com o Professor Rui Victorino na criação de um corpo de revisores, e nos procedimentos



relacionados com a seleção e revisão dos casos clínicos. O Corpo Editorial foi selecionado pela sua qualidade científica. A DIM congratula assim os internos por esta iniciativa, e agradece ao Corpo Editorial a sua disponibilidade para esta tarefa. Agradece também muito especialmente o trabalho realizado pelo secretariado do DIM, em particular a Isabel Rodrigues.

Helena Cortez Pinto  
A Diretora do Internato Médico



A análise e reflexão exigentes sobre casos clínicos constitui um dos pilares da promoção da qualidade assistencial e é fundamental para uma correcta incorporação do conhecimento científico novo, bem como da inovação tecnológica na prática clínica diária, nomeadamente no diagnóstico e terapêutica.

Felicitos assim a Comissão Organizadora das Jornadas do Internato Médico do CHLN e os Médicos Internos do Centro Hospitalar pela iniciativa de promover a publicação deste “Livro de Casos Clínicos” por ocasião da 3ª edição das Jornadas.

A publicação de “casos clínicos” constitui um importante “tipo” de investigação clínica, por vezes subvalorizada, mas que pode contribuir muito significativamente para o conhecimento médico, não só pela identificação de casos de doenças raras mas também formas de apresentação clínica menos conhecidas. Por outro lado, este tipo de investigação permite sugerir novas associações entre doenças, reacções adversas medicamentosas raras, bem como evoluções ou respostas terapêuticas atípicas subsequentemente confirmadas por estudos epidemiológicos. Finalmente, o estudo detalhado de alguns casos pode facilitar a colocação de hipóteses sobre novos mecanismos de doença.



Os casos apresentados neste livro ilustram bem estas varias formas de contribuir para o conhecimento médico e constituem um excelente estímulo e treino dos Internos para a “publicação científica”. O empenho dos Internos do CHLN na procura dos mais altos níveis de qualidade assistencial integrando e promovendo o conhecimento científico, são aqui bem evidenciados e traduzem a elevada diferenciação técnica e científica da nossa Instituição Hospitalar.

Rui M. M. Victorino



## Comissão de Internos



Com a criação das Jornadas do Internato Médicos no ano de 2014, o Centro Hospitalar Lisboa Norte voltou afirmar o seu papel único e responsabilidade incontornável na formação médica em Portugal. Num projecto idealizado e organizado por Médicos Internos, foi realizado o sonho há muito tempo projectado na missão do Centro Académico de Medicina de Lisboa: um evento científico de excelência, envolvendo a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, o Instituto de Medicina Molecular e o Centro Hospitalar Lisboa Norte, em prole da criação do maior Congresso para Médicos Internos em Portugal.

Uma vez mais, foi demonstrado o verdadeiro espírito de um Hospital Universitário, vocacionado para o Futuro e para o desenvolvimento científico, priorizando a formação pré e pós graduada em todas as áreas Médicas, mantendo o prestígio e referência do seu passado e da sua história.

Demonstrando a participação activa e permanente no presente e futuro da nossa Academia, bem como a afirmação da qualidade técnica e científica deste projecto, as Jornadas do Internato Médico do CHLN deram lugar a um evento internacional e inovador: Junior Doctors International Meeting - JDIM. Porque queremos fazer mais e melhor, porque queremos manter o CHLN como referência nacional e internacional, a globalização deste evento foi um compromisso assumido por todas as Comissões Organizadoras. Além de alargarmos horizontes, procuramos permanentemente a acreditação das JDIM, contando este ano com o apoio da Ordem dos Médicos, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e com o alto patrocínio da Presidência da República.

Foi neste espírito de irreverência e dinamismo que nasceu o Livro de Casos Clínico do CHLN. A criação de conhecimento científico, a publicação e demonstração da prática clínica de excelência vivenciada no nosso Centro Académico, foi uma das maiores motivações para o lançamento deste projecto.



O Livro de Casos Clínicos irá permitir que os Médicos Internos publiquem o melhor dos seus trabalhos, partilhando o conhecimento e ciência produzidos diariamente no CHLN. A título pessoal, enquanto Co-fundador das Jornadas do Internato Médico, Coordenador da Comissão de Internos de CHLN e Membro do Conselho Nacional do Médico Interno da Ordem dos Médicos, tenho a enaltecer o enorme sentido de responsabilidade demonstrado num trabalho absolutamente notável e simplesmente único por parte de todos os Médicos Internos, especialmente daqueles que sonharam e tornaram realidade um dos projectos mais promissores e emblemáticos da história do CHLN.

É com enorme orgulho e tremenda honra que agradeço o trabalho ímpar de todos os colegas, que em muito representa a essência dos Médicos Internos do Centro Académico de Medicina de Lisboa.

Nuno Gaibino





# A COLUNA CERVICAL COMO CAUSA DE COMPRESSÃO DA VIA AÉREA SUPERIOR: A DOENÇA DE FORESTIER

## The Cervical Spine as the Upper Airway Compression Cause



Catarina Sousa Duarte, João Levy, Diogo Tomé, Raquel Bento, Otília Ferrão, Paulo Borges Dinis, Pedro Lopes, Elizabeth Moscoso, António Marques Pereira, Rosa Roque Farinha

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria  
Centro Hospitalar de Lisboa Norte

### RESUMO

O estridor é um sinal clínico crítico muito importante que resulta da turbulência do fluxo de ar por estreitamento ou obstrução da via aérea superior. Uma das suas possíveis causas é a Hiperostose Esquelética Idiopática Difusa (“Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis” - DISH), uma espondilo-artropatia não inflamatória crónica que associa calcificação e ossificação de ligamentos e tendões e cujas manifestações cervicais se denominam de doença de Forestier.

Os autores apresentam o caso clínico de um homem de 70 anos de idade trazido ao serviço de urgência por estridor associado a disфонia e dispneia. Ao exame físico de otorrinolaringologia verificou-se um abaulamento marcado da parede póstero-lateral esquerda da faringe, sugestivo de compressão extrínseca. A Tomografia Computorizada mostrou uma anquilose da coluna cervical com calcificação exuberante do ligamento longitudinal comum, desde C2 a C6, o que permitiu o diagnóstico de DISH/Doença de Forestier. Perante o quadro de dificuldade respiratória o doente foi submetido a uma traqueostomia de urgência.

Palavras-chave: Estridor, Hiperostose esquelética idiopática difusa, Doença de Forestier

### ABSTRACT

Stridor is the high-pitched breath sound associated to the turbulent airflow of a narrowed or obstructed upper airway tract. A possible cause is Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH), a non-inflammatory chronic spondyloarthropathy of the spine, which, when causing head and neck manifestations, is named Forestier’s disease.

We report the case of a 70 year old man presenting stridor and dysphonia and showing a protrusion of the left posterior and lateral walls of the pharynx suggestive of extrinsic compression of the upper airway tract. The Computed Tomography scan revealed an ankylosis of cervical spine with calcification of the anterior common longitudinal ligament from C2 to C6, leading to the diagnosis of DISH/ Forestier’s disease. The patient subsequently underwent a tracheostomy.

Key-words: Stridor, Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis, Forestier Disease

## INTRODUÇÃO

A Hiperostose Idiopática Difusa (DISH), ou hiperostose anquilosante, foi primeiramente descrita por Forestier e Rotes Querol em 1950. [1,2,3] Trata-se de um síndrome de etiologia desconhecida, mais prevalente em homens, caracterizado pela calcificação e ossificação dos locais de inserção óssea de ligamentos e tendões axiais ou extra axi-ais. [1,4,5,6] Esta entesopatia não-inflamatória crónica atinge predominantemente a região anterolateral da coluna vertebral e os achados radiográficos constituem pré-requisitos para o seu diagnóstico, que é habitualmente baseado na definição sugerida por Resnick e Niwayama (Tabela 1). [4,7,8] restier

I - Calcificação e ossificação grosseiras ao longo da face anterolateral de pelo menos 4 vértebras contíguas

II - Preservação da altura dos discos intervertebrais nos segmentos vertebrais envolvidos e ausência de alterações radiológicas extensas de doença discal degenerativa

III - Ausência de anquilose óssea de articulações apofisárias e de alterações inflamatórias (erosões, esclerose ou fusão) das sacroilíacas

Tabela 1: Critérios de diagnóstico de DISH

O termo DISH é usado para descrever a forma geral da patologia, enquanto que o síndrome de Forestier se refere apenas às suas manifestações cervicais.

Cerca de 2.4 a 5.4% das pessoas com mais de 40 anos têm doença de Forestier imagiológica, apesar de a maior parte destas permanecerem assintomáticas. [9,10] A manifestação mais frequente no território do otorrinolaringologista é a disfagia, sendo expectável que esta se desenvolva em cerca de 6 - 28% dos pacientes devido à compressão esofágica pelos osteofitos na região de C4 - C7. [3,6,11] A dificuldade respiratória por compressão extrínseca pelos osteofitos é, por outro lado, uma manifestação muito rara que pode resultar quer da própria obstrução mecânica geralmente ao nível de C2 - C3, quer da inflamação re-trocricóideia, comprometendo a mobilidade laríngea e causando disфонia e/ou estridor. Este último é geralmente inspiratório e está presente em cerca de 3% dos casos. Outras manifestações pouco comuns são a rigidez e dor cervical, a tosse e a aspiração. [1,3,9,10]

Pensa-se que existam alguns factores locais e sistémicos que estimulem a diferenciação anormal dos osteoblastos na DISH. Entre estes contam-se a diabetes mellitus tipo II, a hipertensão arterial, a doença vascular aterosclerótica, a dislipidémia, a osteoartrose e a obesidade. [6,8]

É importante que esta patologia seja conhecida para que possa ser considerada nos diagnósticos diferenciais de possíveis causas de estridor e obstrução da via aérea alta. Neste artigo relatamos o caso de um doente admitido por dispneia e estridor causados por esta patologia.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 70 anos, enviado ao serviço de urgência de ORL vindo de outro Hospital por estridor, dificuldade respiratória, disfagia e disфонia com vários dias de evolução, havendo suspeita de neoformação da laringe. O doente negava disfagia

ou odinofagia. Nos antecedentes pessoais havia a referir hipertensão, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus tipo II insulino-tratada, amputação do pé esquerdo por doença arterial periférica, dislipidemia, síndrome depressiva, hiperplasia benigna da próstata, obesidade e tabagismo. Encontrava-se medicado com Nebivolol, Perindopril, Amlodipina, Clopidogrel, Glimepirida, Metformina, Insulina, Venlafaxina e Tansulosina.



Figura 1

À observação da otorrinolaringologia o doente apresentava estridor inspiratório mais marcado em decúbito dorsal, disfonia, dispneia e polipneia, com saturações superiores a 95% quando sentado e dessaturações até aos 80 - 85% em decúbito dorsal e/ou a dormir. Na nasofibrolaringoscopia observou-se um abaulamento marcado da parede pos-tero-lateral esquerda da faringe (Figura 1), condicionando hipomobilidade laríngea desse lado, associando-se também edema moderado das aritnóides com mucosa redundante ao nível do bordo superior da aritnóide esquerda. Não se visualizavam lesões mucosas nem neofomações suspeitas. Não foi possível a observação do lúmen glótico, visualizando-se somente a corda vocal direita que se encontrava com

discreta hiperémia. A palpação cervical era normal, apesar de se tratar de um pescoço constitucionalmente curto e de haver um panículo adiposo muito desenvolvido. Não se observavam outras alterações. Analiticamente apresentava gasimetria normal, sem leucocitose e com proteína C reactiva de 2,8 mg/dL.

A tomografia computadorizada do pescoço realizada no Hospital de origem relatava um possível processo expansivo da hipofaringe, no entanto, ao serem re-analisadas as imagens na nossa Instituição o que se constatou foi uma ossificação marcada do ligamento longitudinal comum anterior desde C2 a C6, mais exuberante ao nível de C3 a C5, aspectos compatíveis com DISH, condicionando compressão importante da via aérea (Figura 2 e 3).

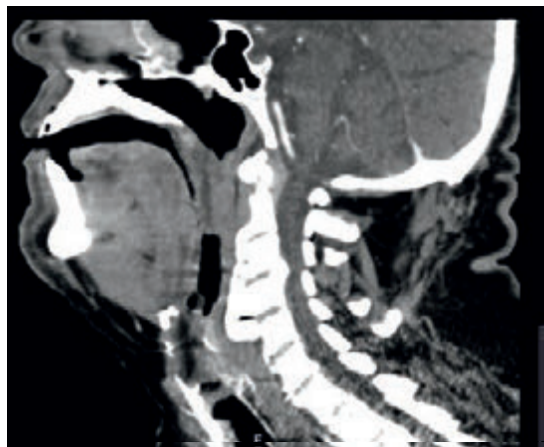


Figura 2 - Corte sagital da Tomografia Computorizada



Figura 3 - Corte axial da Tomografia Computorizada

O doente foi inicialmente mantido em observação, medicado com amoxicilina e ácido clavulânico 1,2 g de 8/8h endovenoso por uma suspeita de laringotraqueíte concomitante, dados os sintomas, os sinais inflamatórios laríngeos e o aumento dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente da proteína C reactiva. Foi também medicado com prednisolona 25mg de 12/12h endovenoso para redução do edema faringolaríngeo, esomeprazol 40mg de 12/12h endovenoso para redução do refluxo faringo-laríngeo e ventilação por CPAP, até à realização de uma traqueostomia algumas horas depois. O procedimento decorreu sem intercorrências. Pela disfagia foi também colocada uma sonda nasogástrica.

Durante o internamento o doente manteve-se estável, sem estridor ou outros sinais de dificuldade respiratória, sem febre e com melhoria da disfonia. Ao 10º dia de internamento teve alta para uma unidade de cuidados continuados, tendo sido encaminhado para a consulta externa de Neurocirurgia. Após discussão do caso nesta consulta, foi decidido que o doente apresentava um risco anestésico-cirúrgico elevado dadas as suas comorbilidades, pelo que se optou por não operar. O doente encontra-se actualmente sob terapia da deglutição com o objectivo de remover a sonda nasogástrica, não se tendo contudo conseguido descanular.

## DISCUSSÃO

---

A DISH é uma espondiloartropatia degenerativa crónica da coluna de causa desconhecida, que se sabe estar associada a algumas doenças metabólicas. Os diagnósticos diferenciais incluem as patologias que possam levar à hiperprodução óssea a nível cervical como por exemplo a espondilose degenerativa, a espondiloartrite seronegativa, a espondilite anquilosante, a acromegalia e as neuroatropatias. [4,8,9]

Quando sintomática no território da otorrinolaringologia, a principal queixa é a disfagia progressiva, sendo pouco frequentes os casos onde além deste sintoma temos também dispneia e estridor.[10,11] É de realçar que neste doente estávamos perante um estridor inspiratório, o que é característico de uma obstrução alta pois há descida da pressão dentro da via aérea, até valores abaixo da pressão atmosférica. Acrescentamos ainda que embora a osteofitose causasse uma obstrução fixa, as características da mesma eram dinâmicas, consoante o posicionamento do doente. [12]

Apesar de cursar na grande maioria dos casos com sintomatologia escassa, o reconhecimento desta patologia revela-se de importância crítica, atendendo não só à sua elevada prevalência, sobretudo em idades mais avançadas, mas também à sua reconhecida associação com patologias comuns como a hipertensão, hiperuricémia, dislipidémia, obesidade e, sobretudo, pela necessidade de estar presente no diagnóstico diferencial dos casos em que se suspeita de patologia maligna das vias aerodigestivas superiores. [10,11]

Não existem guidelines clínicas desenvolvidas para o tratamento da DISH. Para a maioria dos casos diagnosticados é suficiente um tratamento conservador que inclui modificação da dieta, terapêutica anti-refluxo, analgésicos e anti-inflamatórios. O tratamento cirúrgico deverá ser reservado para as formas mais graves da doença e inclui a ressecção cirúrgica do osteofito causando compressão extrínseca responsável pela sintomatologia extrema-disfagia grave, estridor e/ou dispneia. [9,10,11,13]

O presente caso ilustra bem uma forma clínica extrema de DISH/Doença de Forestier. Subjacente a ele está provavelmente a longa e lenta progressão assintomática de uma espondiloartropatia degenerativa crónica da coluna, até a um ponto em que a compressão extrínseca da via aérea superior e uma provável infecção respiratória aguda concomitante precipitaram dificuldade respiratória e estridor.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Castellano D., Sinacori J., Karakla D. Stridor and Dysphagia in Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH). *The Laryngoscope* 2016; 116: 341-344.
- [2] Resnick D, Shapiro RF, Wiesner KB, Niwayama G, Utsinger PD, Shaul SR. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [ankylosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol]. *Semin Arthritis Rheum.* 1978;7(3):153.
- [3] Diederichs G., Engelken F., Marshall L.M. et al; Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): relation to vertebral fractures and bone density; *Osteoporosis Int* 2011; 22:1789-1797.
- [4] Mader R, Sarzi-Puttini P., Atzeni F. et al. Extraspinal manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Rheumatology* 2009; 48:1478- 1481.
- [5] Taljanovic M, Hunter T, Wisneki et al. Imaging Characteristics of Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis with an emphasis on acute spinal fractures: review. *AJR* 2009; 193: S10-S19.
- [6] Dutta S., Das Biswas K., Mukherjee A., Basu A., Das S. et al. Dysphagia Due to Forestier Disease: Three Cases and Systematic Literature Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 66 (Suppl 1): 379-384.
- [7] YUNOKI M., SUZUKI K., UNEDA A., OKUBO S.,HIRASHITA K., YOSHINO K.. The Importance of Recognizing Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis for Neurosurgeons: A Review. *Neurologia Medico-Chirurgica.* doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0013.
- [8] Ana Ribeiro. Hiperostose esquelética Idiopática Difusa. *Boletim informativo da sociedade portuguesa de reumatologia*, nº12. 2011.
- [9] Marçal N., Pereira G., Soares J. Gonçalves M., Godinho T. Hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH): Uma causa de disfagia. *Revista portuguesa de Otorrinolaringologia e cirurgia cérvico-facial.* 2010; 48: 155-157.
- [10] Guerra-Jiménez G, Pérez-Plasencia D, Osorio-Acosta A, Ramos-Macías A. Disfagia progresiva en un adulto mayor por hiperostosis esquelética idiopática difusa. Caso clínico y revisión bibliográfica. *Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja.* 2014; 20: 167-173.
- [11]. Castellano DM, Sinacori JT, Karakla DW. Stridor and dysphagia in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Laryngoscope.* 2006;116(2):341.
- [12] Sly PD, Collins RA. Physiological basis of respiratory signs and symptoms. *Paediatr Respir Rev.* 2006 Jun;7(2):84-8.
- [13] P. Lecerf, O. Malard. How to diagnose and treat symptomatic anterior cervical osteophytes. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 2010; 127 :111-116

# ADRENOLEUCODISTROFIA EM IDADE PEDIÁTRICA: UMA FORMA RARA DE INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL PRIMÁRIA

Adrenoleukodystrophy in Children: A Rare Cause of Primary Adrenal Insufficiency

Patrícia Romão<sup>1</sup>, Catarina Salgado<sup>1</sup>, Patrícia Janeiro<sup>2</sup>, Maria de Lurdes Sampaio<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal.

<sup>2</sup>Unidade de Doenças Metabólicas. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal.

<sup>3</sup>Unidade de Endocrinologia Pediátrica. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal.

## RESUMO

A adrenoleucodistrofia ligada ao X (ALD-X) é uma causa rara de insuficiência supra-renal primária (ISRP). Apresentamos o caso de um menino de 7 anos e 11 meses com diagnóstico de ISRP no contexto de vômitos e diarreia com hiponatremia e hipercalemia. Da avaliação complementar salientava-se dose sérica de ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML) elevado que conduziu à suspeita de ALD-X, confirmada pela identificação da mutação c.2010dupG em hemizigotia no gene ABCD1. Iniciou terapêutica de substituição hormonal da glândula supra-renal, óleo de Lorenzo, L-carnitina, ácido docosa-hexaenóico e restrição alimentar de AGCL com melhoria clínica, mantendo-se sem sintomatologia neurológica, sob monitorização neuro-imagiológica. A ALD-X deve ser investigada em todos os casos de ISRP no género masculino. O seu reconhecimento atempado tem implicações prognósticas, uma vez que a terapêutica adequada previne complicações fatais. O transplante de células hematopoiéticas, desde que realizado numa fase precoce, pode evitar a progressão neurológica da doença.

## ABSTRACT

The X-linked adrenoleukodystrophy (ALD-X) is a rare cause of primary adrenal insufficiency (PAI). We present the case of a boy with 7 years old with a diagnosis of PAI in the context of vomiting and diarrhoea with hyponatremia and hyperkalemia. The laboratory evaluation revealed high very long chain fatty acids (VLCFA) in plasma, which led to the suspicion of ALD-X confirmed by identification of the mutation c.2010dupG in hemizigotia in ABCD1 gene. He started hormone replacement therapy for adrenal gland, Lorenzo's oil, L-carnitine, docosahexaenoic acid and food restriction for LCFA with clinical improvement, remaining without neurological symptoms, with neuroimaging monitoring. ALD-X must be considered in all males with PAI. Timely recognition of ALD-X has prognostic implications, since appropriate therapy prevents fatal complications. The hematopoietic cell transplantation, since it's performed at an early stage, can prevent neurological disease progression.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência supra-renal primária (ISRP) ou doença de Addison caracteriza-se pelo compromisso, de forma absoluta ou parcial, da síntese de glicocorticóides e mine-ralocorticóides por doença da glândula supra-renal. Trata-se de uma patologia rara, com uma incidência estimada na população de 0,8 casos por 100.000 habitantes [1], sendo esta possivelmente mais baixa na infância. As suas causas são diversas (quadro 1) e podem ter implicações terapêuticas e prognósticas pelo que o seu esclarecimento é importante. As síndromas de hiperplasia congénita da supra-renal são as causas mais comuns na idade pediátrica e as que apresentam habitualmente um diagnóstico mais precoce [2]. A adrenoleucodistrofia ligada ao X (ALD-X), embora muito rara, é a causa mais frequente de ISRP em crianças do sexo masculino com menos de 7 anos de idade [3], sendo a doença peroxisomal mais comum, com uma incidência estimada entre 1/17000 e 1/20000 [4,5]. Esta doença caracteriza-se pela diminuição da beta-oxidação dos ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML) nos peroxisomas devido a um defeito no gene ABCD1 do cromossoma X [6]. Este gene codifica a ALDP, uma proteína transmembranar peroxisomal envolvida no transporte dos AGCML do citosol para os peroxisomas. A disfunção desta proteína leva à acumulação dos AGCML no plasma e outros tecidos, principalmente nas glândulas supra-renais e no Sistema Nervoso Central (SNC) [2,6].

Causas congénitas	Hiperplasia congénita da supra-renal Doença de Addison autoimune Adrenoleucodistrofia Síndromas de resistência à ACTH Doenças infiltrativas (incluindo amiloidose, hemocromatose) Hipoplasia supra-renal Défice familiar de glicocorticóides Defeitos na esteroidogénese (incluindo mitocondriopatias, síndrome Smith-Lemli Opitz)
Causas adquiridas	Doença de Addison autoimune esporádica Causas infecciosas (tuberculose, VIH, CMV...) Hemorragia (incluindo síndrome de Waterhouse-Friderischen) Status pós adrenalectomia bilateral Iatrogenia Doença metastática da supra-renal

Quadro 1. Causas de doença de Addison | Adaptado de Carvalho MR, Russo T, Robalo B, Pereira C, Sampaio ML. Doença de Addison na infância. |Acta Pediatr Port 2012;43(5):210-4.

Sendo uma doença de transmissão ligada ao X, são principalmente os homens que manifestam a doença [2]. A incidência de mulheres heterozigóticas está estimada em 1/14000 [7] e cerca de 60% desenvolve sintomas neurológicos ligeiros, numa idade mais avançada [5,8,9].

Em retrospectiva, os primeiros casos de ALD-X foram provavelmente descritos na segunda metade do século 19, e durante o século 20 manteve-se alguma dúvida acerca da sua etiologia apesar de existirem indícios da natureza metabólica, com afeção das glândulas supra-renais e SNC [6].

Atualmente a ALD-X é uma entidade distinta mas de difícil diagnóstico pela diversidade de fenótipos clínicos que vão desde a ISRP isolada à doença do SNC rapidamente progressiva e morte [6,10-14].



Embora a terapêutica não seja específica, a sua instituição precoce contribui para a menor morbidade e mortalidade associadas à ALD-X, pelo que o seu diagnóstico atempado e abordagem adequada são essenciais [6,15-18].

Apresentamos o caso clínico de uma criança de 7 anos e 11 meses, género masculino, com o diagnóstico de ALD-X em contexto de ISRP isolada, salientando a importância do seu reconhecimento e diagnóstico precoce e refletindo sobre as suas particularidades clínicas, terapêuticas e de seguimento.

## CASO CLÍNICO

---

Criança do género masculino, segundo filho de pais saudáveis e não consanguíneos, sem antecedentes familiares de relevo, nomeadamente irmão de 12 anos saudável. Em relação aos antecedentes pessoais a realçar: gestação vigiada sem intercorrências, parto eutócico às 39 semanas de idade gestacional, Índice de Apgar de 9 ao primeiro minuto e 10 ao quinto minuto, somatometria ao nascer - peso: 2735g (percentil 3-10), comprimento: 46 cm (percentil 3-10), perímetro cefálico: 34.5 cm (percentil 10-50) (percentis segundo as curvas de crescimento de Fenton). Alta ao 2º dia de vida clinicamente bem. Rastreio neonatal alargado realizado ao 4º dia de vida sem alterações detetadas, sendo apenas descrita icterícia fisiológica no período neonatal. Desenvolvimento estatura-ponderal regular no percentil 3-10 (curvas de crescimento de Tanner) e desenvolvimento psicomotor adequado. Imunizações de acordo com programa nacional de vacinação vigente. Alimentação adequada e diversificada com preferência para alimentos salgados desde a sua introdução. Sem internamentos ou cirurgias prévias.

Aos 7 anos e 11 meses inicia quadro de dejeções líquidas (cerca de 1 episódio por dia, em grande quantidade, sem sangue, muco ou pus) com cinco dias de evolução, a que se associaram vômitos alimentares (cerca de 1 a 2 episódios por dia) e dor abdominal generalizada desde o terceiro dia de doença e adinamia e astenia desde o quinto dia de doença. Recorreu à urgência de pediatria do hospital da área de residência ao quinto dia de doença, tendo-se admitido episódio de gastroenterite aguda. Na altura os pais referiam enurese noturna secundária desde há cerca de um ano, perda ponderal não quantificada desde há cerca de 6 meses e hiperpigmentação gengival. Negavam febre, adinamia e astenia de evolução arastada, hiperpigmentação cutânea recente ou outras queixas ou sintomas. Na avaliação analítica realizada salientava-se hiponatremia (113 mmol/L) e hipercaliémia (6.7 mmol/L) que não corrigiram sob hidratação endovenosa adequada. Colocada a hipótese diagnóstica de insuficiência da glândula supra-renal foi transferido para um hospital terciário com apoio diferenciado em endocrinologia pediátrica. A avaliação analítica complementar realizada revelou doseamento sérico de adrenocorticotropina (ACTH) elevado com valores adequados de cortisol e hidroxiprogesterona e doseamento sérico de renina elevado com valor adequado de aldosterona (ACTH: 3688 (0-46) pg/mL; cortisol: 8,1 (4,3-23) mcg/dL; hidroxiprogesterona: 0,28 (0,2-2) ng/mL; renina: 557,4 (1,6-14,7) pg/mL, aldosterona 92,9 (42-202) pg/mL) confirmando-se o diagnóstico de ISRP. Iniciou terapêutica com hidrocortisona oral (50 mg/m<sup>2</sup>/dia) e posteriormente com fludrocortisona (2,5 mg/Kg/dia) com melhoria clínica e laboratorial progressiva, tendo alta ao quarto dia de internamento encaminhado para Consulta de Endocrinologia Pediátrica. Após a alta hospitalar manteve terapêutica ajustada de acordo com doseamentos séricos hormonais (ACTH, cortisol, aldosterona, renina), permanecendo clinicamente bem, com melhoria da hiperpigmentação gengival e da apetência oral para o sal, atividade física normal e resolução da enurese noturna secundária.

No exame objetivo em consulta, a referir, cabelo fino e esparso, hiperpigmentação sobretudo gengival, face e pregas corporais e ausência de alterações no exame neurológico. Para esclarecimento etiológico efetuou os seguintes exames complementares de diagnóstico: ecografia abdominal, renal e supra-renal que não revelou alterações morfológicas, pesquisa

de anticorpos contra a supra-renal por imunofluorescência indirecta negativa e doseamento de ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML) elevado (C26:0: 1,21 (0,16-0,57) mcg/mL, C24:0/C22:0: 1,63 (0,63-1,1) mcg/mL, C26:0/C22:0: 0,057 (0,004-0,022) mcg/mL). Perante suspeita de ADL-X foi encaminhado para Consulta de Genética e pedido o estudo do gene ABCD1 que confirmou o diagnóstico da doença pela identificação da mutação c.2010dupG em hemizigotia e o estado de portador da mãe pela identificação da mesma mutação em heterozigotia. O estudo genético do irmão foi negativo.

Neste contexto efetuou-se ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) (aos 8 anos e 1 mês de idade) que revelou alterações inespecíficas, nomeadamente áreas de hipersinal na substância branca radiária posterior e periventricular adjacente à região pósterio-superior do corpo dos ventrículos laterais.

Iniciou seguimento em Consulta de Doenças Metabólicas e de Dietética e Nutrição com implementação de terapêutica com óleo de Lorenzo, L-carnitina e ácido docosa-hexaenóico (DHA) e plano alimentar com restrição de AGCL. Foi observado em Consulta de Neuropediatria sem evidência de sintomas ou sinais de envolvimento neurológico e manteve avaliação neuro-imagiológica seriada com RM-CE semestrais.

No momento, com 9 anos e 3 meses de idade, encontra-se clinicamente bem, com melhoria progressiva da pigmentação cutânea, fortalecimento do cabelo e ausência de crises agudas de insuficiência da supra-renal ou alterações neurológicas. Boa adesão a terapêutica oral mas dificuldades na adaptação ao plano alimentar, apresentando evolução do crescimento abaixo do percentil 3 (a referir doseamento de IGF-1 com valor normal). O rendimento escolar permanece adequado e não apresenta limitação das atividades diárias. Na última RM-CE efetuada verificou-se um exame sensivelmente sobreponível ao anterior no que se refere à extensão do hipersinal T2/FLAIR da substância branca peri-ventricular occipito-parietal bilateralmente, não se associando evidente realce após a administração de gadolínio, aspectos que perfazem um score de 1 de acordo com critérios de Loes [19], sem indicação para transplante de células hematopoiéticas no momento (figura 1).

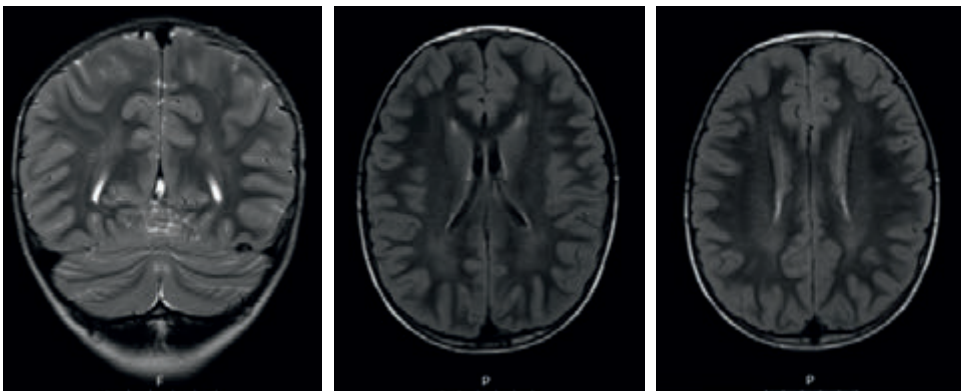


Figura 1 - RM-CE, realizada aos 9 anos e 3 meses, onde se identifica hipersinal em T2-SE coronal e FLAIR da substância branca peri-ventricular occipito-parietal bilateralmente.

## DISCUSSÃO

A ALD-X é uma doença rara com diversos fenótipos clínicos que se podem manifestar logo desde a infância. É causada por mutações no gene ABCD1 com mais de 600 mutações diferentes identificadas e caracteriza-se pela ausência de correlação genótipo - fenótipo, existindo provavelmente uma interação de fatores genéticos e ambientais com influência na apresentação clínica e na evolução da ALD-X [6]. No género masculino, o espectro da doença inclui ISRP isolada, ALD-X cerebral e adrenomiелoneuropatia (AMN) [6].

A insuficiência supra-renal pode ser a primeira e única manifestação e pode surgir logo a partir dos 2 anos, décadas antes da sintomatologia neurológica. Inicialmente afeta a função glicocorticóide, mas a função mineralocorticóide acaba por se tornar deficiente em cerca de 50% dos casos, tal como descrito neste caso [6]. Pelo risco, sempre presente, de progressão da doença com mielopatia, a classificação de ISRP isolada não é uma classificação estática.

O fenótipo cerebral é rapidamente progressivo, frequente na idade pediátrica, mas nunca antes dos 2,5 anos. O início é insidioso com défice cognitivo ligeiro, levando a dificuldades na aprendizagem para as quais o clínico deve estar alerta. Com a progressão da doença aparecem outros défices neurológicos: comportamento hiperativo, apraxia, dificuldade auditiva e visual, hemiparesia ou tetraparésia espástica, ataxia cerebral e convulsões [6]. A morte pode ocorrer em 2 a 4 anos após o início dos sintomas mas alguns doentes acabam por permanecer em estado vegetativo por diversos anos [10]. Esta rápida progressão relaciona-se com uma desmielinização inflamatória, afetando os hemisférios cerebrais, geralmente com início no corpo caloso e depois com extensão à substância branca da região parieto-occipital adjacente [11]. A apresentação da ALD-X com desmielinização cerebral em adolescentes e adultos é menos comum. A progressão é mais indolente e muitas vezes difícil de reconhecer, não sendo raras as perturbações psiquiátricas imitando esquizofrenia [12].

Virtualmente todos os doentes com ALD-X que chegam à 3ª ou 4ª década de vida desenvolvem AMN. Os sintomas iniciais estão limitados à medula espinhal e nervos periféricos. Existe uma progressão lenta com aparecimento gradual de paraparésia espástica, ataxia sensorial, diminuição da sensibilidade vibratória, disfunção de esfíncteres, dor nos membros inferiores e impotência funcional [6]. A base fisiopatológica consiste numa axonopatia não inflamatória distal [13]. Cerca de 70% destes doentes apresentam ISRP, o cabelo é fino e escasso, podendo apresentar-se calvos numa idade precoce, e alguns podem desenvolver mais tarde desmielinização cerebral ou seja o fenótipo cerebral da ALD-X [6,14].

Neste caso a primeira manifestação da doença foi uma crise de insuficiência da glândula supra-renal aos 7 anos e 11 meses mas na primeira observação em consulta, para além dos sinais e sintomas característicos da ISRP, como a hiperpigmentação cutânea e a apetência para o sal, foi desde logo referido a existência de um cabelo fino e esparso mais característico do fenótipo de AMN. Este facto é melhor explicado por nenhum destes fenótipos ser estático e, como já referido anteriormente, não existir uma correlação genótipo-fenótipo [6].

O diagnóstico de ALD-X é estabelecido pelo doseamento de AGCML no plasma e confirmado pelo estudo genético e deve ser considerado em todos os rapazes e homens com ISRP, sobretudo quando não existe défice de 21- hidroxilase nem auto-anticorpos [2,6].

Relativamente à terapêutica, não existe um tratamento específico para a ALD-X.

Do ponto de vista endocrinológico, esta consiste na substituição hormonal com um glicocorticóide (hidrocortisona) em dose fisiológica (12-14 mg/m<sup>2</sup>, 3 tomas/dia) ao qual por vezes é necessário associar um mineralocorticóide (9 $\alpha$  fluorohidrocortisona), sendo esta terapêutica essencial na prevenção de crises de insuficiência da glândula supra-renal potencialmente fatais e implicando um ajuste regular da dose. As doses adequadas são aferidas de acordo com a clínica (necessário aumentar a dose em situações de stress), a vigilância do crescimento e a avaliação laboratorial com ionograma e doseamento de aldosterona e renina [2].

Em termos metabólicos a abordagem terapêutica passa ainda pela redução dos níveis séricos de AGCML instituindo um plano alimentar com baixo teor de AGCL, administração de óleo de Lorenzo e DHA, ambos ácidos gordos essenciais, e administração de L-carnitina, esta última no sentido de promover o metabolismo ácidos gordos [6]. No nosso caso esta terapêutica foi iniciada com aparente boa adesão, todavia na literatura, o uso do óleo de Lorenzo não tem eficácia na redução ou atraso dos sintomas neurológicos [9].

Quando existe evidência de envolvimento neuroimagiológico, o transplante de células hematopoiéticas, ao fornecer a enzima deficitária normalmente produzida pelas células do dador, pode evitar a progressão do quadro neurológico, se instituído precocemente [6,9,15]. Atualmente é a única opção terapêutica que previne o rápido declínio cognitivo e morte em doentes com ALD-X cerebral [9]. Contudo, são várias as complicações que lhe são inerentes. Considerando os atuais conhecimentos da fisiopatologia da doença, nomeadamente o papel da inflamação causada pela acumulação de AGCML [16], têm-se tentado desenvolver novas opções terapêuticas mas que carecem de mais estudos até poderem ser implementadas. Um estudo que consistiu na administração de uma terapêutica anti-oxidante tripla com N-acetilcisteína,  $\alpha$ -tocoferol e ácido  $\alpha$ -lipóico num modelo animal revelou uma reversão da lesão oxidativa induzida pelos AGCML bem como da progressão da doença [17]. Também a administração de ácido valpróico em modelo animal resultou na sobre-expressão do transportador peroxisomal ABCD2 que, por si só, contribuiu para a redução da lesão oxidativa de proteínas [18].

Não se podendo prever exatamente em termos prognósticos quando e quais os doentes que irão ter envolvimento neurológico, dadas as implicações terapêuticas, o seguimento regular e multidisciplinar torna-se de extrema importância. No caso apresentado foram seguidas as guidelines internacionais [6], de acordo com as quais os doentes do género masculino sem défices neurológicos devem realizar uma avaliação neuro-imagiológica por RM-CE com 6 meses de intervalo entre os 3 e os 12 anos e anualmente após essa idade, para identificação de sinais precoces de envolvimento do SNC e eventual indicação para transplante.

A lesão visível na RM é progressiva e, em geral, precede os sintomas clínicos relacionados com a sua localização. A progressão dos sintomas parece correlacionar-se com a progressão do atingimento do SNC, fazendo com que a análise criteriosa da RM seja extremamente útil na estratificação da gravidade e da fase de envolvimento do SNC [20]. A forma mais bem estabelecida de classificar os achados imagiológicos foi proposta por Loes em 1994 e é conhecida como Score de Loes. Este score tem maior correlação com as lesões desmielinizantes da substância branca parieto-occipital e consiste numa escala de gravidade de 34 pontos de acordo com o tipo, a localização e extensão das lesões permitindo monitorizar a progressão da doença e a resposta à terapêutica e orientar decisões na seleção de candidatos para transplante [19,21]. A progressão das alterações na RM na ALD-X dependem também da idade do doente e localização anatómica das lesões [22]. São todos estes dados, juntamente com o achado de lesões na RMN CE que intensificam com o contraste gadolínio, que são considerados na indicação para transplante de células hematopoiéticas. Neste caso, a última RM-CE apresenta lesões com Score de Loes de um, sem evidente realce após a administração de gadolínio e sem progressão, o que afasta a indicação de transplante no momento, devendo manter-se a vigilância clínica e imagiológica. Mais recentemente, outros parâmetros de avaliação neuro-imagiológica como o tensor de difusão (que fornece medidas 3D da difusão anisotrópica da água nas fibras nervosas permitindo uma caracterização do tecido a nível da micro-arquitectura celular) parecem ter um contributo importante na monitorização da progressão da doença e, associados ao Score de Loes, poderão facilitar decisões terapêuticas [22,23].

A ALD-X é então uma entidade rara e de diagnóstico difícil sendo provavelmente sub-diagnosticada. Nos casos de ISRP, em doentes do género masculino, a ALD-X deverá ser investigada de forma sistemática. Está associada a uma morbilidade e mortalidade elevada na maioria dos doentes afetados mas existe terapêutica que pode alterar o curso da doença como a substituição hormonal nos casos de insuficiência da supra-renal e o transplante de células hematopoiéticas na ALD-X cerebral precoce. O reconhecimento da doença e das suas particularidades é assim essencial para o diagnóstico atempado, possibilitando a prevenção de complicações graves através da instituição de terapêutica adequada bem como o aconselhamento genético, que deve ser oferecido à família. O seguimento multidisciplinar (endocrinologia, doenças metabólicas, dietética e nutrição, psicologia) deverá ser assegurado a todos estes doentes.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Eng J Med* 1996; 335: 1206-12.
- [2] Carvalho MR, Russo T, Robalo B, Pereira C, Sampaio ML. Doença de Addison na infância. *Acta Pediatr Port* 2012;43(5):210-4.
- [3] Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(2):470-4.
- [4] Bezman L, Moser HW: Incidence of X-linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. *Am J Med Genet* 1998, 76:415- 419.
- [5] [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=43](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=43)
- [6] Engelen M, Kemp S, de Visser M et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 13;7:51. doi: [10] 1186/1750-1172-7-51.
- [7] Mosser J, Douar AM, Sarde CO et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993, 361:726-730.
- [8] Engelen M, Barbier M, Dijkstra IM et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain* 2014;137:693-706.
- [9] Patel S, Gutowski N. The difficulty in diagnosing X linked adrenoleukodystrophy and the importance of identifying cerebral involvement. *BMJ Case Rep* 2015; doi:10.1136/bcr-2015-209732
- [10] Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. New York: McGraw Hill; 2001:3257-3301
- [11] Van der Knaap MS, Valk J. X-linked adrenoleukodystrophy in Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders. 3rd edition. Edited by Heilmann U. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 2005:176-190.
- [12] Garside S, Rosebush PI, Levinson AJ, Mazurek MF. Late-onset adrenoleukodystrophy associated with long-standing psychiatric symptoms. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:460-468.
- [13] Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW. Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000, 59:89-102.
- [14] Moser HW, Moser AB, Naidu S, Bergin A. Clinical aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci* 1991,13:254-261.
- [15] Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Rothman S, Tolar J, Kivisto T. Early Diagnosis of Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy in Boys with Addison's Disease Improves Survival and Neurological Outcomes. *Eur J Pediatr*. 2011 August ; 170(8): 1049-1054.
- [16] Berger J, Peter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie* 2014; 98:135-142.
- [17] López-Erauskin J, Fourcade S, Galino J et al. Antioxidants halt axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2011;70:84-92.
- [18] Fourcade S, Ruiz M, Guilera C et al. Valproic acid induces antioxidant effects in X-linked adrenoleukodystrophy. *Human Molecular Genetics*, 2010; 19 (10): 2005-2014.
- [19] Loes DJ, Hite S, Moser H et al. Adrenoleukodystrophy: A Scoring Method for Brain MR Observations. *Am J f'leuroradiol*, 1994; 15:1761-1766.
- [20] Santos A. Adrenoleucodistrofia ligada ao X: diagnóstico e quantificação. *Radiol Bras*. 2014 Nov/Dez;47(6):VII-VIII.
- [21] Casimiro C, Garcia P, Martins J et al. Score de Loes na Adrenoleucodistrofia - Indicações para Transplante de Medula Óssea. *Acta Med Port*. 2009; 22(2):154.
- [22] Ono SE, Neto AC, Gasparetto EL et al. Adrenoleucodistrofia ligada ao X: correlação entre o escore de Loes e parâmetros do tensor de difusão. *Radiol Bras*. 2014;47(6):342-349.
- [23] Bladowska J, Kulej D, Biel A et al. The Role of MR Imaging in the Assessment of Clinical Outcomes in Children with X-Linked Adrenoleukodystrophy after Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pol J Radiol*, 2015; 80: 181-190.

Agradecimentos: À Dra. Graça Sá (Serviço de Imagiologia Neurológica do Hospital de Santa Maria, CHLN) pelo apoio na seleção das imagens.

# ANAFILAXIA AO AZUL PATENTE: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

## Patent Blue Anaphylaxis: Case Report



Rita Aguiar<sup>1,2</sup>, Anabela Lopes<sup>2</sup>, Manuel Pereira-Barbosa<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia;

<sup>2</sup>Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Lisboa Norte;

<sup>3</sup>Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

### RESUMO

O azul patente é um corante azul sintético utilizado para identificação do gânglio sentinela, em contexto de cirurgia de tumores da mama.

Apresenta-se o caso de uma doente de 56 anos com neoplasia da mama, submetida a exérese de gânglio sentinela associada a tumorectomia alargada de mama sob anestesia geral. Após a indução anestésica administrou-se o corante, tendo-se verificado o aparecimento de lesões maculopapulares eritematosas no tronco, membros e face e hipotensão arterial grave. Após tratamento da reação anafilática e estabilização clínica, o procedimento cirúrgico progrediu. Trinta minutos após o termo da cirurgia, ocorreu reacção bifásica anafilática com angioedema marcado da face e vias aéreas pelo que a doente permaneceu internada em unidade de cuidados intensivos. A investigação alérgica dos vários agentes usados durante cirurgia identificou o azul patente como o agente etiológico da reacção anafilática. Este caso ilustra as dificuldades da investigação imunoalérgica numa anafilaxia intraoperatória.

### ABSTRACT

Patent blue V (PBV) is a synthetic blue dye used in the identification of sentinel lymph nodes for staging breast cancer.

We present a 56 years-old breast cancer patient who underwent resection of sentinel lymph node associated with breast enlarged lumpectomy under general anesthesia. After induction of anesthesia, within 5 minutes after PBV administration, the patient presented generalized maculopapular lesions on the trunk, limbs and face and severe hypotension. After treatment of the anaphylactic reaction and clinical stabilization, the surgical procedure progressed. Thirty minutes after the end of surgery, there was a biphasic anaphylactic reaction with angioedema of the face and involvement of the airways, so that the patient remained hospitalized in intensive care unit. The immunoallergologic workup identified patent blue as the etiological agent of anaphylaxis. This case report of anaphylaxis to patent blue illustrates the difficulties of investigating a patient with intraoperative anaphylaxis.

## INTRODUÇÃO

---

O azul patente é um corante sintético, usado para identificar a drenagem primária dos gânglios linfáticos, designada como gânglio sentinela, nomeadamente nos tumores da mama [1,2] ou melanomas [1], evitando a linfadenectomia total. Denominado de acordo com os códigos alimentares da União Europeia, E-131, é muito solúvel em água e é usado em produtos alimentares, fármacos e cosméticos.

As primeiras reações alérgicas ao corante foram descritas em 1960 [1,3,4]. Há várias descrições de reações alérgicas ao azul patente em procedimentos de identificação do gânglio sentinela [1,2,5] com aumento da sua prevalência, estimando-se a sua prevalência [6] em 0,6-2,7%.

A maioria dos estudos publicados com reações alérgicas ao azul patente não inclui uma avaliação imunoalergológica.

## CASO CLÍNICO

---

Mulher de 56 anos, com o diagnóstico de carcinoma ductal invasivo do quadrante superior esquerdo da mama direita, proposta para tumorectomia alargada e remoção de 2 gânglios sentinela. Sem antecedentes pessoais relevantes, sem atopia, sem asma, descrevia um procedimento cirúrgico anterior, reconstrução do ligamento cruzado anterior ao joelho direito sob anestesia epidural, sem intercorrências. Nos antecedentes familiares salienta-se o diagnóstico de neoplasia da mama na mãe.

A doente estava medicada em ambulatório com anastrozol 1 mg desde há 2 meses e já tinha efectuado radioterapia prévia.

Foi então submetida a anestesia geral para realização de tumorectomia. Antes da indução anestésica, iniciou-se profilaxia antibiótica com a administração endovenosa (ev) de cefazolina 1000mg sem intercorrências. Na indução anestésica foram administrados: midazolam 3mg, ondasetron 16mg, rocurónio 40 mg, fentanil 0,15 mg, propofol 150 mg. Antes da incisão foi administrado azul patente, por via subcutânea, para identificação da drenagem linfática da lesão tumoral, tendo-se detectado, cerca de dez minutos depois, instalação gradual de urticária no tronco, face e membros. Foi então efectuada terapêutica com hidrocortisona 200 mg ev. Por agravamento do quadro, com aparecimento de hipotensão arterial grave (PAS 89/36mmHg), iniciou-se fluidoterapia intensa, administrou-se adrenalina 0,5 mg IM, hidrocortisona 200 mg ev, clemastina 2 mg ev e ranitidina 50 mg ev. Ocorreu episódio de bradicardia, com descida da frequência cardíaca (FC) de 96 para 48 bpm, que reverteu após uso de atropina 0,5mg. Após estabilização clínica, o procedimento cirúrgico progrediu. Cerca de 30 minutos após o fim da intervenção cirúrgica ocorreu nova reação com angioedema marcado da face e das vias aéreas com hipoxémia e urticária - reação anaflática bifásica.

Realizou laringoscopia com evidência de edema da zona supraglótica pelo que se decidiu pela não extubação da doente, tendo sido transferida para Unidade de Cuidados Intensivos. Foi extubada ao 1º dia de internamento com regressão do angioedema e urticária.

A doente foi então referenciada à Consulta de Alergia Medicamentosa do Serviço de Imunoalergologia do CHLN. Foram efectuados testes cutâneos em picada com bateria standard de aeroalergenos tendo sido excluída atopia. Testes cutâneos em picada com extracto de látex e clorhexidina foram também negativos. Procedeu-se à realização de testes cutâneos em picada e testes intradérmicos para os fármacos implicados de acordo com as normas

da ENDA (European Network of Drug Allergy) / EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) [7]: cefazolina e um conjunto de determinantes alergénicos usados na caracterização de alergia aos beta-lactâmicos (determinante major Peniciloilpolisina (PPL) e minor (MDM) da Penicilina, penicilina, amoxicilina e outras cefalosporinas), ondasetron, midazolam, rocurónio, atropina, fentanil, propofol com resultado negativo imediato e tardio. Efectuaram-se testes cutâneos com azul patente (ampola de 2ml de azul patente a 2,5%) em picada com resultado negativo e teste intradérmico positivo imediato na diluição de 1/10000 (0,00025%) com leitura tardia negativa.

Foi também testado azul-de-metileno, como alternativa terapêutica, os testes cutâneos em picada e testes intradérmicos com este corante foram negativos. Nesta doente o azul de metileno poderá ser usado como alternativa segura em caso de necessidade de novo procedimento na marcação do gânglio sentinela.

## DISCUSSÃO

---

A anafilaxia é uma manifestação alérgica rara mas frequentemente grave, com compromisso hemodinâmico e cardiovascular que pode complicar a intervenção cirúrgica. A incidência de anafilaxia no período peri-operatório é variável, mas estima-se entre 1:10 000 a 1:20 000 [8].

Os agentes mais frequentemente envolvidos são relaxantes musculares, látex, antibióticos, hipnóticos, colóides e opióides. Alguns agentes têm sido recentemente implicados, como a clorhexidina e o azul patente.

O azul patente é usado para identificar a drenagem primária dos gânglios linfáticos, designada como gânglio sentinela. Pertence à família triarilmetano [1] que inclui também o azul de metileno e o azul de isosulfano; este último apresenta alguma homologia estrutural com o azul patente pelo que pode apresentar reactividade cruzada [1,9].

As reacções associadas ao azul patente são habitualmente graves e podem ocorrer na primeira exposição. A prevalência de alergia ao azul patente relatada nas várias séries é de 0,28% a 1,1 %. Nos estudos que apresentam investigação alergológica a prevalência é de 0,6-2,7 % [6].

O mecanismo da alergia ao azul patente não está esclarecido mas, provavelmente está envolvido um mecanismo IgE mediado, já que os testes cutâneos e os testes de desgranulação dos basófilos são frequentemente positivos. Johansson et al. [10] na sequência da avaliação de uma série de 9 doentes veio propor que o azul patente se possa comportar como um hapteno, que necessita de se ligar a um agente transportador, que poderá ser uma proteína, um glícido ou um lípido (ainda por esclarecer). O referido transportador só foi detectado em soro de doentes com anafilaxia descrita ao azul patente, pelo que o transportador poderá estar relacionado com a doença que motivou a administração deste corante ou ser necessário para que ocorra sensibilização ao azul patente [11].

Após indução anestésica, e dez minutos após administração subcutânea de azul patente ocorreu anafilaxia. A etiologia foi comprovada mediante execução de testes cutâneos que foram positivos apenas para o azul patente, este não foi o agente inicialmente suspeitado pelos anestesistas. Os testes de diagnóstico utilizados, nomeadamente os testes cutâneos em picada e intradérmicos, com leitura imediata aos 15 minutos são usados para detetar reacções mediadas por imunoglobulina E, reforçando o diagnóstico de reacção de hipersensibilidade tipo I ao azul patente [11].



Mullan et al [12] estimam que cerca que 2,7% da população seja alérgica ao corante azul, mesmo na ausência de história prévia de alergia no período perioperatório, o que pode ser atribuído à sensibilização ocasionada pela exposição repetida a alguns produtos como tecidos, cosméticos, papel, couro e fármacos, que contém estes corantes. Neste presente caso, a doente não teve nenhum contacto prévio conhecido com o azul patente; no entanto, é possível que apresentasse sensibilização devido ao uso de produtos que contenham esses corantes. As alterações hemodinâmicas, assim como as reações cutâneas sugestivas de reação alérgica ao azul patente, foram evidenciadas aos dez minutos após a injeção do corante azul patente, tempo similar ao relatado na literatura e que varia de 8 a 45 minutos [13-15].



Figura 1- Teste intradérmico positivo a azul patente na diluição de 1/10000

Em resumo, este relato de caso ilustra as dificuldades da investigação de um doente com anafilaxia intraoperatória e a importância de uma avaliação abrangente imunoalergológica para tentar identificar o agente etiológico em causa.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Haque RA, Wagner A, Whisken JA, Nasser SM, Ewan PW. Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol. *Allergy*. 2010; 65:396-400.
- [2] Manson AL, Juneja R, Self R et al. Anaphylaxis to Patent Blue V: a case series. *Asia Pac Allergy*. 2012; 2:86-9.
- [3] Kopp WL. Anaphylaxis from alphazurine 2 g during lymphography. *JAMA*. 1966; 198:668-9.
- [4] Sinclair DJ, Perera FA. Allergic reactions: following patent blue dye injection. *Can Med Assoc J*. 1969; 101:100.
- [5] Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: Reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122:348-52.
- [6] Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96:497-500.
- [7] Brockow K, Garvey LH, Aberer W et al; Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013 Jun; 68(6):702-12.
- [8] Lanitis S, Filippakis G, Sidhu V, Al Mufti R, Lee TH, Hadjiminis DJ. Atypical anaphylactic reaction to Patent Blue during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008; 90:338-9.
- [9] Viegas L, Lopes A, Campos-Melo A et al. Patent blue anaphylaxis: case report. *JACI: In Practice* 2015; 3:112-113.
- [10] Johansson S, Nopp A, Öman H et al. Anaphylaxis to patent blue V. II. A unique IgE-mediated reaction. *Allergy* 2010; 65:124-9.
- [11] Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:639-46.
- [12] Mullan MH, Deacock SJ, Quiney NF, Kissin MW. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27(2):218-9.
- [13] Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21:442-53.
- [14] Hunting AS, Nopp A, Johansson SG et al. Anaphylaxis to Patent Blue V. I. Clinical aspects. *Allergy*. 2010; 65:117-23.
- [15] Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node-biopsy - a common event. *Surgery*. 2001; 130 (3): 439-42.

# ANAFILAXIA PERIOPERATÓRIA: A IMPORTÂNCIA DA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

## Perioperative Anaphylaxis: The Importance of an Etiological Investigation

Joana Cosme<sup>1</sup>, Anabela Lopes<sup>1</sup>, Amélia Spínola Santos<sup>1</sup>, Alcinda Campos Melo<sup>2</sup>,  
Maria Conceição Pereira Santos<sup>2</sup>, Manuel Pereira Barbosa<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria,  
Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa

<sup>2</sup>Unidade de Imunologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular,  
Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

<sup>3</sup>Clínica Universitária de Imunoalergologia,  
Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

### RESUMO

As reações anafiláticas perioperatórias são reações de hipersensibilidade, sistémicas, graves e imprevisíveis, imediatas, envolvendo dois ou mais sistemas, que surgem após contacto direto com fármacos ou materiais, usados no período perioperatório. Descreve-se o caso de uma mulher de 57 anos, com 2 procedimentos cirúrgicos anteriores sem reação associada que, em contexto de artroscopia eletiva do ombro esquerdo, inicia quadro de hipotensão, eritema generalizado e edema laríngeo, após administração de propofol, fentanil, rocurónio e cefazolina. A investigação etiológica efetuada dirigida para os diferentes agentes envolvidos na anestesia identificou a cefazolina como agente causal, através de testes cutâneos positivos, com confirmação pelo teste de ativação de basófilos que também foi positivo para cefazolina. A cefazolina é uma cefalosporina de 1ª geração usada como profilaxia em cirurgia, cuja frequência de reações alérgicas associadas tem aumentado.

Palavras-chave: Anafilaxia perioperatória, anestesia, cefazolina, teste de ativação dos basófilos, testes cutâneos com medicamentos

### ABSTRACT

Perioperative anaphylaxis reactions are systemic, immediate, severe and unpredictable hypersensitivity reactions, where there is involvement of two or more systems and that happen after a direct contact with the drugs or materials used during the perioperative period. We describe here a case of a 57 years old female, with two previous surgeries without any associated complications that, during an elective left shoulder arthroscopy, begins with hypotension, generalized exanthema and laryngeal oedema after propofol, fentanyl, rocuronium and cefazolin administration. The etiological investigation conducted, concerning the agents involved in the anaesthesia, identified cefazolin as the causal agent through positive skin tests and confirmation with the basophil activation test that was also positive for cefazolin. Thus, cefazolin hypersensitivity was confirmed. Cefazolin is a 1st generation cephalosporin, often used in surgical prophylaxis, whose frequency of associated allergic reactions is increasing.

Key-words: Anaesthesia, anaphylaxis, basophil activation test, cefazolin, drug skin tests

## INTRODUÇÃO

---

As reações adversas que ocorrem no período perioperatório podem ser não alérgicas ou alérgicas, sendo que, nas últimas, estão incluídas as reações IgE mediadas e não IgE mediadas (mediadas por IgG, por imunocomplexos/ complemento) [1,2,3].

As reações alérgicas podem ser locais (grau I) ou sistémicas (grau II se ligeiras ou moderadas ou grau III se existir anafilaxia) [1]. A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistémica, potencialmente fatal, cujo diagnóstico se baseia em sinais e sintomas resultantes do envolvimento, súbito e grave, da pele, mucosas, sistema circulatório, respiratório e gastrointestinal [4,5].

Foi proposto recentemente que as reações anafiláticas sejam classificadas, quanto à gravidade, nos sub-tipos IIIA (envolvimento respiratório com tosse, estridor e sibilância ou cardiovascular com taquicardia e hipotensão), IIIB quando há envolvimento respiratório ou cardiovascular mais grave (dispneia objetivável, utilização dos músculos acessórios ou choque) ou IIIC quando há necessidade de reanimação por falência cardiovascular ou respiratória [2].

A anafilaxia é uma potencial causa de morte perioperatória, por ser uma reação súbita, rápida, imprevisível, que pode comprometer o equilíbrio hemodinâmico e cardiovascular [6,7,8], com uma mortalidade entre 3 e 9% [1].

Os agentes etiológicos mais frequentemente envolvidos são os relaxantes neuromusculares (RNM) (50-90%), o látex (4-30%), os antibióticos (5-20%), os hipnóticos (3-5%), os colóides (3-5%) e os opióides (1-3%) [9]. Não estão descritas reações adversas aos anestésicos inalatórios, sendo raras as reações com benzodiazepinas, atropina, protamina, gelatina ou antissépticos [9].

A incidência das reações anafiláticas e os principais agentes etiológicos envolvidos variam nos diversos países [8]. Em França, entre 2005 e 2007, diagnosticaram-se 63% de reações anafiláticas perioperatórias IgE mediadas [10]. Os principais agentes etiológicos aqui envolvidos foram os RNM (47,4%), o látex (20%) e os antibióticos (18,1%) [10]. Em Portugal, a incidência real da anafilaxia perioperatória é desconhecida, contudo, Faria E et al. (2008) em estudo retrospectivo, verifica que os RNM (62,5%) e o látex (18,7%) [9] são os agentes etiológicos mais frequentes. No Brasil, Garro LS (2013) documentou uma incidência de anafilaxia intraoperatória de 69:10000 em 2010 [11]. Os RNM (22,9%) foram os agentes etiológicos mais frequentes [11]. Nos Estados Unidos, Kuhlén JL Jr et al. (2016) descreve a cefazolina como o principal agente causal das reações de anafilaxia perioperatória [12].

A investigação diagnóstica deve incluir uma identificação de todos os agentes utilizados no procedimento, doseamento dos níveis séricos de triptase e, eventualmente, de histamina, realização de testes cutâneos, testes in vitro como o doseamento de IgE específica ou o teste de ativação de basófilos (TAB) e, quando justificável, provas de provocação medicamentosas [8,10].

## CASO CLÍNICO

---

Doente do sexo feminino, 57 anos, caucasiana, natural e residente em Vila Franca de Xira, cabeleireira reformada por invalidez, sem história de atopia, asma brônquica ou alergia a fármacos, descrevendo dois procedimentos cirúrgicos ortopédicos anteriores, sem reação. Em fevereiro de 2016 foi submetida a novo procedimento cirúrgico - artroscopia eletiva do

ombro esquerdo - no hospital da sua área de residência por artrose com impotência funcional. Este procedimento cirúrgico foi realizado com anestesia combinada (geral e bloqueio do plexo braquial), estando a doente, inicialmente, com máscara laríngea. Na indução da anestesia foram administrados fentanil (0,15 mg) e propofol (160 mg) e, ainda, 2 g de cefazolina. Após perfusão de cefazolina, a doente iniciou quadro de hipotensão (PA sistólica 80-90 mmHg) que foi atribuída, na altura, aos fármacos utilizados na indução da anestesia. Foi executado bloqueio do plexo braquial com ropivacaína 0,75% (20cc) tendo-se registado, um agravamento da hipotensão (PA 48/29 mmHg), não corrigida após administração de efedrina e, ainda, aparecimento de exantema generalizado. Foi iniciada, na altura, fluidoterapia e administrada adrenalina por via endovenosa (50 µg+50 µg), com normalização do perfil tensional, hidrocortisona (200 mg) e clemastina (2 mg) por via endovenosa, com interrupção da terapêutica anestésica.

No contexto clínico de reação anafilática, a via aérea foi assegurada com intubação orotraqueal após administração de rocurónio (40 mg), tendo a intubação, apesar de ter sido fácil, evidenciado edema laríngeo ligeiro. Foi colhido sangue para doseamento da triptase sérica, aos 15 minutos após início da reação, cujo valor foi normal (2,3 µg/L). Após estabilização clínica a doente foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos onde permaneceu durante 24 horas, sem que o procedimento cirúrgico tenha decorrido. Durante este internamento houve uma evolução favorável, não se tendo registado novos episódios de anafilaxia. Após a alta a doente foi referenciada à consulta de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, sendo a doente portadora não do protocolo anestésico, mas de um relatório descrevendo o episódio, as características da reação e os fármacos utilizados.

A doente tem como antecedentes pessoais síndrome depressivo e obesidade (grau I), estando medicada regularmente com quetiapina 30 mg/dia e trazodona 150 mg/dia. Como antecedentes cirúrgicos destacam-se duas cirurgias, a primeira há 6 anos por síndrome do canal cárpico e, a segunda, há 3 anos, por artrose do ombro direito. Em ambas as cirurgias não se registaram quaisquer intercorrências.

A primeira consulta da especialidade de Imunoalergologia ocorreu 4 semanas após a reação anafilática. No contexto de anafilaxia perioperatória, foram investigados todos os agentes a que a doente foi exposta nas 2 horas que antecederam a reação. Apesar da administração de rocurónico ter ocorrido num momento em que a doente já tinha clínica de anafilaxia, optou-se por incluir este RNM nos fármacos testados, tendo em conta a futura necessidade da doente em ser submetida a novas intervenções cirúrgicas.

A investigação etiológica da reação anafilática perioperatória começou pela realização de testes in vivo e testes in vitro. No que concerne aos testes in vivo, realizaram-se testes cutâneos com uma bateria standard de aeroalergénios que excluiu atopia. A doente fez, ainda, testes cutâneos em picada com extrato de soja, ovo (clara e gema) e amendoim, por serem alimentos que fazem parte da constituição do excipiente do propofol. Os testes cutâneos com látex (extrato e prick-prick) e com antissépticos desinfetantes tópicos (clorohexidina e iodopovidona) foram todos negativos. De seguida, efetuaram-se testes cutâneos em picada com propofol, fentanil e rocurónio de acordo com as normas da ENDA (European Network of Drug Allergy) / EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) [13] que foram negativos. Procedeu-se à determinação das IgE específicas para os beta-lactâmicos disponíveis comercialmente (penicilloyl G, penicilloyl V, ampicilina, amoxicilina e cefaclor) que foram também negativas. Para a investigação de eventual hipersensibilidade a cefazolina, uma cefalosporina de 1ª geração, foram realizados testes cutâneos em picada e intradérmicos com conjunto de determinantes alergénicos e fármacos usados habitualmente no estudo da alergia aos beta-lactâmicos, de que fazem parte os determinantes major (PPL - peniciloil-pollisina)

e minor (MDM - mistura de determinantes minor da pe- nicilina contendo peniloato e peniciloato) da penicilina, amoxicilina e cefalosporina (cefuroxima, cefipima, ceftriaxona, cefazolina). Os testes intradérmicos com cefazolina na concentração de 0,1 mg/mL foram positivos (figura 1) já que, comparativamente ao controlo, existe aumento do eritema e do edema associados. Os testes intradérmicos com cefazolina na concentração de 0,1 mg/mL foram positivos (figura 1) já que, na leitura aos 15 minutos, comparativamente à inoculação inicial e ao controlo, existe aumento do eritema e do edema associados.

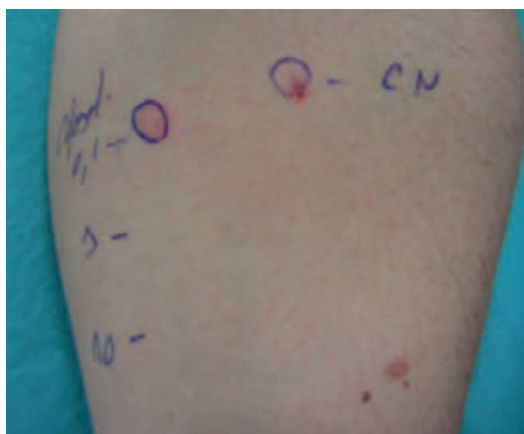


Figura 1 - Resultados dos testes intradérmicos com cefazolina.

Documentou-se, deste modo, sensibilização a cefazolina, um antibiótico pertencente à classe das cefalosporinas e ao grupo dos beta-lactâmicos.

Os resultados dos testes cutâneos estão indicados no quadro 1.

Fármaco	Concentrações testadas (mg/mL)	Resultados dos testes cutâneos	
		Em picada	Intradérmicos
Propofol (10 mg/mL)	0,01	NR	Negativo
	0,1	NR	Negativo
	1	NR	Negativo
	10	Negativo	NI
Fentanil (0,05 mg/mL)	0,00005	NR	Negativo
	0,0005	NR	Negativo
	0,005	NR	Negativo
	0,05	Negativo	NI
Rocurónio (10 mg/mL)	0,001	NR	Negativo
	0,01	NR	Negativo
	0,1	NR	Negativo
	1	NR	NI
Cefazolina (10 mg/mL)	10	Negativo	NI
	0,1	NR	<b>Positivo*</b>
	1	NR	NR
	10	Negativo	NR
Cefuroxima (10 mg/mL)	10	Negativo	Negativo
Cefipima (10 mg/mL)	10	Negativo	Negativo
Ceftriaxona (10 mg/mL)	10	Negativo	Negativo
PPL (5x10 <sup>-5</sup> mM)	10	Negativo	Negativo
MDM (2x10 <sup>-2</sup> mM)	10	Negativo	Negativo
Amoxicilina (20 mg/mL)	10	Negativo	Negativo
Ampicilina (20 mg/mL)	10	Negativo	Negativo

Quadro 1 - Resultados dos testes cutâneos em picada e dos testes intradérmicos dos fármacos testados  
 Legenda: NR - não realizado, NI - não indicado, \*7 mm de maior diâmetro com eritema, aumento de edema e prurido associados

Realizou-se o teste de ativação dos basófilos (TAB) – usando o método FLOW2 CAST (Bühlmann® Laboratories AG) modificado (CD63 FITC/CD203c PE/HLA-DR PerCP/CD123 APC) que documentou uma up-regulation de CD203c (intensidade média de fluorescência 582/610) na concentração de 2,5 mg/mL (1/40) numa concentração inicial de cefazolina de 100 mg/mL). A avaliação de expressão da ativação com o marcador CD63 foi negativa. Para os restantes componentes testados (PPL, MDM, amoxicilina) os resultados foram negativos.

A doente continua a investigação em consulta de Imunoalergologia (alergia medicamentosa) onde serão realizadas provas de provocação com cefuroxima, ceftriaxone e amoxicilina de forma a escolher alternativas farmacológicas seguras para a doente.

## DISCUSSÃO

No caso apresentado descreve-se uma reação anafilática, isto é, uma reação sistémica grave, de início súbito, com compromisso de dois ou mais sistemas (circulatório com choque e mucocutâneo com edema laríngeo e exantema generalizado) que surge após contacto direto com um agente desencadeante, neste caso um fármaco [2]. No que concerne à sua gravidade, e tendo em conta a classificação proposta por Niggemann B et al (2016) [2] classifica-se como grau IIIB.

Na investigação diagnóstica de uma anafilaxia perioperatória deve-se dosear a triptase e/ou a histamina séricas. A triptase é preferida por apresentar uma maior especificidade comparativamente à histamina e por manter níveis mensuráveis até à 6.<sup>a</sup> hora, enquanto a histamina diminui rapidamente 20 minutos após a reação anafilática [9].

No caso clínico descrito, a doente apresentava uma triptase sérica, aos 15 minutos da reação, de 2,3 µg/L. Alguns autores sugerem que se considere um valor cut-off de 11,4 µg/L; para outros, a valorização do valor de triptase resulta da comparação do valor de triptase sérica no momento da reação com o valor basal do doente, sendo considerado uma elevação relevante um valor que exceda  $2 + 1,2 \times$  nível basal do doente [7].

As amostras de sangue para determinação dos níveis de triptase sérica devem ser colhidas entre 30 minutos a 3 horas após a reação para garantir que os valores de pico 1 a 2 horas após a reação sejam aferidos [7]. A triptase basal do doente deverá ser determinada pelo menos 24 horas após a reação anafilática [7]. Deste modo, o doseamento da triptase aos 15 minutos, como surge referido no caso descrito, não permite uma avaliação precisa do real valor da triptase no momento da reação.

No contexto da investigação numa anafilaxia perioperatória, têm de ser considerados todos os possíveis agentes etiológicos envolvidos, até 2 horas antes da reação. Neste caso concreto, foram testados os antissépticos tópicos (clorhexidina e iodopovidona), o látex, presente em variados materiais cirúrgicos, os anestésicos gerais (propofol e fentanil) e, ainda, a antibioterapia profilática instituída (cefazolina). Todos os testes cutâneos foram negativos com exceção dos testes intradérmicos com cefazolina que foram positivos numa concentração muito baixa (0,1 mg/mL). Esta positividade numa concentração tão reduzida poderá associar-se à gravidade da reação.

Importa referir que, em todos os testes cutâneos realizados foram respeitadas as concentrações protocoladas nas classificações internacionais da EAACI/ENDA [13,14,15].

A positividade dos testes cutâneos com cefazolina, foi corroborada, ainda, pelo resultado do TAB positivo com up-regulation do marcador CD203c. O TAB quantifica a expressão dos marcadores de ativação CD63 e/ou CD203c na superfície de basófilos após uma estimulação alérgica. A molécula CD63 é expressa “de novo” após ativação dos basófilos enquanto o CD203c é uma molécula constitutiva de basófilos, sofrendo uma up regulation em resposta a alérgenos específicos. Uma vez que a sua expressão tem por base mecanismos

diferentes, e, consistente com o descrito na literatura [16, 17], o CD203c é referido como tendo uma maior sensibilidade para alguns grupos de fármacos, sendo assim proposta a sua utilização neste diagnóstico. No entanto, e uma vez que podemos estar na presença de diferentes mecanismos de desgranulação, justifica-se sempre utilização conjunta destes dois marcadores de ativação no diagnóstico de alergia a fármacos [7,12,18,19].

No caso descrito, os resultados dos testes permitem concluir que a cefazolina, um antibiótico da classe das cefalosporinas de 1ª geração, é o agente etiológico provável da reação.

No que se refere às cefalosporinas como agentes etiológicos nas reações de anafilaxia perioperatória e, embora os primeiros estudos sobre hipersensibilidade a antibióticos tenham demonstrado que as reações imediatas a cefalosporinas eram raras, nas últimas décadas, as publicações sobre reações de hipersensibilidade a cefalosporinas têm aumentado [20]. Em 2011, Pipet A et al. verificou que, entre as 10 reações IgE mediadas a cefazolina ocorridas entre 1999 e 2009, 6 (60%) eram de anafilaxia [11]. Mais recentemente Kuhlne JL Jr (2016) num estudo prospetivo, demonstrou que os antibióticos, em particular, a cefazolina estão frequentemente envolvidos em situações de anafilaxia intraoperatória [12].

Para os beta-lactâmicos, o doseamento das IgE específicas têm baixa sensibilidade (10-50%), mas elevada especificidade (> 90%) [16] no diagnóstico de reações de hipersensibilidade. No caso relatado, foram determinadas as IgE específicas para beta-lactâmicos (penicilloyl G, penicilloyl V, ampicilina, amoxicilina e cefaclor) tendo todas sido negativas. Não existe IgE específica comercializada para a cefazolina. As normas da ENDA/EAACI [13] advogam que, em reações imediatas graves aos antibióticos, como a apresentada no caso descrito, seja realizado doseamento de IgE específica para o fármaco implicado, sendo que, se estas forem negativas, pode proceder-se à realização dos testes cutâneos com o fármaco [13,14,16]. Desta forma, e como a realização de testes cutâneos com outros beta-lactâmicos que não a cefazolina é importante não só para a caracterização do perfil de alergia aos beta-lactâmicos da doente como também para a escolha de alternativas terapêuticas, procedeu-se a essas determinações antes da realização dos testes cutâneos aos beta-lactâmicos.

As provas de provocação são o gold-standard do diagnóstico na avaliação de alergia a fármacos [11]. Todavia, tendo em conta os efeitos farmacológicos da maioria dos fármacos usados na anestesia, a prova de provocação é recomendada apenas para antibióticos, anestésicos locais, anti-inflamatórios e analgésicos nas situações em que os testes cutâneos são negativos ou contraindicados [6].

Durante a investigação realizaram-se testes cutâneos com extrato de soja, ovo (clara e gema) e amendoim numa doente sem atopia, pelo fato de, na constituição do propofol, um fármaco utilizado na anestesia, existir um solvente com lecitina de ovo (12 mg/mL) e óleo de soja (100 mg/ml). Existem relatos de casos de anafilaxia ao propofol em doentes com hipersensibilidade conhecida ao ovo, soja e amendoim (por atividade cruzada com a soja). Não existe, contudo, consenso sobre a contra-indicação da utilização de propofol em doentes com alergia a estes alimentos, sendo que, estudos recentes negam evidência para contraindicar a utilização de propofol em doentes com a alergia a esses alimentos [20, 21].

**Conclusão:** A anafilaxia perioperatória é uma reação rara, grave e potencialmente fatal. A multiplicidade de agentes envolvidos, simultaneamente, nestas reações faz com que a investigação sistematizada em Imunoalergologia seja essencial para definir um diagnóstico etiológico e alternativas terapêuticas seguras. Com a crescente utilização de cefalosporinas, nomeadamente como agentes profiláticos, o número de reações alérgicas a estes fármacos tem aumentado, sendo essencial considerar estes antibióticos como eventuais agentes etiológicos nas reações alérgicas perioperatórias.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21:442-53.
- [2] Niggemann B, Beyer K. Time for a new grading system for allergic reactions? *Allergy* 2016; 71:135-6.
- [3] Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015; 8:32.
- [4] Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69:1026-45.
- [5] Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa-Marta C, Piedade S, Leiria-Pinto P, Pires G. Anafilaxia – Da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. *Rev Port Imunoalergologia* 2007; 15: 19-41.
- [6] Valencia MIB. Perioperative anaphylaxis. *Rev Bras Anesthesiol* 2015; 65:292-297.
- [7] Garvey LH. Perioperative Hypersensitivity Reactions: Diagnosis, Treatment and Evaluation. *Curr Treat Options Allergy* 2016, 3: 113-129.
- [8] Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15:91-101.
- [9] Faria E, Sousa N, Geraldês L, Santos A, Chieira C. Anafilaxia perioperatória em Coimbra: Experiência da consulta de alergia a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia* 2008; 16: 73-92.
- [10] Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007). *Minerva Anesthesiol* 2012; 78:868-78.
- [11] Garro LS, Carmona MJC, Soares ISC et al. Incidence of Intraoperative Anaphylaxis in A University General Hospital in Brazil. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131, 2:177-80.
- [12] Kuhlen JL Jr, Camargo CA Jr, Balekian DS et al. Antibiotics Are the Most Commonly Identified Cause of Perioperative Hypersensitivity Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Mar 30. <http://www.jaci-inpractice.org/> (disponível em 30 de abril de 2016).
- [13] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug. *Allergy* 2013; 68:702-12.
- [14] Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69:420-37.
- [15] Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3:3.
- [16] Alexander V, MacGlashan D Jr. The relationship between total cellular content of CD203c and cell surface expression on human basophils. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1138-41.
- [17] Abuaf N, Rostane H, Rajoely B et al. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:921-8.
- [18] Menezes UP, Cordeiro DL, Melo JML. Aspectos práticos no diagnóstico e manejo das reações de hipersensibilidade a fármacos. *Braz J Allergy Immunol* 2014; 2:91-106
- [19] Mayorga C, Celik G, Rouzaire P et al. In vitro tests for Drug Hypersensitivity Reactions. An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy* 2016; 71:1103-34.
- [20] Asserhoj LL, Mosbech H, Kroigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth* 2016; 116:77-82.
- [21] Molina-Infante J, Arias A, Vara-Brenes D et al. Propofol administration is safe in adult eosinophilic esophagitis patients sensitized to egg, soy, or peanut. *Allergy* 2014; 69:388-94.



# ANASTOMOSE ARTERIAL EXTRA-INTRACRANIANA EM DOENTE COM DÉFICE NEUROLÓGICO FLUTUANTE POR OCLUSÃO DISTAL DA ARTÉRIA CARÓTIDA INTERNA

## Extra-Intracranial Arterial Bypass in a Patient with Unstable Neurological Deficit Due to Distal Internal Carotid Artery Occlusion



Marco Ribeiro Narciso<sup>1</sup>, Mariana Alves<sup>1</sup>, Diogo Simão<sup>2</sup>, Diogo Belo<sup>2</sup>,  
Ana Catarina Paixão<sup>1</sup>, Diana Simão<sup>1</sup>, Vítor Oliveira<sup>3</sup>, Nuno Simas<sup>2</sup>,  
Domingos Coiteiro<sup>2</sup>, Teresa Fonseca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidade AVC, Serviço de Medicina III, Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

<sup>2</sup>Serviço de Neurocirurgia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

<sup>3</sup>Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

### RESUMO

O tratamento do acidente vascular cerebral no contexto de oclusão carotídea aguda é um desafio. Quando o doente não é candidato a fibrinólise ou tratamento endovascular na fase aguda, o prognóstico é frequentemente desfavorável. Em doentes com apresentação clínica menos severa, o principal risco é a recorrência isquémica por embolização distal ou redução crítica da perfusão da zona de penumbra, por oscilações do fluxo na circulação colateral devida a diversos factores que influenciem a hemodinâmica cerebral. Em situações específicas, pode ser considerado o tratamento neurocirúrgico de revascularização cerebral através de anastomose da artéria temporal superficial com a artéria cerebral média.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente com défice neurológico flutuante, por hipoperfusão cerebral desencadeada pelo ortostatismo, no contexto da oclusão distal da artéria carótida interna. Houve, não só documentação imagiológica do aumento do fluxo cerebral, como melhoria clínica evidente, após revascularização pela anastomose arterial extra-intracraniana. Pretendem assim alertar para o benefício da monitorização rigorosa, seguimento multidisciplinar e protocolado dos doentes com AVC agudo, bem como para a existência de uma modalidade terapêutica a considerar em doentes seleccionados.

### ABSTRACT

Treatment of patients with ischemic stroke due to carotid occlusion is a challenge. When reperfusion, with fibrinolysis or endovascular treatment, is not possible in the acute phase, the prognosis is less favorable. In patients with less severe clinical presentation, the main concern is the risk of ischemic recurrence by distal embolization or oscillation of hemodynamic factors. In specific situations, cerebral revascularization with superficial temporal artery - middle cerebral artery anastomosis can be considered.

The authors present a clinical case with fluctuating neurological deficit due to cerebral hypoperfusion, caused by orthostatism in the context of distal occlusion of the internal carotid artery, submitted to the mentioned neurosurgery technique, with consequent increased cerebral blood flow and symptomatic control.

Authors call attention to the importance of rigorous monitoring and a protocolled and multidisciplinary approach to stroke patients, as well as the existence of this rare therapeutic option, available for selected patients.

## INTRODUÇÃO

A oclusão carotídea pode ser assintomática, manifestar-se como acidente isquêmico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral (AVC). [1, 2]

Flaherty et al, estimaram uma incidência de 6/100.000 habitantes/ano de oclusões carotídeas sintomáticas. Dos doentes admitidos por AVC agudo numa série britânica, 39 em 305 doentes apresentavam oclusão carotídea sintomática [1, 2, 3]. O mecanismo de isquemia cerebral associado a esta alteração resulta de fenómenos embólicos e/ou do compromisso da perfusão cerebral de causa hemodinâmica [1, 2, 4, 5]. O tratamento da oclusão carotídea sintomática após o período de reperfusão passa pela otimização clínica e redução de risco de novos eventos através de tratamento médico, sendo descrita uma taxa de recorrência de AVC de cerca de 6% por ano [1, 4, 6, 7]. Num número restrito de doentes com oclusão arterial carotídea aguda, apresentando manutenção da instabilidade neurológica, ao longo de dias pós fase aguda, apesar de terapêutica médica otimizada, nomeadamente estando assegurados níveis de pressão arterial, frequência cardíaca, hidratação e oxigenação adequados, poderá ser considerada a revascularização cirúrgica por anastomose entre a artéria temporal superficial (ATS) e ramos da artéria cerebral média (ACM) [5, 8, 9].

Os autores relatam o caso de um doente admitido na Unidade de AVC com defeito neurológico flutuante, no contexto de hipoperfusão cerebral resultante de oclusão distal da artéria carótida interna (ACI).

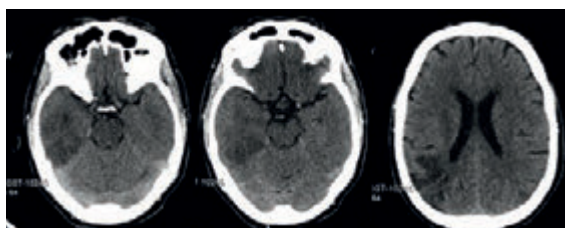
## CASO CLÍNICO

Doente de 60 anos de idade, sexo masculino, leucodérmico, com antecedentes tabágicos (> 40 UMA), previamente independente, sem medicação crónica ou outros antecedentes patológicos conhecidos.

Admitido no serviço de urgência por quadro de cefaleia súbita hemcraniana direita, seguida de perda de força do hemicorpo esquerdo com mais de 12h de evolução e com melhoria progressiva até à admissão. O exame neurológico revelou hemiparésia esquerda, de domínio braquial proximal (força muscular grau 4+), parésia facial central esquerda, disartria ligeira e hemianopsia homónima esquerda (NIHSS 6).

A tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC CE) e a ressonância magnética (RM CE) realizadas na admissão evidenciavam extensas áreas de enfarte recente nas regiões cortico-subcortical temporal inferior, temporo-parietal, vertente posterior do núcleo lenticular e no braço posterior da cápsula interna à direita e áreas infra-centimétricas corticais na região frontal anterior e na média convexidade fronto-parietal homolateral (Fig. 1 e 2). A RM CE revelou ainda um vazio de sinal na ACI direita, em todos os segmentos visualizados, com extensão à bifurcação e segmento M1 da ACM direita, em relação com oclusão/diminuição marcada de fluxo nestas estruturas vasculares.

Figura 1 - TC CE realizada na admissão. Observa-se hipodensidade cortico-subcortical fronto-parieto-temporal, da cápsula interna e do núcleo lenticular ipsilaterais correspondendo a extensa lesão vascular isquémica aguda no território da ACM direita. Padrão de leucoencefalopatia microvascular.



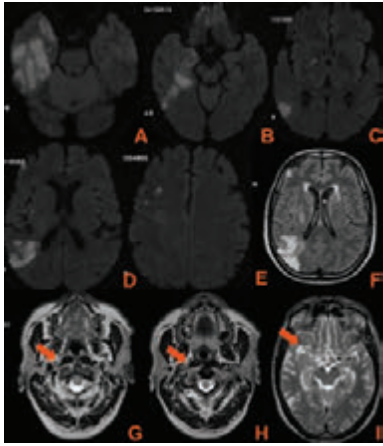


Figura 2 - RM-CE realizada na admissão (Difusão- Imagens A-E, Flair-Imagem F, T2- Imagens G-I): Observam-se extensos infarctos recentes na região cortico-subcortical temporal inferior, temporo-parietal, na vertente posterior do núcleo lenticular e no braço posterior da cápsula interna à direita e áreas infra-centimétricas corticais na região frontal anterior e na média convexidade fronto-parietal homolateral. As lesões condicionam efeito de massa com apagamento dos sulcos corticais na região temporal direita e ligeira moldagem do corno temporal do ventrículo lateral adjacente. Perda do normal vazão de sinal da artéria carótida interna direita, em todos os segmentos visualizados, com extensão à bifurcação e segmento M1 da artéria cerebral média direita, em relação com oclusão/alteração de fluxo nestas estruturas vasculares (setas nas imagens G a I).

Não tendo critérios para terapêuticas de reperfusão na fase aguda, foi, após avaliação imagiológica, internado na Unidade de AVC (UAVC) com o diagnóstico de enfarte parcial da circulação anterior do hemisfério cerebral direito por provável doença aterosclerótica de grande vaso.

No primeiro dia de internamento realizou ecodoppler dos vasos do pescoço e transcraniano que também indicaram a possibilidade da presença de estenose pré-obstrutiva/oclusão alta da ACI direita, oclusão ACM direita, estenose de 40 a 50% da ACI esquerda e de 50% da artéria vertebral direita. Foi solicitada angiografia cerebral e dos troncos supra-aórticos, que confirmou a oclusão completa da ACI direita, no seu segmento supraclinoideu, por aparente trombo intraluminal, assim como a existência de placa ateromatosa calcificada na bifurcação carotídea a nível bulbar e suprabulbar com estenose <50% homolateral, sem apresentar sinais de dissecção. Verificou-se ainda a presença de ateromatose carotídea contralateral com estenose <50% e padrão de dominância da artéria vertebral direita do território cerebral posterior, com estenose de 50% (Fig. 3).

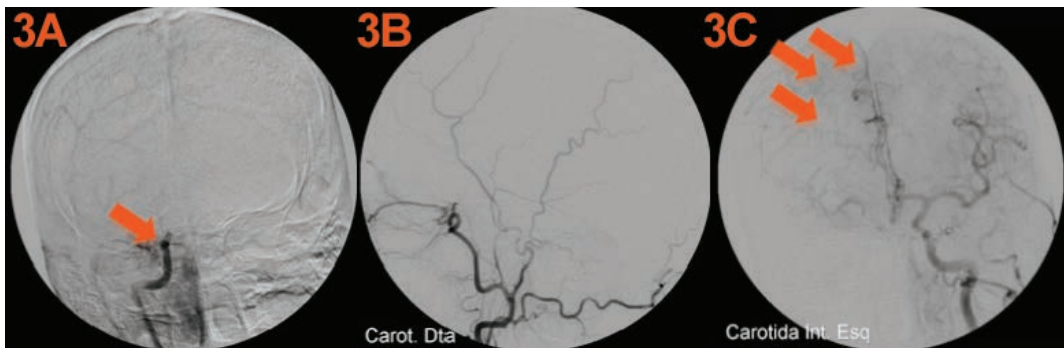


Figura 3 - Angiografia cerebral. 3A - Oclusão do segmento supraclinoideu da artéria carótida interna direita, com ausência do preenchimento vascular do território cerebral intracraniano habitualmente dependente desta artéria. 3B - Visualização da patência do território extracraniano da dependência da artéria carótida externa direita. 3C - Presença de fluxo cruzado, proveniente da artéria carótida interna esquerda, através da artéria comunicante anterior vascularizando o território da artéria cerebral anterior direita e parcialmente o território frontal da artéria cerebral média direita (setas).

Da avaliação complementar detectou-se ainda hipercolesterolemia (CT-234mg/dL), não revelando o estudo cardíaco (ecocardiograma e Holter 48h) alterações de relevo. O doente foi medicado com aspirina 250 mg, rosuvastatina 20 mg, e sujeito a monitorização neurológica e dos parâmetros vitais de 4/4 horas. Conforme protocolado por rotina para qualquer doente em fase aguda do AVC, para protecção da eventual área de penumbra isquémica,

houve indicações de proceder à monitorização dos valores da pressão arterial (só havendo indicação de a reduzir se ultrapassasse os limites máximos de 220/120 mmHg), de manter a cabeceira entre os 0-30° e os valores da frequência cardíaca, saturação de oxigénio, glicemias e temperatura corporal nos limites da normalidade, definidos nas recomendações da European Stroke Organisation. [10]

Ao 4º dia de internamento verificou-se súbita deterioração clínica, com marcado agravamento do defeito neurológico, coincidindo com o período em que esteve sentado na cama, para tomar uma refeição. Apresentou-se sonolento, com hemiplegia flácida à esquerda, desvio oculocefálico para a direita, marcado desvio da comissura labial e disartria grave, tornando a comunicação verbal quase impossível. Os parâmetros vitais registados encontravam-se dentro da normalidade. Houve melhoria nos minutos seguintes, ao ser colocado em decúbito dorsal com cabeceira a 0°, mantendo no entanto algum agravamento em relação ao quadro anteriormente estabelecido (força muscular no hemicorpo esquerdo grau 3, mantendo disartria moderada e hemianopsia homónima esquerda - NIHSS 8). Após exclusão imagiológica de transformação hemorrágica, iniciou hipocoagulação com heparina de baixo peso molecular, contemplando a possibilidade de que o episódio de agravamento descrito tivesse estado relacionado com eventual fenómeno de embolização distal do trombo. A par disso, manteve-se a indicação médica de o doente permanecer em decúbito, com cabeceira baixa entre 0-30°, registando-se a partir daí múltiplos episódios evidentes de agravamento do défice motor e da dificuldade na articulação verbal, com as repetidas tentativas de levantar da cabeceira da cama, feitas ao longo das 3 semanas seguintes. Não foi possível que se mantivesse sentado por mais de 10 minutos, por repetido agravamento do quadro neurológico, com maior desvio da comissura labial e perda de força nos membros esquerdos. Foi sempre cumprindo um programa de reabilitação motora diária, adaptado à situação, em decúbito no leito. A reavaliação tomográfica não mostrou novas imagens de enfarte.

Após avaliação multidisciplinar e realização de estudo de perfusão cerebral semi-quantitativo por tomografia computadorizada por emissão de fotão único (SPECT), com demonstração de marcada insuficiência hemodinâmica cerebral direita, o doente foi proposto para realização de anastomose vascular neurocirúrgica, da artéria temporal superficial com ramo distal da artéria cerebral média direita.

A neurocirurgia foi efetuada ao 34º dia de internamento, pela equipa de Neurocirurgia Vascular do CHLN, decorrendo sem intercorrências. Segundo a descrição operatória: Foi realizada dissecação do ramo posterior da ATS. Após craniotomia temporo-parietal direita e abertura dural, foi selecionado e isolado um ramo cortical M3 da ACM com 1,5 mm de diâmetro. A anastomose de tipo “end-to-side” entre os referidos vasos foi feita com monofilamento 10-0. Realizou-se angiografia intra-operatória com verde de indocianina que confirmou patência da anastomose. No período pós-operatório verificou-se tolerância para levantar progressivo, sem agravamento dos défices neurológicos. A reavaliação angiográfica confirmou a permeabilidade da anastomose e revascularização do ramo posterior da ACM direita (Fig. 4). RM pós-operatória excluiu a presença de áreas isquémicas adicionais, com SPECT ao 43º dia pós cirúrgico descrevendo melhoria da perfusão cortical parietal direita e gânglios da base (Fig. 5).

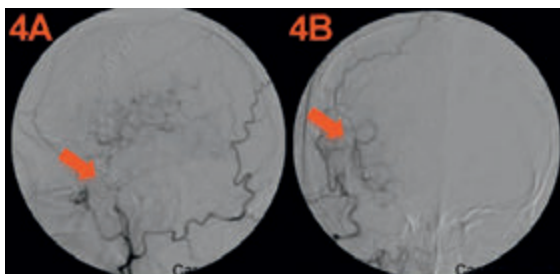


Figura 4 - Angiografia cerebral pós-operatória - corte sagital (4A) e corte coronal (4B): Anastomose temporal superficial/cerebral média permeável com vascularização de ramo posterior da ACM direita (setas), a partir da artéria carótida externa/artéria temporal superficial.

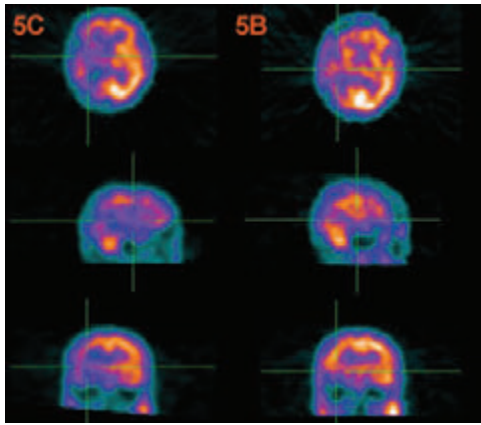


Figura 5 – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) cerebral, realizada antes (5A) e após (5B) revascularização cirúrgica. Observa-se hipoperfusão significativa de todo o hemisfério direito com extensão aos gânglios da base homolaterais, poupando discretamente os segmentos paramedianos da região frontal, mais acentuadas na região parietal e atingindo o lobo temporal, com aumento da perfusão após intervenção.

Ao 18º dia pós cirúrgico apresentava-se francamente melhorado, com bom equilíbrio de tronco na posição sentada, capaz de manter ortostatismo e realizar marcha de forma autónoma, com ajuda de andarilho. Teve alta hospitalar, ingressando numa Unidade Cuidados Continuados

de Convalescência, para continuação do tratamento de neuroreabilitação, apresentando respectivamente as seguintes pontuações nas escalas de actividade de vida diária, incapacidade e défice neurológico: Índice de Barthel-85, escala de Rankin modificada-3 e NIHSS-4. Manteve terapêutica médica antitrombótica com ácido acetilsalicílico 150 mg id e terapêutica hipolipemiante com rosuvastatina 20mg id, programando-se seguimento em consulta de Medicina Física e Reabilitação, Medicina Interna e Neurocirurgia.

## DISCUSSÃO

O conceito de penumbra isquémica foi proposto em 1981 por Astrup [11] e permanece uma referência importante na patofisiologia e tratamento do AVC. Propostas várias definições ao longo do tempo, o seu conceito evoluiu para englobar alterações do metabolismo energético e síntese proteica, continuando para o clínico mais útil a definição proposta por Hakim em 1987: “porção de tecido com isquémia potencialmente reversível” [12, 13]. É atualmente o alvo das terapêuticas de fase aguda do AVC, que visam reperfusão de circulação, como fibrinólise e a trombectomia mecânica, que demonstraram eficácia na melhoria do prognóstico em doentes selecionados e dentro de uma janela temporal específica [10].

Em doentes não candidatos às técnicas de reperfusão descritas para a fase aguda, o internamento em Unidades de AVC é ainda, após a terapêutica de reperfusão, a medida com maior impacto prognóstico [10, 14], uma vez que através de monitorização rigorosa, protocolos instituídos e diferenciação da equipa multidisciplinar em local específico [15] é otimizada terapêutica médica, melhorando a entrega de oxigénio à área de penumbra, identificando e tratando precocemente as complicações, sendo também o local chave para a identificação e rápida abordagem do doente com défice instável, como demonstrado pela manutenção do doente com condições de reperfusão até à intervenção cirúrgica – anastomose da artéria superficial temporal para a artéria cerebral média.

A primeira cirurgia de anastomose da artéria temporal superficial para a artéria cerebral média foi realizada por Yasargil em 1967, num doente com oclusão completa da artéria carótida interna (ACI) [9, 16], sendo progressivamente difundida principalmente no tratamento de doença vaso-oclusiva de grandes artérias [9] como prevenção secundária, tendo em conta risco subsequente de AVC ipsilateral estimado em 2 a 9% por ano nestes doentes [4-7]. Em 1985 um estudo multicêntrico falhou em demonstrar superioridade desta técnica cirúrgica relativamente ao tratamento médico na redução do risco de recorrência de AVC isquémico [17], sendo no entanto levantadas várias limitações na sua metodologia (ex: inclusão de doentes assintomáticos, centros não credenciados para a técnica cirúrgica, ausência de distinção entre síndromes de baixa perfusão, doentes com isquemia ocular ou Doença de Moyamoya, ausência de técnicas de imagem eficazes no estudo da fisiopatologia da isquemia cerebral) [18-20]. Em 2013, o Carotid Occlusion Surgery Study, em que foram

selecionados doentes com insuficiência hemodinâmica de acordo com aumento da fracção de extração do O<sub>2</sub> em PET, foi interrompido precocemente por ausência de vantagem desta técnica cirúrgica na redução de recidiva de AVC isquémico em comparação com o melhor tratamento médico [20]. A principal explicação para este resultado foi a melhoria do tratamento médico, com uma taxa de acidentes isquémicos inferior ao esperado no braço não cirúrgico do estudo ao longo de 2 anos (22.7%, com valor superior do intervalo de confiança de 95% de 31.6%, para um valor esperado no desenho do estudo de 40% aos 2 anos).

No entanto, vários autores consideram esta técnica uma opção eficaz no tratamento de estados de hipoperfusão hemisférica crónica e sintomática (Doença Moyamoya, oclusão ACI e ACM), em doentes selecionados após estudo de perfusão cerebral compatível com insuficiência hemodinâmica [8, 9, 18-21].

Os resultados cirúrgicos favoráveis dependem principalmente de uma correta seleção dos candidatos, o que inclui a documentação da insuficiência da perfusão cerebral através de tomografia computadorizada por emissão de fotão único (SPECT) cerebral, avaliação da circulação colateral e oclusões/estenoses do segmento arterial extra e intracraniano por angiografia cerebral e avaliação da reserva vasodilatadora cerebral por doppler transcraniano ou por SPECT cerebral com teste vasodilatador. [4, 17]

O caso apresentado não só cumpria os critérios de seleção para a realização deste tratamento, como era funcionalmente incapacitante, tendo em conta o recorrente agravamento clínico com manobras básicas, como a elevação da cabeceira da cama durante poucos minutos. Os candidatos a esta técnica cirúrgica são doentes sintomáticos, apesar de terapêutica médica máxima, défices neurológicos transitórios e défices neurológicos prolongados reversíveis que apresentem como causa primária uma obstrução de artérias de grande calibre, com conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo cerebral [8, 9, 21] As principais contra-indicações são isquémia cerebral por embolia, edema cerebral citotóxico, doença oclusiva intracraniana avançada de pequenos vasos, défice neurológico severo, processos vasculares múltiplos e doença cardiovascular e pulmonares graves. [8, 9, 18, 21]

Este procedimento cirúrgico, que implica técnica meticulosa nos múltiplos passos necessários, permite aumentar o fluxo do território da ACM em 50-80 cm<sup>3</sup>/min e tem elevada taxa de sucesso na patência da anastomose (superior a 90%). [5]

Consensualmente é defendido um período de espera de 3-6 semanas desde o início do quadro clínico para realizar a intervenção cirúrgica [10, 12, 13]. No entanto, alguns autores defendem que neste período de espera há elevado risco de agravamento clínico, aconselhando a intervenção cirúrgica precoce (< 7 dias) [13].

O caso clínico apresentado destaca-se pela sua raridade e especificidade terapêutica, demonstrativa da importância da multidisciplinaridade necessária na abordagem da doença vascular cerebral e da diferenciação de um hospital terciário. A anastomose artéria temporal superficial e artéria cerebral média é uma arma terapêutica disponível e que pode ser considerada em casos devidamente selecionados, após discussão multidisciplinar.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Flaherty ML, Flemming KD, McClelland R, Jorgensen NW, Brown RD., Jr Population-based study of symptomatic internal carotid artery occlusion: Incidence and long-term follow-up. *Stroke*. 2004; 35:E349-52
- [2] Mead GE, Shingler H, Farrell A, O'Neill PA, McCollum CN, Carotid disease in acute stroke; *Age Ageing*. 1998 Nov; 27(6):677-82.
- [3] Cote R, Barnett HJ, Taylor DW. Internal carotid occlusion: a prospective study; *Stroke*. 1983; 14(6):898
- [4] Hankey G J. Prognosis of symptomatic carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1:245-256
- [5] Thanvi, B., & Robinson, T. (2007). Complete occlusion of extracranial internal carotid artery: clinical features, pathophysiology, diagnosis and management. *Postgraduate Medical Journal*, 83(976), 95-99.
- [6] Klijn CJ, Kappelle LJ, Tulleken CA, van Gijn J; Symptomatic Carotid Artery Occlusion - A Reappraisal of Hemodynamic Factors; *Stroke*. 1997 Oct; 28(10):2084-93
- [7] Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke*. 2010;41(1):e11-e17
- [8] Derdeyn, C. P., Grubb, R. L., & Powers, W. J. (2005). Indications for Cerebral Revascularization for Patients with Atherosclerotic Carotid Occlusion. *Skull Base*, 15(1),7-14
- [9] Newell, D. W. (2005). Superficial Temporal Artery to Middle Cerebral Artery Bypass. *Skull Base*, 15(2), 133-141
- [10] The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee. Guidelines for the Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Apresentadas na European Stroke Conference, Nice; 2008. Disponível em: <http://www.eso-stroke.org/eso-stroke/education/guidelines.html> (acedido em Maio.2016)
- [11] Astrup J, Siesjo BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia: The ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-725
- [12] Hossmann K-A: Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 36:557-565
- [13] Hakim AM: The cerebral ischemic penumbra. *Can J Neurol Sci* 1987;14:557-559
- [14] Walsh T, Cotter S, Boland M, Grealley T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J*. 2006; 99:300-302
- [15] Evans A, Harraf F, Donaldson N, Kalra L. Randomized controlled study of stroke unit care versus stroke team care in different stroke subtypes; *Stroke*. 2002 Feb; 33(2):449-55
- [16] Yasargil MG. A legacy of microneurosurgery: memoirs, lessons, and axioms. *Neurosurgery* 1999;45:1025-1092
- [17] The EC/IC Bypass Study Group; Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985; 313:1191-1200
- [18] Thines L, Durand A, Penchet G, et al. Microsurgical neurovascular anastomosis: the example of superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass. Technical principles. *Neurochirurgie*. 2014; 60(4):158-164
- [19] Lee SB, Huh PW, Kim DS, Yoo DS, Lee TG, Cho KS. Early superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115(8):1238-44
- [20] Grubb RL Jr, Powers WJ, Clarke WR, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP. Surgical results of the Carotid Occlusion Surgery Study. *J Neurosurg*. 2013;118(1):25-33
- [21] Low SW, Teo K, Lwin S. Improvement in cerebral hemodynamic parameters and outcomes after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass in patients with severe stenooclusive disease of the intracranial internal carotid or middle cerebral arteries. *J Neurosurg*. 2015;123(3):662-669

# APLICAÇÃO DE PLASMA RICO EM PLAQUETAS NA OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA COM MEDICAMENTOS

## Use of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws

Margarida Cassiano<sup>1</sup>, Ana Silva Martins<sup>1</sup>, João André Correia<sup>1</sup>, Sara Fontes<sup>1</sup>, Ana Bastardo<sup>1</sup>, Francisco Salvado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Interno de Formação Específica de Estomatologia, Serviço de Estomatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Norte

<sup>2</sup>Director do Serviço de Estomatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Norte

### RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicação (MRONJ) é um efeito adverso pouco comum, mas potencialmente grave, da terapêutica anti-reabsortiva e anti-angiogénica, nomeadamente em doentes oncológicos com metastização óssea, mieloma múltiplo ou osteoporose.

Apresentamos o caso de uma mulher de 52 anos, evacuada de Cabo Verde com tumor neuroendócrino do pâncreas com metastização óssea, medicada com Sunitinib durante 16 meses e previamente com Ácido Zolendrónico endovenoso durante 13 meses, com o diagnóstico de MRONJ estadio 2. Após tratamento conservador durante 1 ano, e por agravamento da situação clínica, efetuou-se sequestrectomia e aplicação de Plasma Rico em Plaquetas (PRP), de modo a promover re-epitelização da mucosa e controlo da infecção.

A aplicação de PRP associado a sequestrectomia em doentes com MRONJ poderá contribuir para uma melhor cicatrização dos tecidos moles e diminuir o tempo de recuperação do doente.

### ABSTRACT

Medication Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) is a potentially serious rare adverse effect of antiresorptive and anti-angiogenic treatment, mainly on cancer patients with bone metastasis, multiple myeloma or osteoporosis.

We present the case of a 52 years old woman, evacuated from Cape Verde with a neuroendocrine pancreatic tumor with bone metastasis, treated with intravenous Zoledronic Acid for 13 months and Sunitinib for 16 months. She was diagnosed with MRONJ, stage 2, by the emergency team of Stomatology of Hospital de Santa Maria. We performed sequestrectomy and used Platelet-Rich Plasma in order to promote mucosal regeneration and infection management.

The use of Platelet-Rich Plasma associated to sequestrectomy on MRONJ may improve healing of soft tissues and reduce time to recovery.



## INTRODUÇÃO

---

A osteonecrose dos maxilares relacionada com fármacos (MRONJ) caracteriza-se pela presença de osso exposto na região maxilo-facial ou que pode ser sondado através de uma fístula intra ou extra-oral, persistindo por mais de oito semanas, num doente em tratamento atual ou prévio com fármacos anti-reabsortivos e/ou anti-angiogénicos, sem história de radioterapia da cabeça e pescoço [1,2,3].

A MRONJ é uma doença rara e multifactorial com patogenia complexa e muitas vezes pouco esclarecida. Forte evidência aponta para a acção combinada de fármacos antirreabsortivo e/ou antiangiogénicos com o trauma e/ou inflamação/infecção na cavidade oral como factores-chave para o seu desenvolvimento [2,4].

Os fármacos mais frequentemente associados a MRONJ são os bisfosfonatos orais e endovenosos (estando indicados nas neoplasias com metastização óssea, mieloma múltiplo e osteoporose), seguidos pelos antiangiogénicos [1]. Fármacos anti-angiogénicos, nomeadamente o sunitinib, sorafenib, bevacizumab e sirolimus, demonstram contribuir para um risco aumentado de MRONJ [1].

Em doentes neoplásicos medicados com zolendronato, o risco de MRONJ, apesar de baixo, é cerca de 50-100 vezes superior ao de doentes neoplásicos tratados com placebo. Há um potencial efeito tóxico aditivo entre os fármacos anti-angiogénicos e anti-reabsortivos [3].

O denosumab, um anticorpo monoclonal inibidor do RANKL, inibe a acção osteoclástica e a reabsorção óssea, também associado à MRONJ. Ao contrário dos bisfosfonatos, os seus efeitos na remodelação óssea desaparecem após 6 meses de suspensão.

A MRONJ no tratamento prolongado com bisfosfonatos orais é rara, com uma prevalência global estimada em 0,1%, duplicando nos doentes com administração superior a 4 anos [3].

A cirurgia dento-alveolar é considerada um factor de risco major para o desenvolvimento de MRONJ. Procedimentos como a exodôncia comportam um risco de 0,5% nos doentes tratados com bisfosfonatos orais, e 1,6-14,8% em doentes neoplásicos sob bisfosfonatos endovenosos [3].

O estadiamento da MRONJ (figura 1), de acordo com as recomendações da Associação Americana de Cirurgias Maxilo-Faciais (AAOMS), é baseado na gravidade dos sintomas e extensão das alterações clínicas e radiológicas [2,3].

O PRP é um concentrado de factores de crescimento e proteínas osteo-condutoras demonstrando resultados favoráveis na reparação e regeneração óssea.

Foi descrita a cicatrização completa de lesões de osteonecrose meses após aplicação de PRP, em estudos com amostras reduzidas [5,6]. O PRP parece acelerar a cicatrização epitelial, diminuir a inflamação após cirurgia, melhorar a regeneração óssea e dos tecidos moles, assim como promover a neovascularização do tecido. Sendo autólogo, é biocompatível e seguro [7].

Apresentamos um caso clínico de MRONJ no qual foi utilizada aplicação de PRP no seu tratamento.

## CASO CLÍNICO

---

Doente sexo feminino, 55 anos, natural de Cabo Verde.

Foi evacuada do país de origem em Dezembro de 2010 para estudo etiológico de massa intra-abdominal. Em Janeiro de 2011, foi diagnosticado tumor neuroendócrino do pâncreas metastizado, tendo iniciado terapêutica com octreótido. Para controlo de hipercalcémia em relação com síndrome paraneoplásico, foi medicada com Ácido Zolendrónico até Março de 2012 e Sunitinib.

Veio ao Serviço de Urgência (SU) do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) em Junho de 2013 por odontalgia do terceiro quadrante (zona mandibular esquerda). Foi submetida a exodontia de 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4, por mobilidade grau III. Foi medicada com Amoxicilina com Ácido Clavulânico 875/125 mg e referenciada à consulta de Cirurgia Oral do Serviço de Estomatologia do CHLN. A doente faltou à consulta marcada.

Regressou ao SU do CHLN após 1 mês, por abscesso submentoniano com fistulização à pele, com aparente ponto de partida em 3.5.

Ao exame objectivo intra-oral apresentava exposição óssea na área edentada de 3.1 a 3.4 (local de exodontias prévias) e drenagem espontânea de conteúdo purulento com fístula cutânea (MRONJ Estadio 3), tendo sido adicionado Metronidazol 500 mg de 8/8h à terapêutica antibiótica prévia.

Manteve antibioterapia e desinfecção oral com clorhexidina até Setembro de 2013, altura em que apresentava melhoria clínica, com ausência de drenagem purulenta e encerramento da fístula cutânea submentoniana (MRONJ Estadio 1).

Em Junho de 2014, regista-se agravamento clínico e imagiológico após interrupção de antibioterapia pela própria doente durante um período de um mês, por razões económicas. A ortopantomografia de controlo mostrava organização de sequestro ósseo em área que se estendia de 3.5 a 4.3 (inclusivé). Intra-oralmente, mantinha exposição óssea e apresentava drenagem espontânea de conteúdo purulento (MRONJ Estadio 2).

Retomou terapêutica com Amoxicilina com Ácido Clavulânico 875/125 mg 8/8h e Metronidazol 500 mg 8/8h.

Em Outubro de 2014, apesar de manter antibioterapia e cuidados de higiene reforçada, mantinha drenagem purulenta intra-oral na zona de exposição óssea pelo que foi agendada cirurgia para sequestrectomia e aplicação local de PRP sob anestesia local, que decorreu em Março de 2015. O pós-operatório decorreu sem complicações.

Aos 6 meses de pós-operatório, verificou-se uma boa evolução cicatricial do tecido gengival, mantendo ainda exposição óssea ligeira adjacente a 3.6 e 4.3. Não se verificavam sinais inflamatórios locais e a doente encontrava-se sem dor (MRONJ Estadio 1).

Um ano após a cirurgia (Março de 2016), a doente mantém-se clinicamente assintomática e imagiologicamente com sinais de estabilização da doença.

## DISCUSSÃO

Diversos tratamentos têm sido propostos para a MRONJ, dependendo do estadiamento clínico: tratamento conservador médico, tratamento cirúrgico (curetagem ou ressecção em bloco da lesão), terapia com oxigénio hiperbárico, ozono e laser [2]. As primeiras normas de orientação internacionais (AAOMS) focavam-se na preservação da qualidade de vida do doente através do controlo da dor, da infecção secundária e da progressão da doença. Actualmente opta-se por uma abordagem menos conservadora com o objectivo de obter uma cicatrização completa da mucosa [2,3].

O PRP tem sido proposto como complemento ao procedimento cirúrgico, no tratamento de casos de MRONJ refractários ao tratamento conservador médico ou em casos avançados da doença [3]. O racional para o sucesso do uso de PRP assenta no pressuposto de que a presença de factores de crescimento estimula a cicatrização óssea e mucosa e que a sua capacidade angiogénica promove a neovascularização e migração celular no osso necrosado [1,4]. No caso que apresentamos, optou-se por esta técnica com o objectivo de estimular a cicatrização tecidual, após sequestrectomia de modo a haver um encerramento adequado da ferida operatória.

À semelhança do resultado obtido nesta doente, todos os casos clínicos publicados reportam resultados favoráveis com o PRP, apesar de não existirem publicações de ensaios clínicos aleatorizados ou estudos observacionais controlados. Embora não existam estudos com grandes séries de MRONJ com relatos de tempos de encerramento primário médio, Mozzati et al. relata resultados positivos numa amostra de 32 doentes neoplásicos tratados com bifosfonatos, através de curetagem do osso necrótico e encerramento primário da mucosa sobre o defeito utilizando PRP [5].

Coviello et al. reportaram os casos de 7 doentes com mieloma múltiplo tratados com bisfosfonatos, concluindo que a utilização de PRP promove a cicatrização e reduz a exposição óssea, sendo um protocolo de tratamento útil nos doentes com MRONJ [6]. Uma vez que um tratamento padrão eficaz para MRONJ não foi ainda estabelecido, a combinação de curetagem do osso necrótico com aplicação de PRP pode ser considerada uma opção terapêutica.



Figura 1: exposição óssea na área edêntula de 3.4 a 4.2 com drenagem espontânea de conteúdo purulento.

Estadiamento MRONJ $\top$	Abordagem terapêutica $\neq$
<b>Em Risco</b> Sem evidência de osso necrótico em doentes que tenham sido medicados com bisfosfonatos orais ou endovenosos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem tratamento indicado</li> <li>• Educação do doente</li> </ul>
<b>Estadio 0</b> Sem evidência de osso necrótico, mas com dados clínicos, alterações radiográficas e sintomas não específicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento sistémico, incluindo analgésicos e antibióticos</li> </ul>
<b>Estadio 1</b> Osso exposto e necrótico, ou sondado através de fistula, em doente assintomáticos e sem sinais de infecção	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colutório antibacteriano</li> <li>• Seguimento clínico regular</li> <li>• Educação do doente e ponderar suspensão de tratamento com bisfosfonatos</li> </ul>
<b>Estadio 2</b> Osso exposto e necrótico, ou sondado através de fistula, associado a infecção com dor e eritema da área afectada com ou sem drenagem purulenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colutório antibacteriano</li> <li>• Tratamento sistémico com antibióticos orais</li> <li>• Controlo da dor</li> <li>• Desbridamento para controlo da infecção</li> </ul>
<b>Estadio 3</b> Osso exposto e necrótico, ou sondado através de fistula em doentes com dor, infecção, e um ou mais dos seguintes: osso exposto e necrótico com extensão para além do osso alveolar (bordo inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar, osso zigomático) resultando em fractura patológica, fistula extra-oral, comunicação oro-antral ou oro-nasal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colutório antibacteriano</li> <li>• Antibioterapia e controlo da dor</li> <li>• Desbridamento/sequestrectomia para controlo do foco infeccioso, dor e palição</li> </ul>

$\top$  Osso exposto na região maxilo-facial ou que pode ser sondado através de uma fistula intra ou extra-oral, persistindo por mais de oito semanas, num doente em tratamento atual ou prévio com fármacos anti-reabsortivos e/ou anti-angiogénicos e sem história de radioterapia da cabeça e pescoço

$\neq$  Independentemente do estadio da doença, segmentos móveis de sequestro ósseo devem ser removidos sem exposição de osso não atingido. A extração de dentes sintomáticos da área de osso exposto ou necrótico deve ser considerada, dado que é pouco provável que a extração provoque agravamento do processo necrótico



Figura 2: Ortopantomografia e corte coronal de TC maxilo-facial onde é visível o sequestro ósseo no 5ª sextante (desde 3.5 a 4.3 inclusivé).



Figura 3: Aplicação intra-operatória de PRP após sequestrectomia.



Figura 4: Reepitelização da zona afectada um ano após intervenção cirúrgica.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al, International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus, *J Bone Miner Res* 2015;30:3-23.
- [2] Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update, *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2-12.
- [3] Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update, *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:1938-1956.
- [4] Sarkarat F, Motamedi M, Jahanfar J, Sepehri D, Kahali R, Nematollahi Z. Platelet-rich plasma in treatment of zoledronic acid-induced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, *Trauma Mon.* 2014; 19(2).
- [5] Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases, *Oral Oncol* 2012; 48(5): 469-474.
- [6] Coviello et al., Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients, *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012; 26:151-155.
- [7] Otto S. *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws- Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents*. Springer 2015.

# ATAQUES DE PÂNICO E EPILEPSIA: UM DIAGNÓSTICO PRÓXIMO

## Panic Attacks and Epilepsy: A Close Diagnosis



Isabel Loução de Amorim<sup>1</sup>, José Pimentel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências, Hospital de Santa Maria,  
Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

### RESUMO

As crises epiléticas (CE) do lobo temporal podem ser erradamente diagnosticadas como ataques de pânico (AP). Existe um espectro de sintomas que são transversais a ambas as patologias, entre os quais o medo intenso como manifestação inicial. Reportamos o caso de uma mulher, inicialmente diagnosticada com AP, cuja falta de resposta terapêutica conduziu à suspeita de crises parciais complexas. A investigação complementar revelou a presença de esclerose mesial, cujo tratamento de eleição é a cirurgia da epilepsia. Em alguns doentes com distúrbios de ansiedade do tipo AP atípicos, a possibilidade de se tratar de CE deve ser equacionada.

### ABSTRACT

Temporal lobe seizures can be misdiagnosed as panic attacks. There is a spectrum of symptoms that are transverse to both pathologies, including intense fear as the initial manifestation. We report a case of a young female, initially diagnosed as having panic attack, whose lack of therapeutic response led to the suspicion of complex partial seizures. A further investigation showed a mesial sclerosis, which standard treatment is surgery. In some patients with anxiety disorders like atypical panic attacks, the possibility of epilepsy should be considered.

## INTRODUÇÃO

---

Os ataques de pânico (AP) são uma das patologias mais comuns, incluídas no espectro dos distúrbios de ansiedade. As alterações de pânico ocorrem na população em cerca de 1,3 a 3 % [1]. AP é descrito como um período intenso de medo ou desconforto, em que pelo menos 4 dos seguintes sintomas se desenvolvem de forma abrupta, atingindo um pico máximo em 10 minutos: palpitações, sudorese, tremor, sensação de falta de ar, sensação de choque, dor no peito ou desconforto, náuseas ou desconforto abdominal, tonturas, vertigens, sensação de desmaio, desrealização, despersonalização, medo de perder o controlo, medo de morrer, parestesias, calafrios ou afrontamentos [2]. Muitos destes sintomas têm sido descritos nas crises epiléticas (CE) parciais do lobo temporal, associados a diferentes tipos de etiologias. Por outro lado, os AP podem coexistir com epilepsia, tornando-se uma fonte acrescida de incapacidade. Existem circunstâncias em que as crises parciais podem ser diagnosticadas como distúrbios psiquiátricos, principalmente quando o medo é o principal sintoma do paciente. Vários casos clínicos e pelo menos 3 estudos de casos documentaram CE do lobo temporal associados a sintomas de pânico, previamente diagnosticados como AP [3-6].

O fenómeno que relaciona os AP com CE tem sido alvo de alguns estudos. Na base desta relação parece estar uma hiperexcitabilidade neuronal em regiões cerebrais relacionadas com o pânico/medo, nomeadamente a amígdala e regiões insulares [7].

A amígdala como fonte de pânico é caracterizada por sintomas de medo, associada a sintomatologia autonómica, secundária à atividade epilética ou à reação psicológica ao medo [8,9]. Considerando a amígdala como o núcleo deste processo, outras estruturas – hipocampo, hipotálamo, tálamo e região cinzenta periaqueductal, - se relacionam, contribuindo para esta sintomatologia. A estimulação elétrica das estruturas temporais mediais leva ao experienciar de medo [10].

Apresentamos um caso clínico que demonstra a proximidade diagnóstica entre CE e AP.

## CASO CLÍNICO

---

Mulher de 24 anos, estudante universitária. Como antecedentes pessoais, destacam-se convulsões febris na infância. Parto eutócico, sem complicações no peri ou pós parto. Relativamente à história familiar, de referir síndrome depressivo por parte da mãe, e tio paterno com história de suicídio. Sem antecedente de epilepsia na família.

Aos 22 anos, descreve os primeiros episódios de enorme sensação de medo, acompanhado de palpitações, distúrbio de consciência e movimentos involuntários inespecíficos dos membros superiores. Ocorriam em alturas de maior stress, mas sem relação com o lugar onde se encontrava. Não tinha incontinência de esfíncteres ou mordedura da língua. Em consulta de psiquiatria foi diagnosticado um distúrbio de ansiedade, mais concretamente AP, ficando medicada com alprazolam (0,25 mg, 2xdia), paroxetina (10 mg, 1xdia) e propranolol (10 mg, 2xdia). Concomitantemente, iniciou psicoterapia, tendo sido reencaminhada para o Grupo de Pânico a fim de fazer tratamento de hipnose. Ao longo do tempo, a frequência dos ataques foram aumentando, manifestando-se cerca de, pelo menos, 2 vezes por semana. Com o aumento da sua frequência, a doente passou a conseguir descrever os seus episódios de forma mais pormenorizada. Eles iniciavam-se com uma enorme sensação de medo e palpitações seguindo-se uma "impressão" gástrica, assim como parestesias das mãos e pés. Por fim, a doente apresentava distúrbio da consciência e deixava de saber descrever o que lhe acontecia. Associavam-se movimentos clónicos dos membros superiores e inferiores, incontinência de esfíncteres e desvio cefálico para a esquerda. Após os episódios, a doente ficava desorientada e confusa durante algum tempo. Perante estes novos achados, e a ausência de melhoria com a terapêutica, a doente foi encaminhada para uma consulta de epilepsia.

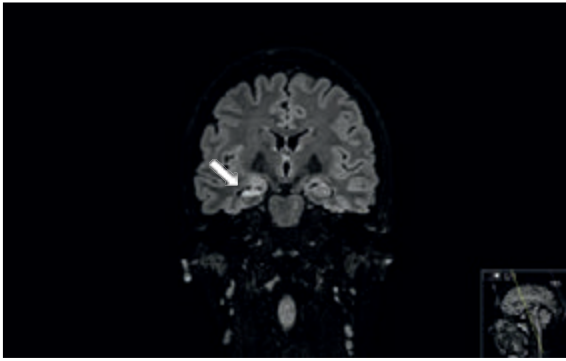


Figura 1: RMN craniana - FLAIR - Diagnóstico de esclerose mesial direita (seta), interessando todos os segmentos da formação hipocâmpica e manifestando-se por atrofia e hiperintensidade, com menor definição da estrutura interna e perda das digitações intra-ventriculares da cabeça do hipocampo.

Foi admitida a possibilidade de se tratar de crises parciais complexas do lobo temporal, muito provavelmente uma síndrome de esclerose mesial, dada a história progressiva de convulsões febris e a semiologia clínica das crises epiléticas. Neste contexto, realizou uma Ressonância magnética (RM) craniana 3 Tesla (com protocolo para epilepsia), que evidenciou alterações compatíveis com esclerose mesial (EM) direita (fig. 1), e um eletroencefalograma (EEG) com prova de sono, que mostrou atividade lenta fronto-temporal bilateral, de predomínio direito e também atividade epilética fronto-temporal direita (Fig. 2).

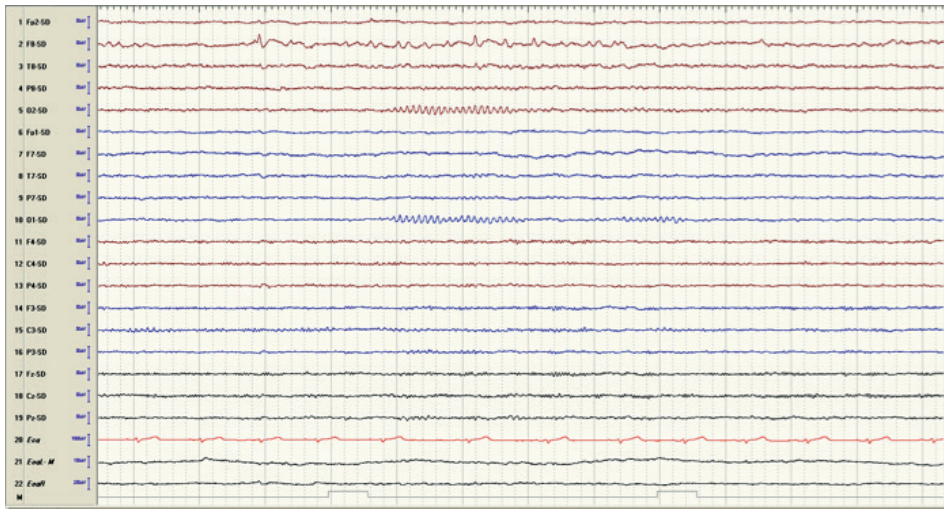


Figura 2: EEG- Atividade lenta fronto- temporal bilateral, com predomínio à direita. Atividade epilética fronto- temporal direita, frequentemente com caráter periódico a 1-2 Hz.

A doente iniciou terapia com levetiracetam (LEV) (1gr/d), inicialmente com boa resposta clínica. Posteriormente, as crises recrudesceram de frequência, e dado que não houve resposta satisfatória ao aumento da dose de LEV para 3gr/d, foi associado um segundo antiepilético, lamotrigina (LTG), numa dose de 150 mg/d.

Atualmente, a doente mantém crises, apesar da terapêutica instituída. Neste contexto, aceitou a sugestão de eventual cirurgia da epilepsia pelo que está em avaliação pré-cirúrgica no Grupo da Cirurgia da Epilepsia do HSM (CHLN) /Centro de Referência de Epilepsias Refratárias.

## DISCUSSÃO

O sentimento de medo pode fazer parte e/ou predominar em certos tipos de CE, sendo frequentemente necessário diferenciá-las dos AP. Ao invés, quando se avalia um doente com esta última patologia é importante reconhecer que as CE podem ser também incluídas nos critérios de distúrbios de pânico e apresentar comorbilidades comuns às perturbações psiquiátricas.



As crises parciais estão incluídas no diagnóstico diferencial dos AP. Existe uma grande proximidade em termos de manifestações e sintomas relativos a estas duas patologias [11]. Os AP apresentam-se, entre outros, com sintomas de desrealização, despersonalização e medo de perder o controlo ou de morrer. As manifestações físicas destes ataques incluem náuseas, parestesias, palpitações, dor no peito e falta de ar. As crises parciais podem também caracterizar-se por medo e sintomas autonómicos, tornando difícil o diagnóstico apenas baseado na história clínica [12].

Alguns aspetos devem ser tidos em conta quando pretendemos distinguir estas duas patologias. Os AP são, geralmente, de longa duração, mantendo a consciência intacta durante estes episódios. No EEG ictal não existe evidência de atividade epilética e, geralmente, a resposta à terapêutica antiepilética é inexistente [13]. Nas crises parciais, pelo contrário, os episódios caracterizam-se pelo aparecimento súbito de medo, ansiedade e/ou sintomatologia autonómica de duração breve (aura epilética), e evoluem para perturbação da consciência (crises parciais complexas). Ocorre, portanto, um episódio transitório constituído por sinais e/ou sintomas, devido a uma atividade neuronal anormalmente aumentada e síncrona. O EEG ictal deve mostrar atividade epilética e existe, em regra, boa resposta à terapêutica antiepilética. É sempre crucial uma história clínica detalhada, procurando a sintomatologia da aura epilética, neste caso o “medo epilético”, e dos automatismos, típicos do envolvimento temporal [14].

As CE com características similares aos AP refletem o envolvimento do lobo temporal como zona epiletogénica. Na verdade, a estimulação elétrica de estruturas temporais mesiais induz sintomas de medo [15]. Existe uma ligação estreita através de redes neuronais entre a amígdala, hipocampo, ínsula, gânglios da base e tálamo, explicando a variedade de sintomas originada a partir desta região.

Na ausência de um diagnóstico clínico ou eletroencefalográfico claro de epilepsia num paciente com sintomas de pânico, o Gold Standard para o diagnóstico definitivo é a monitorização vídeo-EEG, habitualmente com internamento do doente [16,17]. Ele é frequentemente considerado ser, psiquiátricos, verificando-se, portanto, que a linha que separa estas duas patologias pode ser ténue.

No caso clínico descrito, a doente apresentava uma síndrome de EM. Este é um tipo de epilepsia do lobo temporal onde ocorre tipicamente gliose e perda neuronal de determinados setores (caracteristicamente o setor CA1) da camada piramidal do hipocampo. A primeira CE, que tende a ser estereotipada ao longo da história de cada doente, ocorre geralmente no final da infância/adolescência, uns anos depois (intervalo livre) de um insulto inicial que corresponde, no caso da nossa doente e caracteristicamente, convulsões febris na infância [18]. A par de formas que facilmente são controladas com a terapêutica antiepilética, mais raras, outras apresentam-se como epilepsias refratárias [19]. Em qualquer dos casos, o tratamento recomendado atualmente é a cirurgia - amigdaló-hipocampectomia [20]. Daí o facto da doente ter sido recentemente proposta para avaliação pré-cirúrgica.

Em conclusão, o diagnóstico entre epilepsia e AP é desafiante, principalmente porque muitos destes pacientes podem apresentar antecedentes pessoais ou familiares de distúrbios psiquiátricos, associados a episódios paroxísticos com características atípicas, dificultando, pelo menos inicialmente, o diagnóstico de epilepsia [21,22]. Este facto pode levar a uma orientação incorreta do caso, com consequente erro na terapêutica adequada, prolongamento da incapacidade e impacto negativo sobre o doente. Doentes, principalmente jovens, com uma primeira manifestação de AP poderão, numa decisão caso a caso, requerer uma avaliação clínica detalhada, e observação por um neurologista, dada a possibilidade de se tratar de epilepsia.

## Agradecimentos

Os autores agradecem às Dr.<sup>as</sup> Carla Bentes e Ana Rita Peralta (Laboratório de Eletroencefalografia e Sono do CHLN) e ao Dr. Carlos Morgado (Serviço de Imagiologia Neurológica do CHLN) a ajuda prestada com os exames neurofisiológicos e imagiológicos.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder and agoraphobia in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 415-424.
- [2] American Psychiatric Association-DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC, 1994.
- [3] Scalise A, Placidi F, Diomedei M, De Smone R, Gigli GL. Panic disorder or epilepsy? A case report. *J Neurol Sci*. 2006; 246: 173-175.
- [4] Gallinat J, Stotz-Ingenlath G, Lang UE, Hegerl U. Panic attacks, spike-wave activity, and limbic dysfunction. A case report. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36(3):123-126.
- [5] Biraben A, Taussing D, Thomas P. Fear as the main feature of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 186-191.
- [6] Plotnik AN, Carney P, Schweder P, O'Brien TJ, Velakoulis D, Drummond KJ. Seizures initially diagnosed as panic attacks: case series. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43(9): 878-882.
- [7] Kanner AM. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizures disorders? *Lancet Neurol*. 2012; 11(12): 1093-1102.
- [8] Keele NB. The role of serotonin in impulsive and aggressive behaviors associated with epilepsy-like neuronal hyperexcitability in the amygdala. *Epilepsy Behav*. 2005; 7(3):325-335.
- [9] Meletti S, Tassi L, Mai R, Fini N, Tassinari CA, Russo GL. Emotions induced by in-tracerebral electrical stimulation of the temporal lobe. *Epilepsia*. 2006; 47(suppl 5):47-51.
- [10] Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Bouthillier A. Insular cortex epilepsy: an overview. *Can J Neurol Sci*. 2009; 36 (suppl 2); S58-S62.
- [11] Ellund MJ, Swann AC, Clothier J. Patients with panic attacks and abnormal EEG results. *American Journal of Psychiatry* 1987; 144; 4: 508-509.
- [12] Duncan JS, Shorvon SD, Fish DR. *Clinical Epilepsy*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995.
- [13] Mula M, Pini S, Cassano G. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacology* 2007; 27(3): 263-272.
- [14] Sazgar M, Carlen PL, Wennberg R. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2003; 5:93-100.
- [15] Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Andermann F, Horowitz S. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1982; 12(2): 129-144.
- [16] Niedermeyer, E. Lopes da Silva, FH. *Electroencephalography*, Urban and Schwarzenberg, Baltimore, Md, USA, 1987.
- [17] Perry TR, Gummit RJ, Gates JR, Leppik, IE. Routine EEG vs. Intensive monitoring in the evaluation of intractable epilepsy. *Public Health reports*, 98; 4: 384-389, 1983.
- [18] Wieser HG. ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004 Jun; 45(6): 695-714.
- [19] Kwan P, Brodie MJ. Z Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurology*. 2010 Jan; 9(1): 27-9.
- [20] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2; 345(5): 311-8.
- [21] Young GB, Chandarana PC, Blume WT, McLachlan RS, Munoz DG, Girvin JP. Mesial temporal lobe seizures presenting as anxiety disorders. *J Neuro psychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 352-357.
- [22] Lee DO, Helmers SL, Steingard RJ, DeMaso DR. Case study: seizure disorder presenting as panic disorder with agoraphobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1295-1298.
- [23] Plotnik AN, Carney P, Schweder P, O'Brien TJ, Velakoulis D, Drummond KJ. Seizures initially diagnosed as panic attacks: case series. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009 Sep; 43(9): 878-82.

# BOTULISMO – A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO ASSOCIADO AO CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

Botulism – The Importance of Clinical Diagnosis and Epidemiology

---



Isabel Loução de Amorim<sup>1</sup>, Mariana Dias<sup>1</sup>, Pedro Alves<sup>1</sup>,  
Ana Patrícia Antunes<sup>1</sup>, Filipa Falcão<sup>1</sup>, Luísa Albuquerque<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências, Hospital de Santa Maria,  
Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

## RESUMO

O botulismo é uma doença aguda da placa neuromuscular, que pode resultar da ingestão de alimentos contaminados por uma toxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Deve ser considerado perante um doente com um defeito motor rápido, simétrico e descendente, e história epidemiológica alimentar suspeita. As manifestações disautonómicas a acompanhar o defeito motor são habituais e ajudam ao diagnóstico, mas isoladas são raras e de diagnóstico mais difícil. O diagnóstico atempado é essencial para prevenir a progressão da doença, que pode ser grave.

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher que, após consumo de alimento caseiro, desenvolveu um quadro de botulismo localizado ocular com alterações pupilares.

Alerta-se para a persistência de casos de botulismo em Portugal por incumprimento das normas de saúde pública e para a existência de formas muito raras paucissintomáticas como a descrita.

## ABSTRACT

Foodborne botulism is an acute neuroparalytic flaccid illness caused by ingestion of contaminated food by a neurotoxin produced by the bacterium *Clostridium botulinum*. The diagnosis should be considered whenever facing an acute motor deficit, symmetric and descendence, and intake of possibly contaminated food. The dysautonomic manifestations are common and may help, but isolated dysautonomia is rare and more difficult to diagnosis. An early diagnosis is fundamental to prevent disease progression which could be fatal.

The authors report the case of a woman who, after the intake of homemade contaminated food, developed a localized ocular botulism with pupillary abnormalities.

This case alerts both to the occurrence of botulism in Portugal, caused by people's lack of compliance with public health safety regulations, and to the existence of rare paucisymptomatic cases, as the one here described.

## INTRODUÇÃO

---

O botulismo é uma doença causada por toxinas produzidas pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria Gram-positiva, anaeróbia, produtora de esporos. A neurotoxina botulínica é a mais potente exotoxina conhecida, provocando a morte com uma dose entre 0,005 a 0,1 µg [1]. É uma doença neuromuscular flácida, na qual a paralisia do músculo-esquelético resulta de um bloqueio pré-sináptico da libertação de acetilcolina no terminal do nervo motor [2,3,4].

Existem cinco categorias clínicas e epidemiológicas de botulismo, incluindo o botulismo alimentar, infantil, por ferida, de causa indeterminada e o iatrogénico. O botulismo alimentar ocorre após a ingestão de alimentos contaminados, surgindo de forma esporádica ou epidémica. Os esporos das bactérias são resistentes ao calor e podem sobreviver aos processos de conservação realizados em condições não controladas [5]. Foram identificadas sete toxinas, imunologicamente distintas [6,7]. A maior parte dos casos nos seres humanos é provocada pelas toxinas A, B ou E. A toxina do tipo A parece apresentar uma forma clínica mais grave, com maior número de doentes a necessitarem de suporte ventilatório [8,9]. Em Portugal, o serotipo mais frequente é o tipo B [10].

O período de incubação é variável, entre 12 a 36 horas, e a gravidade da doença é tanto maior quanto menor é o período de incubação. Inicialmente observa-se uma fraqueza dos músculos oculares e bulbares, com diplopia, ptose, oftalmoplegia, disartria e disfagia. Posteriormente a paralisia descendente simétrica progride de proximal para distal, com envolvimento dos membros superiores, músculos respiratórios e membros inferiores. É frequente o envolvimento do sistema nervoso autónomo, com manifestações de alterações pupilares, visão turva, xerostomia, hipotensão postural e retenção urinária. Numa fase precoce da doença podem ocorrer sintomas gastrointestinais, nomeadamente vómitos e diarreia [8]. Não existem habitualmente alterações esfíncterianas ou sensitivas [11].

Apresenta-se um caso de botulismo raro, em que as escassas manifestações salientam a importância da avaliação clínica e inquérito epidemiológico.

## CASO CLÍNICO

---

Mulher de 30 anos, veterinária de segurança alimentar, observada por queixas de visão desfocada e ligeira disfagia para sólidos nos dois dias prévios e xerostomia com 24 horas de evolução. Cinco dias antes tinha apresentado vómitos e diarreia autolimitados, sem febre. Na anamnese negava febre ou outras queixas gastrointestinais, esfíncterianas ou sistémicas. Negava ingestão recente ou aplicação tópica de fármacos, drogas ilícitas ou cosméticos e contactos com pesticidas e surfactantes. A doente apresentava parâmetros vitais e exame objetivo geral sem alterações. No exame neurológico, verificava-se midríase bilateral, não reativa à luz ou acomodação e ptose ligeira bilateral. Sem limitação dos movimentos oculares e sem alteração nos restantes pares cranianos. Restante exame neurológico sem alterações. A história epidemiológica detalhada evidenciou ingestão de presunto caseiro pela doente e outras quatro pessoas, na véspera de instalação do quadro gastrointestinal.

Foi colocada a hipótese clínica de botulismo e a doente realizou eletromiografia, que confirmou o defeito de transmissão neuromuscular pré-sináptico. Foi também efetuada pesquisa de toxina botulínica nas fezes, soro e amostra do produto alimentar e realizada terapêutica com soro antitoxina no 1º dia de internamento hospitalar.

Paralelamente, o caso foi reportado às autoridades de saúde, através do preenchimento do formulário da Doença de Declaração Obrigatória (DDO), sendo que os indivíduos com história de consumo do mesmo produto foram devidamente sinalizados, assegurando a sua observação médica. Esta conduziu ao internamento hospitalar de dois deles por se apresentarem sintomáticos.

O resultado laboratorial confirmou, posteriormente, a positividade para toxina botulínica do tipo B em todas as amostras. A doente não apresentou deterioração neurológica e teve alta hospitalar ao 10º dia de internamento, mantendo a xerostomia e midríase bilateral já com fraca resposta à luz e à acomodação. No mês seguinte mantinha ainda xerostomia, sem alterações no exame neurológico. Na avaliação aos 6 meses, a doente encontrava-se totalmente assintomática.

## DISCUSSÃO

---

O caso presente destaca-se pela apresentação isolada oculo-colinérgica do botulismo, rara e de maior desafio diagnóstico [12]. Alterações pupilares isoladas, mais especificamente midríase fixa, estão frequentemente associadas a exposição ambiental e/ou tóxica, nomeadamente a consumo de drogas ou iatrogenia medicamentosa [13], tendo os tóxicos sido excluídos neste caso.

Para o diagnóstico de botulismo foi essencial a integração desta forma de apresentação clínica incomum com o contexto epidemiológico, mais concretamente a história de queixas possíveis de outros familiares e/ou de consumo de alimento potencialmente contaminado. A realização do diagnóstico precoce foi fundamental pela necessidade de vigilância pela possibilidade de evolução do quadro clínico.

Em situações com atingimento do nervo oculomotor, mas sem atingimento pupilar, incluir-se-iam no diagnóstico diferencial Miastenia Gravis, disfunção tiroideia ou Síndrome de Miller-Fisher. Já em quadros com atingimento motor mais extenso, o diagnóstico diferencial envolve, para além dos quadros miasténicos, Síndrome de Guillain-Barré e Síndrome de Miller-Fisher, eventualmente a neuropatia diftérica e a poliomielite (em países sem programas vacinação adequados). O padrão de fraqueza muscular descendente é a marca do botulismo e distingue-o das formas clássicas do Guillain-Barré, que geralmente se apresentam de forma ascendente [14]. Na variante do Guillain-Barré chamada Miller-Fisher, que é caracterizada por oftalmoplegia, arreflexia e ataxia, a manutenção dos reflexos osteotendinosos sugere o diagnóstico alternativo de botulismo. Os estudos eletrofisiológicos permitem determinar o local da lesão e diferenciar entre as duas patologias [15]. Em casos de botulismo não muito grave, o quadro clínico pode mimetizar a Miastenia Gravis, com oftalmoparésia e sinais evidentes de fadigabilidade e uma resposta a agentes anticolinesteráticos endovenosos [16]. Nestes casos é útil fazer a pesquisa de autoimunidade associada à Miastenia Gravis. Outro diagnóstico diferencial mais raro e geralmente subagudo a ter em conta é a síndrome miasténica de Lambert-Eaton. Nesta patologia, a facilitação pós ativação é mais pronunciada do que no botulismo [17].

Para suportar o diagnóstico de botulismo pode ser realizado o eletromiograma, que mostra uma diminuição da amplitude dos potenciais de ação no grupo muscular atingido, o que constitui um achado inespecífico. No entanto, a estimulação repetitiva com frequências moderadas a altas (20-50Hz) pode mostrar um aumento da amplitude dos potenciais musculares compostos, traduzindo um bloqueio neuromuscular do tipo pré-sináptico. A confirmação de botulismo pode ainda ser complementada pelo isolamento da toxina em produtos biológicos do doente, nomeadamente soro, fezes ou suco gástrico e, ainda, no

produto alimentar ingerido, assim como pelo isolamento do microorganismo em culturas dos mesmos produtos [18]. A sensibilidade da pesquisa da toxina botulínica é de aproximadamente 50-60%. Este valor é atingido nos primeiros dois dias após ingestão do alimento, diminuindo a partir daí [19]. A pesquisa de toxina só é positiva em 46% dos casos de doentes com diagnóstico clínico [11].

A imunização passiva e os cuidados de suporte são dois pilares fundamentais da abordagem terapêutica do botulismo alimentar, permitindo a redução da taxa de mortalidade. O único tratamento específico para o botulismo é a administração de antitoxina botulínica, que pode permitir travar a progressão, diminuir o tempo de paralisia e reduzir a probabilidade de ventilação mecânica. Porém, o seu uso é considerado controverso, já que, para além da indicação terapêutica ser apenas nas primeiras 24-48 horas após a ingestão do alimento, enquanto ainda exista toxina que não esteja ligada irreversivelmente aos neuro-recetores, não é isenta de efeitos secundários, nomeadamente reações anafiláticas ou outras reações de hipersensibilidade. Ocorrem efeitos adversos em cerca de 20% dos pacientes [20]. Relativamente à terapêutica de suporte, é essencial vigilância e monitorização da função pulmonar e vigilância do aparecimento de íleus, sendo ambos sinais de progressão e agravamento rápido da doença com indicação para recurso a cuidados intensivos.

O tempo de recuperação do botulismo, em casos graves, pode demorar semanas a meses, uma vez que a recuperação requer a regeneração de novas placas motoras. Apesar da recuperação prolongada, ela é geralmente completa [21]. Sintomas de fadiga generalizada e boca seca podem persistir, mesmo após a força muscular ter sido recuperada. A recuperação da função autonómica pode demorar mais do que a recuperação da transmissão neuromuscular [22]. A mortalidade é de 5-10%, estando associada a falência respiratória ou infeções nosocomiais [15, 23].

Nos últimos anos tem-se assistido em Portugal a um aumento do número de casos de botulismo, não apenas associado ao consumo de alimentos de origem caseira, como também associados a produtos incorretamente processados, o que levanta questões de saúde pública. Trata-se de uma Doença de Declaração Obrigatória desde 1999. Até ao ano de 2014 foram registados 100 casos [24]. De entre os produtos alimentares que mais se associam ao botulismo, destacam-se os enlatados, conservas de fruta, legumes, mel, peixes ou carnes fumadas. Quer estes alimentos tenham origem caseira quer industrial, os processos de conservação com controlo estreito das condições de temperatura, concentração de sal e pH são fundamentais para o correto acondicionamento destes alimentos, prevenindo a contaminação por *Clostridium botulinum*.

Ao contrário do caso apresentado muitos dos casos de botulismo parecem ser subdiagnosticados, sendo que muitos fatores contribuem para esta situação, nomeadamente o tempo de incubação variável, as manifestações clínicas subtis ou a ocorrência de insuficiência respiratória rapidamente progressiva, que dificultam um diagnóstico correto e atempado [25]. Em conclusão, o botulismo alimentar apesar de raro é potencialmente fatal, pelo que o diagnóstico precoce, mesmo de formas paucissintomáticas e/ou iniciais, é vital para evitar a progressão. É igualmente essencial a notificação rápida às autoridades de saúde para a identificação dos veículos alimentares e o controlo imediato de qualquer fonte alimentar de botulismo.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Lamanna C: The most poisonous poison. *Science* 1959;130: 763-772.
- [2] Cherington M, Smith RH, Montecucco C: Microbial toxins. In: de Wolff FA, Vinken PJ, Bruyn GW eds. *Handbook Clin Neurol*, Vol 21 (65): Intoxications of the Nervous System, Part II. Amsterdam, Elsevier, 1995, pp 209-215, 245-250.
- [3] Simpson LL: Botulinum toxin: a deadly poison sheds its negative image. *Ann Intern Med* 1996;125:616-617.
- [4] Cherington M. Clinical spectrum of Botulism. *Muscle Nerve* 1998; 21:701-10.
- [5] Townes JM, Cieslak PR, Hatheway CL et al. : An outbreak of type A botulism associated with a commercial cheese sauce. *Ann Intern Med* 1996; 125:558-563.
- [6] Burningham MD, Walter FG, Mechem C, Haber J, Ekins BR: Wound botulism. *Ann Emerg Med* 1994;24:1184-1187.
- [7] Schantz EJ, Johnson EA: Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997;40:317-327.
- [8] Hughes JM: Botulism. In Scheid WM, Whitley RJ, Durack DT eds. *Infections of the Central Nervous System*. New York, Raven Press, 1991, pp 150-153.
- [9] Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM et al.: Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States, 1975-1988. *J Infect Dis* 1992;166:1281-1286.
- [10] Lecour H, Ramos H, Almeida B, Barbosa R: Food-borne Botulism - a review of 13 outbreaks. *Arch Intern Med* 1988; 148:578-580.
- [11] Shapiro R, Hatheway C, Swerdlow D. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1998; 129:221-8
- [12] Monaco S, Freddi N, Francavilla E, et al.: Transient tonic pupils in botulism type B. *J Neurol Sci*. 1998;156(1):96-8.
- [13] Clark RF, Williams SR, Nordt SP, Pearigen PD, Deutsch R.: Resource-use analysis of a medical toxicology consultation service. *Ann Emerg Med*. 1998 Jun;31(6):705-9.
- [14] Pascuzzi RM, Fleck JD. Acute peripheral neuropathy in adults: Guillain-Barre syndrome and related disorders. *Neurol Clin* 1997; 15: 529-47.
- [15] Cherington M, Smith RH, Montecucco C: Microbial toxins. In: de Wolff FA, Vinken PJ, Bruyn GW eds. *Handbook Clin Neurol*, Vol 21 (65): Intoxications of the Nervous System, Part II. Amsterdam, Elsevier, 1995, pp 209-215, 245-250.
- [16] Edell TA, Sullivan CP, Osborn KM, Gambin JP, Brenman RD: Wound botulism associated with a positive tensilon test. *West J Med* 1983;139:218-219.
- [17] Lennon VA: Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1997;48 (suppl 5):S23-S27.
- [18] Dowell VR, McCroskey LM, Hatheway CL, Lombard GL, Hughes JM, Merson MH: Coproexamination for botulinum toxin and *Clostridium botulinum*. *JAMA* 1977;238:1829-1832.
- [19] Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM et al: Clinical and laboratory comparison of botulism from toxins types A, B and E in the United States, 1975-1988. *J Infect Dis* 1992;166: 1281-6
- [20] Hibbs RG, Weber JT, Corwin A, et al.: Experience with the use of an investigational F(ab8)2 heptavalent botulism immunoglobulin of equine origin during an outbreak of type E botulism in Egypt. *Clin Infect Dis* 1996;23:337-340.
- [21] Gutmann L, Bodensteiner J, Gutierrez A: Electrodiagnosis of botulism [letter]. *J Pediatr* 1992;121:835.
- [22] Vita G, Girlanda P, Puglisi RM, Marabello L, Messina C :Cardiovascular-reflex testing and single-fiber electromyography in botulism. *Arch Neurol* 1987;44:202-206.
- [23] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Botulism in the United States, 1899-1996, handbook for epidemiologists, clinicians and laboratory workers. Atlanta, GA: CDC; 1998: 42.
- [24] Direção - Geral da Saúde. Vigilância epidemiológica. Doenças de Declaração Obrigatória. Acessível em: <http://www.dgs.pt>.
- [25] Neto C, Silva A, Cardoso L, Silva Sandra, Barreira JL. Botulismo: um receio latente. *Nascer e Crescer* 2009; vol XVIII, nº1: 26-28.

# CICLODESTRUIÇÃO POR ULTRASSONS – UM NOVO PASSO NO TRATAMENTO DO GLAUCOMA

## Ultrassound Ciliary Plasty – A New Step on The Treatment of Glaucoma



Nuno Pinto Ferreira, David Sousa, Carlos Marques Neves,  
Manuel Monteiro-Grillo, Luis Abegão Pinto

Oftalmologia, Hospital Santa Maria

### RESUMO

O glaucoma representa atualmente a principal causa de cegueira irreversível em todo o mundo, sendo que o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) representa a sua principal forma de apresentação. [1] O controlo desta doença consiste na redução da pressão intraocular (PIO), sendo que até a data o podíamos fazer com colírios ou cirurgicamente. Relatamos um caso clínico com o qual pretendemos destacar um novo método terapêutico que poderá revolucionar num futuro próximo o paradigma da abordagem desta doença.

Trata-se do caso de um doente seguido por GPAA, com hipertensão ocular não controlada do olho esquerdo apesar da terapia médica e, assim, com indicação cirúrgica. A colaboração do nosso departamento num ensaio clínico multicêntrico permitiu realizar um procedimento inovador não invasivo que usa a aplicação seletiva de ultrassons de alta frequência no corpo ciliar de modo a diminuir a produção de humor aquoso. O procedimento verificou-se eficaz e seguro com redução da PIO.

### ABSTRACT

Glaucoma remains today the major cause of irreversible blindness globally where primary open-angle glaucoma (POAG) represents its main type. [1] The control of this disease can be made by reducing the intraocular pressure (IOP). POAG can be managed by long-term use of eye drops or surgery. We report a clinical case that shows a new non invasive treatment that might change the approach paradigm of this disease on a near future.

Case report of a patient followed due to a bilateral open angle glaucoma. With a non controlled ocular hypertension on the left eye under maximal medical therapy, the patient had criteria for surgery. The patient was enrolled on a multicentric clinical trial involving an innovative procedure that uses selective high frequency ultrasound application over the ciliary body with the goal of reducing the aqueous humour production. The procedure revealed safety and efficacy on reducing IOP.



## INTRODUÇÃO

O glaucoma caracteriza-se por uma neuropatia ótica caracteristicamente associada a um aumento da escavação do nervo ótico e defeito funcional irreversível. Havendo causas primárias e secundárias para esta doença, é conhecido que a pressão intraocular é um dos principais fatores de risco para o seu desenvolvimento. O racional terapêutico de um doente com glaucoma passa por reduzir a pressão intraocular através de 2 mecanismos: 1) redução da produção de humor aquoso, que pode ser feito farmacologicamente ou por via cirúrgica com destruição do corpo ciliar; 2) aumento da drenagem do humor aquoso, quer medicamente, com recurso a laser ou com uma cirurgia fistulizante. A destruição parcial do corpo ciliar é um método não invasivo na medida em que não há uma incisão feita sobre o globo, utilizando laser, ultrassons ou crioterapia para destruição de segmentos do corpo ciliar e que tem sido realizada com resultados variáveis em termos de eficácia, tolerância e lesão de tecidos adjacentes [2,3,4] É exposto o caso clínico de um doente seguido no nosso departamento de Oftalmologia submetido a um novo método de ciclodestruição por ultrassons de alta intensidade que poderá vir a alterar o racional terapêutico no tratamento do Glaucoma.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 89 anos, com antecedentes pessoais de cardiopatia isquémica, HTA e dislipidemia medicadas, seguido na nossa consulta por glaucoma de ângulo aberto bilateral desde 2005 complicada de oclusão da veia central da retina do olho esquerdo complicada de glaucoma secundário neovascular há 3 anos medicado com timolol, brimonidina, dorzolamida e bimatoprost tópicos. À observação apresentava defeito pupilar aferente absoluto do olho direito (OD) com amaurose associada; a acuidade visual do olho esquerdo (OE) era de 7/10. A pressão intraocular (PIO) do OD era de 50mmHg sendo que a do OE 25mmHg. O exame do segmento anterior revelou catarata total e rubeosis iridis no OD, e pseudofaquia no OE. A fundoscopia não foi possível no OD e apresentava no OE um disco ótico com uma escavação glaucomatosa de 0.6. Os exames estruturais realizados (tomografia de coerência óptica) seriadamente identificaram um quadro de doença a progredir, pelo que se tornava necessário diminuir a PIO. Dado já estar a fazer terapêutica médica máxima, foi proposto para destruição do corpo ciliar do OE por um novo método de destruição seletiva do corpo ciliar através ultrassons de alta frequência de modo a diminuir a produção de humor aquoso. Este método foi possível dada a colaboração do nosso departamento num ensaio clínico multicêntrico com este novo procedimento de ciclodestruição. O olho esquerdo foi submetido a ciclodestruição sob anestesia local em regime de ambulatorio. (Figura 1 e Figura2) Ao primeiro dia de pós-operatório apresentava um olho calmo com

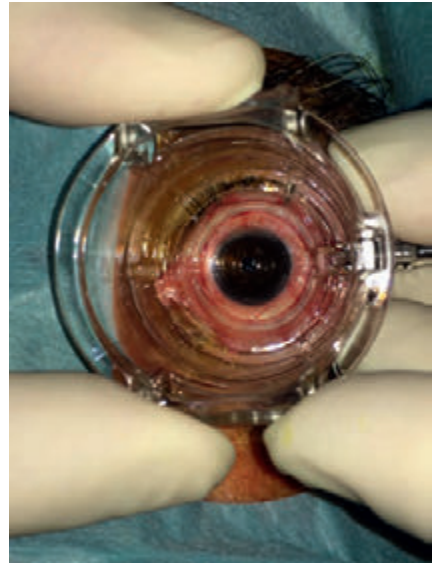


Figura 1. Aplicação do copo sobre o globo ocular pré procedimento.



Figura 2. Aplicação da sonda terapêutica durante o procedimento

8mmHg (Figura 3) e aos oito meses de pós-operatório encontra-se com uma PIO controlada sob terapêutica na ordem dos 13mmHg.

## DISCUSSÃO

Dados da organização mundial de saúde indicam que o número de pessoas com disfunção visual em todo o mundo excede os 160 milhões, sendo que destes 37 milhões estão cegos. [5] Desta avaliação o glaucoma representava a segunda principal causa de cegueira. [6] As últimas décadas do tratamento do glaucoma conheceram avanços terapêuticos e tecnológicos importantes. A última grande revolução terapêutica aconteceu há cerca de 20 anos com o surgimento das prostaglandinas que apresentavam a capacidade de reduzir a pressão intraocular em cerca de 30%. [7,8] A introdução desta medicação tópica foi capaz de reduzir o número de doentes submetidos a cirurgia. Atualmente reservamos a cirurgia para casos de doença avançada ou em progressão, sob terapêutica máxima ou intolerantes à mesma.

A destruição parcial do corpo ciliar por ultrassons de alta frequência é um novo método não invasivo que realiza ciclocoagulação através de um sistema miniaturizado circular de ultrassons que contém 6 transdutores piezoelétricos de alta frequência. [9] Tem como objetivos melhorar a tolerância e a seletividade da ciclodestruição do corpo ciliar. A ciclodestruição anteriormente reservada para casos terminais vem ganhar um novo fôlego através da aplicação de ultrassons, capazes de reduzir a PIO em 30% com as vantagens de ser um procedimento não invasivo e bem tolerado. [9,10] Denis et al. avaliaram a segurança e eficácia da ciclocoagulação por ultrassons na redução da PIO em 36 doentes com glaucoma primário de ângulo aberto refratário a tratamento médico, durante um período de 12 meses e verificaram a existência de uma redução sustentada da pressão intraocular em cerca de 32-36%, sem efeitos adversos graves associados. [11] Melamed e colaboradores avaliaram também a segurança e eficácia da aplicação de ultrassons no corpo ciliar em 20 doentes com glaucoma refratário onde se verificou uma redução da PIO de 38% aos 12 meses. [12] Atualmente o nosso serviço encontra-se em colaboração num ensaio clínico multicêntrico que pretende avaliar a aplicação de ultrassons no corpo ciliar como primeira medida terapêutica no glaucoma primário de ângulo aberto e glaucoma pseudoesfoliativo.

Este primeiro caso de plastia do corpo ciliar por ultrassons no nosso departamento vem ao encontro da evidência encontrada na literatura relativa a este procedimento. Com 8 meses de follow-up, verificámos que é um procedimento seguro, rápido e com redução significativa da pressão intraocular. Com este novo método poderemos estar a presenciar o futuro de um novo racional terapêutico no tratamento desta doença ao introduzir um novo passo entre a terapêutica médica e a cirurgia fistulizante.

Agradecimentos

Dra. Mun Faria, Dra. Paula Sens, Dra. Leonor Almeida



Figura 3. Aspeto clínico do olho após ciclocoagulação por ultrassons. Notar apenas uma discreta hiperémia.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: what's new? *Can J Ophthalmol*. 2012 Jun;47(3):223-6.
- [2] De Roethth, Jr. Cryosurgery for the treatment of glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1965;63:189-204.
- [3] Hamard P, Gayraud JM, Kopel J, Valtot F, Quesnot S, Hamard H. Treatment of refractory glaucomas by transscleral cyclophotocoagulation using semiconductor diode laser. Analysis of 50 patients followed-up over 19 months. *J Fr Ophtalmol*. 1997;20(2):125-33.
- [4] Vernon SA, Koppens JM, Menon GJ, Negi AK. Diode laser cycloablation in adult glaucoma: long-term results of a standard protocol and review of current literature. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006 Jul;34(5):411-20.
- [5] Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel Gopal P. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov; 82( 11 ): 844-851.
- [6] Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov; 82(11): 887-888.
- [7] Lindén C. Therapeutic potential of prostaglandin analogues in glaucoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 Apr;10(4):679-94.
- [8] Lindén C, Alm A. Prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma. *Drugs Aging*. 1999 May;14(5):387-98.
- [9] Aptel F, Denis P, Rouland JF, Renard JP, Bron A. Multicenter clinical trial of high-intensity focused ultrasound treatment in glaucoma patients without previous filtering surgery. *Acta Ophthalmol*. 2015 Nov 7.
- [10] Aptel F, Dupuy C, Rouland JF. Treatment of refractory open-angle glaucoma using ultrasonic circular cyclocoagulation: a prospective case series. *Curr Med Res Opin*. 2014. Aug;30(8):1599-605.
- [11] Denis P, Aptel F, Rouland JF, Nordmann JP, Lachkar Y, Renard JP, Sellem E, Baudouin C, Bron A. Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jan 20;56(2):1089-96.
- [12] Melamed S, Goldenfeld M, Cotlear D, Skaat A, Moroz I. High-intensity focused ultrasound treatment in refractory glaucoma patients: results at 1 year of prospective clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2015 Nov-Dec;25(6):483-9.

# COMA MIXEDEMATOSO: UMA CAUSA RARA DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA

## Myxedema Coma as a Rare Cause of Respiratory Failure



Patrícia Dionísio<sup>1</sup>, Susana Moreira<sup>2</sup>, Elsa Fragoso<sup>3</sup>,  
Carlos Lopes<sup>3</sup>, Pilar Cardim<sup>3</sup>, Cristina Bárbara<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar em Pneumologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

<sup>2</sup>Unidade de Fisiopatologia Respiratória e Unidade de Sono e Ventilação Não-Invasiva, Hospital de Santa Maria

<sup>3</sup>Unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios, Hospital de Santa Maria

<sup>4</sup>Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

### RESUMO

O coma mixedematoso é a manifestação extrema de um hipotireoidismo grave não tratado, com uma mortalidade que pode atingir 50-60%. Os autores apresentam o caso de um homem, 75 anos, admitido no Serviço de Urgência (SU) por dispneia e alteração do estado de consciência. No exame objectivo destacava-se, obesidade, hiporreactividade, anasarca, hipotermia marcada e bradicardia. Gasimetricamente apresentava acidemia respiratória e analiticamente sem aumentos dos parâmetros de infecção. Apesar de iniciar ventilação não-invasiva (VNI), aquecimento externo e optimização terapêutica, houve agravamento do quadro clínico. Nessa altura foi pedida a função tiroideia, que mostrou um hipotireoidismo grave. Admitiu-se quadro de coma mixedematoso, iniciou levotiroxina endovenosa e foi transferido para uma Unidade de Cuidados Intensivos, com posterior resolução lenta do quadro.

É importante considerar o hipotireoidismo quando não existe outro diagnóstico que explique a insuficiência respiratória, muitas vezes atribuída a outras causas como doença pulmonar obstrutiva crónica ou hipoventilação secundária a obesidade

### ABSTRACT

Myxedema coma is the extreme manifestation of serious untreated hypothyroidism, with a mortality rate that can reach 50-60%. The authors present the case of a 75 year-old-man, admitted to the Emergency Department with dyspnea and altered consciousness. On physical examination he presented with obesity, lethargy, generalized pitting edema, bradycardia and hypothermia. Initial arterial blood gases revealed hypercarbic respiratory acidemia and laboratory examination revealed normal infection parameters. Despite non-invasive ventilation, active heating and therapeutic optimization, the patient got worse. At that time it was requested thyroid function which showed severe hypothyroidism. He was admitted with myxedema coma. He was started on intravenous levothyroxine and was transferred to an Intensive Care Unit, with subsequent slow resolution of the clinical state.

It is important to consider hypothyroidism when there is no other plausible explanation to respiratory failure, often attributed to other causes such as chronic obstructive pulmonary disease or hypoventilation obesity syndrome.

## INTRODUÇÃO

---

O coma mixedematoso é a manifestação extrema de um hipotiroidismo grave não tratado, com uma mortalidade que pode atingir 50-60%. [1, 2] É mais frequente no sexo feminino e nas últimas décadas de vida, representando um desafio para os clínicos porque frequentemente os doentes apresentam-se confusos e letárgicos, e não em coma. [2] Ocorre falência multiorgânica, incluindo insuficiência respiratória, que se manifesta por hipoventilação alveolar, podendo ser necessário ventilação mecânica invasiva. [3] A hipoventilação resulta da diminuição da resposta ventilatória à hipóxia e hipercápnia, fraqueza dos músculos respiratórios, em particular do diafragma, e redução do consumo metabólico de oxigénio. [3] Pode igualmente haver síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) por aumento ponderal e infiltração dos músculos do pescoço com obstrução da via aérea superior. O caso apresentado em seguida, espelha bem a complexidade, gravidade e dificuldade terapêutica desta entidade.

## CASO CLÍNICO

---

Doente do sexo masculino, 75 anos de idade, autónomo, com diagnósticos conhecidos de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), fibrilhação auricular crónica sob hipocoagulação, diabetes mellitus tipo 2 não insulino-tratada, dislipidemia, obesidade, hipertensão pulmonar moderada, doença renal crónica sem critérios de hemodiálise e insuficiência venosa dos membros inferiores. Encontrava-se medicado cronicamente com vildagliptina, amiodarona, pravastatina, lisinopril, olmesartan, furosemida, espirolactona, varfarina e diosmina. Levado pelo INEM ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Santa Maria (HSM) por quadro de dispneia no domicílio, onde foi encontrado dispneico e com Glasgow Coma Scale (GCS) de 14, encontrando-se relatado no processo do INEM episódio de perda de consciência durante o transporte para o SU. Desconhecia-se restante informação, visto que o doente não fornecia história e o episódio não foi presenciado por amigos ou familiares. No exame objectivo destacava-se obesidade, hiporreatividade, edema da face, membros inferiores e parede abdominal, hipotermia marcada, má perfusão periférica, tensão arterial de 112/68mmHg, pulso arritmico e bradicárdico, murmúrio vesicular globalmente diminuído, sem ruídos adventícios. Gasimetricamente, em ar ambiente, apresentava acidémia respiratória (pH 7,21, pCO<sub>2</sub> 69mmHg, pO<sub>2</sub> 51,4mmHg, sO<sub>2</sub> 81,9%, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22,4mmol/L). Analiticamente com Hb 12,2g/dL, sem leucocitose, neutrófilos 84,1%, PCR negativa, ureia 113mg/dL, creatinina 2,7mg/dL, normonatremia, ligeira hipercalemia e valor de CK elevado. Na radiografia torácica apresentava cardiomegalia e sinais de estase pulmonar. Electrocardiograficamente com bradifibrilhação auricular.

O doente iniciou VNI e oxigenoterapia, com parâmetros que foram sendo ajustados de acordo com a resposta gasimétrica, perfusão de soro fisiológico aquecido e aquecimento externo com manta térmica de ar quente. No entanto, houve agravamento progressivo da acidémia respiratória, apesar da optimização dos parâmetros ventilatórios e aumento da FiO<sub>2</sub>, assim como não houve aumento da temperatura timpânica. Nesta altura foi pedida a função tiroideia, que mostrou os seguintes valores: TSH 67,0 uU/mL (0,55-4,789) e FT4 0,35 mg/dL (0,80-1,80).

Ainda no SU, o doente manteve a VNI e iniciou terapêutica com levotiroxina endovenosa, hidrocortisona, aminofilina, broncodilatadores e hipocoagulação terapêutica ajustada à função renal. O doente manteve-se normotenso, tendo-se assistido a uma melhoria progressiva das trocas gasosas (IPAP:28; EPAP:7; FR:18; FiO<sub>2</sub> 21%: pH 7,34; PaCO<sub>2</sub> 51,9 mmHg; PaO<sub>2</sub> 53,5 mmHg; SatO<sub>2</sub> 89,0%; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 26,0 mmol/L; Lact 9,0 mg/dL), melhoria significativa do

estado de consciência e normalização da temperatura timpânica, mantendo-se, no entanto, bradicárdico (sob aminofilina) e com sinais de má perfusão periférica. Foi acordada a transferência do doente para a Unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios (UCIR) do HSM. Durante a permanência do doente na UCIR, inicialmente houve novo agravamento do estado clínico e das trocas gasosas (sob VNI), com aparecimento de instabilidade hemodinâmica e necessidade de suporte aminérgico, manutenção de bradibrilhação auricular sob aminofilina e agravamento da função renal com oligúria, que contribuiu para uma acidemia mista na gasimetria. O doente manteve terapêutica com hidrocortisona e furosemida endovenosas em esquema. Nos primeiros dias houve necessidade de administração de levotiroxina endovenosa, com uma dose cumulativa de 850µg (concomitante com levotiroxina oral em doses variáveis).

A partir do quinto dia de internamento, assistiu-se então à melhoria clínica, gasimétrica e analítica progressivas. Foi possível o desmame completo da oxigenoterapia e manter apenas a VNI noturna, por evidência de hipoventilação alveolar noturna. Da investigação complementar destaca-se: ecocardiograma transtorácico em internamento que mostrou hipertrofia ventricular esquerda, com função sistólica preservada mas disfunção diastólica grau II e ainda hipertensão pulmonar moderada; polissonografia noturna que mostrou SAOS grave, com hipoxemia noturna.

Como hipóteses diagnósticas finais, assumiu-se então choque endocrinológico por coma mixedematoso (possivelmente secundário à terapêutica com amiodarona), com possível componente de insuficiência supra-renal concomitante; ICC descompensada (Classe III NYHA), cardiopatia hipertensiva, disfunção diastólica grau II, síndrome de obesidade/hipoventilação + SAOS, hipertensão pulmonar moderada, cor pulmonale crónico e restantes diagnósticos conhecidos do doente.

## DISCUSSÃO

---

A prevalência do coma mixedematoso é desconhecida e o seu diagnóstico depende da suspeição. Os factores precipitantes mais frequentes são intercorrências infecciosas, frio intenso, hemorragia, hipoglicemia, administração de sedativos ou opióides.[4, 5] O quadro clínico mais habitual prende-se com alteração do estado de consciência, que pode ir de sonolência até coma profundo, hipotermia, hipoventilação, hipotensão, bradicardia, hiponatremia, hipoglicemia.[4, 6]

O coma hipotiroideu pode estar associado a insuficiência supra-renal, quer em situações de hipotiroidismo primário, quer secundário, quer pelo grande aumento de metabolização dos glicocorticóides durante a reposição do estado eutiroideu.[4] Por esta razão, é frequente na fase inicial a suplementação com hidrocortisona, tal como foi feita neste doente.

Ocorre falência multiorgânica, incluindo insuficiência respiratória, que se manifesta por hipoventilação alveolar, podendo ser necessário ventilação mecânica invasiva. Na literatura existem poucos casos clínicos ou séries de doentes que se apresentaram com hipoventilação grave e que não tenham sido submetidos a ventilação mecânica invasiva, quer por intubação orotraqueal, quer por traqueostomia.[3, 7-9] Neste caso, apesar de hipoventilação grave, conseguiu-se manter o doente apenas em VNI.

A terapêutica prolongada com amiodarona pode causar hipo ou hipertiroidismo, mas é raro levar a casos extremos de coma mixedematoso.[10] Alguns factores de risco incluem sexo feminino, idade avançada, doença tiroideia auto-imune de base, valores basais elevados de TSH ou dose inicial de amiodarona superior a 200mg/dia.[10] No caso deste doente os

autores consideram que esta terá sido a etiologia mais provável para o quadro de hipotiroidismo grave.

Com este caso, os autores pretendem chamar a atenção para a importância de considerar o hipotiroidismo quando não existe outro diagnóstico que explique a insuficiência respiratória, muitas vezes atribuída a outras causas como doença pulmonar obstrutiva crónica ou hipoventilação secundária a obesidade. É também fundamental não esquecer o hipotiroidismo e a insuficiência supra-renal na avaliação de um doente em hipotermia.

Por fim, é exemplificativo da multipatologia, uma vez que o doente apresentava vários diagnósticos que podiam justificar o quadro inicial, o que demonstra a importância da monitorização contínua da resposta terapêutica e pesquisa activa de outros diagnósticos, quando a resposta não corresponde à evolução esperada.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Oliveira AI, Vinha E, Carvalho-Braga D, Medina JL. Diagnóstico e tratamento do coma mixedematoso Breve revisão e protocolo de actuação. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab.* 2008;2:93-97.
- [2] Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, et al. Myxedema coma: a new look into an old crisis. *J Thyroid Res.* 2011;January:1-7.
- [3] Stinson JM, Cummings CL. Acute respiratory failure and hypothyroidism. *J Natl Med Assoc.* 1980;72:53-54.
- [4] Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid Emergencies. *Med Clin North Am.* 2012;96:385-403.
- [5] Murthy TA, Rangappa P, Jacob IPR, Janakiraman R, Rao K. Myxoedema coma in adults: Experience from a tertiary referral hospital intensive care unit. *Indian J Anaesth.* 2015;59:315-317.
- [6] Wiersinga WM. Myxedema and Coma (Severe Hypothyroidism). In: De Groot LJ, Chrousos G, Dunagan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, eds. *Endotext.* South Darmouth: MD Text.com, Inc.,2000;23-25.
- [7] Fan K, Wang J, Lee Y, Kuo C, Lai C. Seven-Month Weaning Process in Primary Hypothyroidism with Myxedema Coma and Respiratory Failure A Case Report. *J Intern Med Taiwan.* 2005;16:95-99.
- [8] Majid-Moosa A, Schussler JM, Mora A. Myxedema coma with cardiac tamponade and severe cardiomyopathy. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28:509-511.
- [9] Gish DS, Loynd RT, Melnick S, Nazir S. Myxoedema coma: a forgotten presentation of extreme hypothyroidism. *BMJ Case Rep.* Published online: 14 June 2016. doi:10.1136/bcr-2016-216225
- [10] Chakraborty S, Feddersen J, Gums JJ, Toole A. Amiodarone-induced myxedema coma - a case and review of the literature. *Arch Med Sci.* 2014;10:1263-1267.

# CRISES CONVULSIVAS SECUNDÁRIAS A HIPOCALCEMIA GRAVE IATROGÉNICA

## Seizures Caused by Severe Iatrogenic Hypocalcemia



Miguel Ardérius<sup>1</sup>, Catarina Pulido<sup>2</sup>, David Fortes<sup>1</sup>, Leonor Ribeiro<sup>2</sup>,  
Alda Jordão<sup>1</sup>, Glória Nunes da Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Medicina III

<sup>2</sup>Serviço de Oncologia Médica

### RESUMO

Moduladores da reabsorção óssea, sobretudo denosumab e bifosfonatos potentes, podem causar hipocalcemia, devendo fazer-se suplementação e monitorização. A clínica varia, desde assintomática a convulsões, tetania, laringospasmo ou paragem cardíaca, dependendo do grau, velocidade de instalação e cronicidade. Deve sempre investigar-se a etiologia que pode ser multifactorial. A terapêutica depende da gravidade, utilizando-se sais de cálcio intravenosos e/ou orais. Relata-se o caso de uma mulher de 74 anos, autónoma, medicada com ácido zoledrónico por metastização óssea de neoplasia da mama, que desenvolveu crise convulsiva por hipocalcemia grave após suspensão de suplementação com cálcio (por efeitos adversos). À observação destacava-se desidratação ligeira e laceração no bordo esquerdo da língua, sinais de Trousseau e Chvostek ausentes. Analiticamente hipocalcemia grau 3, hipoparatiroidismo e défice de vitamina D. Electrocardiograma em ritmo sinusal com QT prolongado e tomografia computadorizada cranioencefálica sem alterações. Sem recorrência de crises após correcção iónica, tendo alta após reinício da terapêutica oral.

### ABSTRACT

Bone resorption modulators, particularly potent bisphosphonates and denosumab, may cause hypocalcemia, demanding for supplementation and monitoring. Clinical manifestations range from asymptomatic to seizures, tetany, laryngospasm or cardiac arrest, depending on the degree, speed of installation and chronicity. Etiology should always be investigated and may be multifactorial. Treatment depends on the severity, using intravenous and/or oral calcium salts. We report the case of an independent 74-year-old female, treated with zoledronic acid for bone metastasis of breast cancer, who developed seizures secondary to severe hypocalcemia after suspension of supplementation with calcium (for adverse effects). In the observation stood out mild dehydration and laceration on the left edge of the tongue and absent Trousseau and Chvostek signs. Analytically grade 3 hypocalcaemia, hypoparathyroidism and vitamin D deficit. Electrocardiogram was in sinus rhythm with long QT and head computed tomography was unchanged. After ion correction had no further seizures and was discharged after resumption of oral therapy.



## INTRODUÇÃO

---

O cálcio é transportado no sangue ligado a proteínas (45%), aniões (15%) e livremente/ionizado (40%), sendo apenas metabolicamente activo na fracção ionizada. A sua concentração é mantida numa janela estreita (cálcio total 8,5-10,5mg/dL; cálcio ionizado 2,12-2,62mmol/L) [1] e os principais factores que a influenciam são a hormona paratiroideia (PTH), a vitamina D e os iões cálcio e fosfato [2]. O valor do cálcio total deve ser corrigido para a albuminemia [3].

Existem múltiplas causas de hipocalcemia, como défice/resistência de PTH, défice/resistência de vitamina D, metabolismo anormal do magnésio e deposição extravascular de cálcio [4,5].

O tratamento com moduladores da reabsorção óssea pode resultar em hipocalcemia (5-12%), sobretudo quando utilizado denosumab ou altas doses de bifosfonatos potentes, como ácido zoledrónico, e quando há défice subjacente de vitamina D, hipoparatiroidismo ou insuficiência renal. No entanto, hipocalcemia grave (grau 3/4) é rara ( $\leq 1\%$ ) [6,7]. Pacientes medicados com estes fármacos devem ser suplementados com cálcio e vitamina D (excepto se contraindicação), com monitorização pelo menos trimestral. [6]

As manifestações clínicas variam, desde assintomática a convulsões, tetania, laringospasmo ou paragem cardíaca, dependendo do grau, velocidade de instalação e cronicidade [8]. As convulsões podem ser focais ou generalizadas, podendo surgir como único sintoma de hipocalcemia aguda [7].

A abordagem diagnóstica inicia-se com a determinação da calcemia ou cálcio ionizado e sua repetição, seguindo-se investigação etiológica. A história pessoal e o exame objectivo podem fornecer dados relevantes como alterações das paratiroideias (danos cirúrgicos, autoimunes ou radiológicos), doença renal, pancreatite, rabdomiólise ou lise tumoral, e a história familiar pode sugerir causa genética. A nível laboratorial devem realizar-se avaliações séricas de PTH, magnésio, fósforo, creatinina, metabolitos da vitamina D (calcidiol e calcitriol), fosfatase alcalina e amilase e excreção urinária de cálcio e magnésio [4,5].

## CASO CLÍNICO

---

Mulher de 74 anos, autónoma nas actividades de vida diária (Zubrod score 1), com história de neoplasia da mama esquerda. Tratava-se de carcinoma invasivo no special type, moderadamente diferenciado, com receptores hormonais de estrogénio forte e de progesterona moderado, índice proliferativo Ki67 alto e p53 positivo, c-erb-B2 negativo - luminal B, ypT1N1 com metastização óssea - estadio IV da American Joint Committee on Cancer (AJCC), diagnosticado 2 anos antes, submetida a quimioterapia (com resposta parcial) e mastectomia radical com esvaziamento ganglionar axilar. Adicionalmente, antecedentes pessoais de hipotiroidismo e hipoparatiroidismo iatrogénicos pós tireoidectomia total por bócio multinodular tóxico 6 anos antes, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e síndrome depressiva. Estava medicada com letrozol, ácido zoledrónico, carbonato+lactogluconato de cálcio, calcitriol, levotiroxina, metformina, gliclazida, liraglutido, telmisartan, carvedilol, rosuvastatina, ácido acetilsalicílico, trazodona e pregabalina. Foi levada ao Serviço de Urgência (SU) por crise convulsiva tónico-clónica generalizada, com mordedura da língua, sem incontinência de esfínteres. Referia ter suspendido a terapêutica com cálcio duas semanas antes por efeitos adversos gastrointestinais (obstipação, náuseas e vómitos).

Ao exame objectivo apresentava-se vigil, orientada e colaborante, com pele e mucosas coradas e ligeiramente desidratadas, escleróticas anictéricas e pequena laceração no bordo esquerdo da língua sugestiva de mordedura, apirética, eupneica e com boas saturações em ar ambiente, hemodinamicamente estável, sem alterações na auscultação cardíaca ou pulmonar nem na palpação abdominal, com linfedema do membro superior esquerdo, sem edemas dos membros inferiores. Sinais de Trousseau e Chvostek ausentes. Ao exame neurológico apresentava-se vigil, com Glasgow Coma Scale score 15, sem alterações dos pares cranianos, sem nistagmo, com força muscular mantida e simétrica nos quatro membros, sem movimentos involuntários nem dismetrias, sem alterações da sensibilidade e sem sinais meníngeos.

Após observação inicial, teve novo episódio de crise convulsiva tónico-clónica generalizada que cedeu com administração de diazepam. Após curtos minutos de período pós-ictal com confusão e sonolência regressou ao estado basal.

Da avaliação analítica destacavam-se hipocalcemia grau 3 (Cálcio sérico corrigido 6,8 mg/dL;  $\text{Ca}^{2+}$  0,88 mmol/L) e hipocaliémia ( $\text{K}^{+}$  3,2 mmol/L) com fosfatémia e magnesiémias normais ( $\text{PO}_4^{3-}$  3,2 mg/dL;  $\text{Mg}^{2+}$  1,6 mg/dL), hipoparatiroidismo (PTH 10,7 pg/mL), défice de vitamina D (Calcidiol 9,5 ng/mL); elevação dos parâmetros de retenção azotada (Ureia 58 mg/dL; Creatinina 1,7 mg/dL; TFGe 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>); leucocitose ligeira (Leucócitos  $12,51 \times 10^9/\text{L}$ ) com neutrofilia ( $10,98 \times 10^9/\text{L}$ ), sem elevação da proteína C reactiva (0,2 mg/dL); sem alterações das transaminases ou da creatinina fosfocinase. Electrocardiograma em ritmo sinusal, com hemibloqueio anterior esquerdo e prolongamento do intervalo QT. A tomografia computadorizada cranioencefálica não mostrou alterações, nomeadamente lesões focais com efeito de massa, hematomas intra-cranianos ou sinais de hidrocefalia.

Admitiram-se como hipóteses diagnósticas: 1) crises convulsivas secundárias a hipocalcemia multifactorial (tratamento com bifosfonato, hipoparatiroidismo e défice de vitamina D) em doente que suspendeu terapêutica com cálcio; 2) desidratação com lesão renal aguda pré-renal secundária a vômitos; 3) náuseas, vômitos e obstipação como efeitos adversos da suplementação oral com cálcio. Iniciou levetiracetam e correcção da hipocalcemia com gluconato de cálcio intravenoso. Após correcção do distúrbio iónico e reinício de terapêutica com cálcio oral suspendeu levetiracetam. O internamento decorreu sem intercorrências, nomeadamente sem novas crises, tendo alta para o domicílio.

Discussão: Apresentamos este caso por se tratar de uma manifestação pouco comum (crise convulsiva tónico-clónica generalizada isolada) de hipocalcemia, de origem multifactorial mas primordialmente associada ao bifosfonato forte sem concomitante suplementação cálcica, interrompida por efeitos adversos comuns. Esta manifestação clínica é explicada pela rápida instalação de hipocalcemia grave, facilitada pela concomitante disfunção dos mecanismos de compensação, nomeadamente ao nível da paratiroideia e do rim.

A abordagem terapêutica, baseada em consenso de peritos, depende da gravidade dos sintomas. Se cálcio total corrigido  $\leq 7,5 \text{ mg/dL}$ , sintomas graves (tetania ou convulsões) ou intervalo QT prolongado deve utilizar-se gluconato de cálcio intravenoso. Se cálcio total corrigido  $> 7,5 \text{ mg/dL}$  e assintomática ou com sintomas ligeiros (parestesias) pode utilizar-se suplementação oral, passando a intravenosa se ausência de melhoria. Quando há défice de vitamina D ou hipoparatiroidismo, como era o caso, a administração isolada de cálcio tem geralmente efeito transitório, sendo necessária suplementação com vitamina D. [4,3]

A dose inicial de gluconato de cálcio deve ser 1-2g, infundida em 10-20min (mais rapidamente pode induzir disfunção cardíaca), seguida de infusão lenta (50mg/h). A terapêutica oral com cálcio (1-4g id) e calcitriol (0,25-0,5µg bid) deve ser iniciada precocemente. [3]

Este relato serve, portanto, o propósito de ilustrar a importância do conhecimento fisiopatológico e farmacológico necessário à prevenção, diagnóstico correcto e tratamento adequado da hipocalcemia e suas manifestações, que podem ser graves e mesmo fatais. Destaca a hipocalcemia como uma causa de convulsões a ter em conta e releva ainda a importância da abordagem multidisciplinar e holística do doente oncológico por forma a personalizar a terapêutica, otimizar a adesão e minimizar a iatrogenia.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Goltzman D. Etiology of hypocalcemia in adults. Uptodatecom. 2016. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypocalcemia-in-adults>. Accessed April 18, 2016.
- [2] Riccardi D, Brown E. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *AJP: Renal Physiology*. 2009;298(3):F485-F499. doi:10.1152/ajprenal.00608.2009.
- [3] Goltzman D. Treatment of hypocalcemia. Uptodatecom. 2016. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypocalcemia>. Accessed April 18, 2016.
- [4] Cooper M, Gittoes N. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336(7656):1298-1302. doi:10.1136/bmj.39582.589433.be.
- [5] Goltzman D. Diagnostic approach to hypocalcemia. Uptodatecom. 2016. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypocalcemia>. Accessed April 18, 2016.
- [6] Berenson J, Stopeck A. Risks of therapy with bone antiresorptive agents in patients with advanced malignancy. Uptodatecom. 2015. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/risks-of-therapy-with-bone-antiresorptive-agents-in-patients-with-advanced-malignancy>. Accessed April 18, 2016.
- [7] Tohme J, Bilezikian J. Diagnosis and Treatment of Hypocalcemic Emergencies. *The Endocrinologist*. 1996;6(1):10-18. doi:10.1097/00019616-199601000-00003.
- [8] Goltzman D. Clinical manifestations of hypocalcemia. Uptodatecom. 2015. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypocalcemia>. Accessed April 18, 2016.

# DOENÇA GRANULOMATOSA CRÓNICA EM CONTEXTO DE IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

## Chronic Granulomatous Disease in the Context of Common Variable Immunodeficiency

Joana Borges<sup>1</sup>, Susana L. Silva<sup>2</sup>, Sara P. Silva<sup>2</sup>, Ana C. Mendes<sup>3</sup>, Cláudio David<sup>4</sup>, José Gonçalo Marques<sup>1</sup>, Maria João Palhano<sup>5</sup>, Paula Campos<sup>6</sup>, Ana G. De Almeida<sup>4</sup>, Teresa Bandeira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatria, <sup>2</sup>Serviço de Imunoalergologia, <sup>3</sup>Serviço de Pneumologia, <sup>4</sup>Serviço de Cardiologia, <sup>5</sup>Serviço de Patologia Clínica, <sup>6</sup>Serviço de Radiologia Hospital de Santa Maria - CHLN, Centro Académico de Medicina de Lisboa

### RESUMO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multisistémica de etiologia desconhecida, sendo o pulmão o órgão mais afetado. A Imunodeficiência Comum Variável (ICV) é a deficiência de anticorpos sintomática mais frequente, apresentando-se com infeções respiratórias recorrentes. A doença granulomatosa e linfocítica pulmonar (GLILD) é uma complicação da ICV, descrita recentemente, com granulomas pulmonares não-caseosos.

Rapariga referenciada aos 8 anos à consulta de pneumologia pediátrica por infeções respiratórias baixas, adenopatias mediastínicas e áreas de consolidação nodular pulmonares. O aumento da enzima conversora da angiotensina, inversão CD4/CD8 no lavado broncoalveolar, evidência histológica de hiperplasia linfóide e granulomas não-caseosos foram diagnósticos para sarcoidose. Por sinusopatia refractária, panhipoglobulinémia e redução da resposta vacinal foi diagnosticada ICV. Aos 17 anos, apresentou arritmia com RMN cardíaca sugestiva de envolvimento sarcóide.

Trata-se de uma associação rara de ICV e sarcoidose ou a primeira descrição de ICV com GLILD e envolvimento miocárdico, com valor prognóstico.

### ABSTRACT

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown aetiology, with the lung being the most frequently affected organ. Common variable immunodeficiency (CVID) is the most frequent symptomatic antibody deficiency that presents with infections, mainly of respiratory tract. Recently was described Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) as a non-infectious complication of CVID, that runs with noncaseating pulmonary granulomas.

8-year-old girl referred to pediatric pulmonology consultation due to multiple lower respiratory infections, mediastinal lymphadenopathies and areas of nodular consolidation in both lung fields. Increased angiotensin converting enzyme, CD4/CD8 ratio inversion in bronchoalveolar lavage and lung histology evidencing lymphocytic hyperplasia and non-caseating granulomas, were diagnostic for sarcoidosis. Due to refractory sinus disease, panhipoglobulinemia and reduced vaccine response was diagnosed with Common Variable Immunodeficiency (CVID). At 17, presented arrhythmia and cardiac MRI showed possible sarcoid cardiac involvement.

This case describes a rare combination of CVID and sarcoidosis or the first description of CVID with granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) and myocardial involvement, all with prognostic value.

## INTRODUÇÃO

---

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multisistémica de etiologia desconhecida, com prevalência incerta na criança, face ao reduzido número de casos reportados.[1] Ocorre maioritariamente entre os 13 e os 15 anos de idade, sem predomínio de sexo, com predisposição genética sugerida pelos estudos de agregação familiar.[2,3,4] Pode ocorrer de forma assintomática ou ter expressão clínica dependente dos órgãos envolvidos e idade do doente. O pulmão é o órgão mais frequentemente afectado, com linfadenopatias hilares e infiltrados pulmonares, ocorrendo também esplenomegalia, lesões oculares e cutâneas. [3,5]

A Imunodeficiência Comum Variável (ICV) é mais frequente das deficiências de anticorpos sintomáticas, com prevalência estimada de 1:25000 a 1:50000.[6,7] Caracteriza-se por níveis séricos baixos de imunoglobulinas (Ig)G e IgA e/ou IgM e insuficiência de produção de anticorpos específicos em resposta a infecções ou imunizações, em indivíduos de idade superior a 2 anos.[8] Postula-se como uma doença poligénica, com transmissão familiar identificada em 10% dos doentes.[9] Apresenta-se com infecções recorrentes, maioritariamente do trato respiratório (sinusite, otite média, bronquite e pneumonia) mas também do tracto gastrointestinal ou malabsorção.[6,10,11] A terapêutica de substituição com doses altas de IgG determinou uma redução acentuada das infecções, sendo actualmente as complicações não infecciosas as que apresentam maior impacto na morbi-mortalidade.[12] A mortalidade é superior nos doentes com ICV complicada por doença pulmonar crónica ou estrutural, hepatite, linfoma ou doença tracto gastrointestinal. [12]

Em doentes com ICV podem desenvolver-se granulomas não-caseosos, interrogando-se nestes casos o diagnóstico de sarcoidose.[13] Alguns apresentam clínica sarcoide-like, com dispneia e tosse persistente, podendo também ocorrer artralgia, hepatoesplenomegalia e linfadenopatias.[14,15] Sintomas sistémicos, como perda ponderal, fadiga e febre são descritos em ambas as situações.[14] Os granulomas na ICV surgem no pulmão e em múltiplos órgãos, tal como na sarcoidose, contudo, não existe na literatura descrição de envolvimento cardíaco em contexto de ICV, em oposição à sarcoidose.[16]

Em 2004 foi descrita, como complicação da ICV, a doença granulomatosa e linfocítica pulmonar (GLILD), uma doença de etiologia desconhecida que decorre com granulomas pulmonares não-caseosos, com sobreposição com outras doenças granulomatosas, nomeadamente sarcoidose.[17]

A dificuldade de diagnóstico diferencial entre estas entidades tem gerado interesse na comunidade científica, com descrição isolada de casos clínicos ou pequenas séries, incluindo estudos comparativos. O caso que se descreve, com quase 20 anos de evolução, vem adicionar interesse nesta discussão diagnóstica, podendo ter implicações prognósticas.

## CASO CLÍNICO

---

Rapariga de 27 anos, caucasiana, sem antecedentes conhecidos de consanguinidade, imunodeficiência, infecção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), tuberculose, doenças autoimunes ou outras doenças heredofamiliares. Sem contexto epidemiológico para doenças infecciosas, mas documentado contacto com pombos no domicílio, em ambiente urbano, na infância.

Descritas, nos primeiros anos de vida, infecções respiratórias de repetição, com tosse persistente e sibilância, sem necessidade de internamento.

Aos 8 anos de idade, por diagnóstico de pneumonia atípica, cumpriu terapêutica antibiótica, mantendo nas semanas seguintes febre (picos matutinos e vespertinos), sudorese noturna, tosse com expectoração mucopurulenta e perda ponderal de 4% do peso corporal, num período de 2 meses.

A radiografia de tórax (RxT) revelou adenopatias mediastínicas ao longo do espaço paratraqueal direito e múltiplas áreas de consolidação nodular em ambos os campos pulmonares (figura 1), sendo referenciada a consulta de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria (HSM). Ao exame objectivo inicial destacavam-se adenopatias cervicais infracentimétricas e esplenomegalia (6 cm abaixo do rebordo costal). Sem clínica de envolvimento neurológico, cardíaco, gastrointestinal, urinário, osteoarticular ou cutâneo.

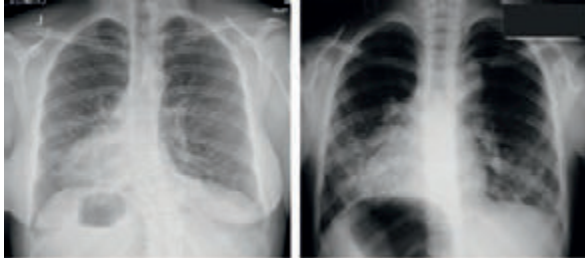


Figura 1. Radiografia de tórax na avaliação inicial, com evidência de múltiplas adenopatias mediastínicas e hilares e infiltrados nodulares parenquimatosos (à esquerda) e após 19 anos de follow up, onde se observam áreas de consolidação nodular dispersas em ambos campos pulmonares (à direita)

Apresentava anemia normocrômica microcítica, leucopenia com linfopenia, trombocitopenia, discreta elevação das provas hepáticas (AST e g-GT), panhipoglobulinemia e elevação da enzima conversora da angiotensina (ECA) (tabela I). Perfil de autoanticorpos não alterado, IgE específica para *Aspergillus fumigatus* e serologias (vírus Epstein-Barr, Citomegalovírus e *Mycoplasma*) negativas.

Fez tomografia torácica (TCTx), evidenciando-se múltiplas adenopatias mediastínicas nos espaços para-traqueal direito e subcarinal, adenopatias hilares e múltiplas lesões micronodulares no parênquima pulmonar (figura 2). A ecografia abdominal superior confirmou esplenomegalia homogênea e hilo esplênico com pequenas massas compatíveis com adenopatias ou baços acessórios.

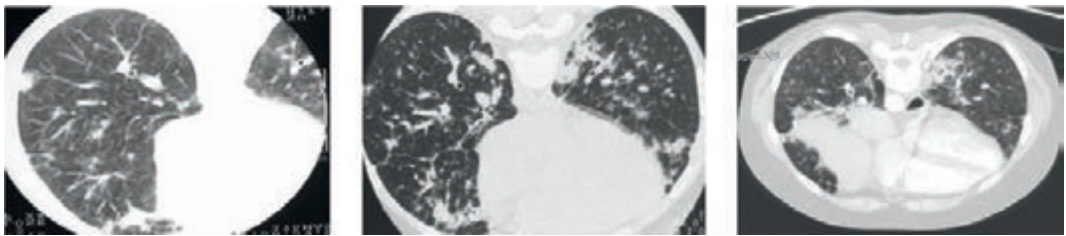


Figure 2. TCTx: no diagnóstico inicial evidenciando padrão micronodular predominantemente no 1/3 inferior de ambos os campos pulmonares e infiltrados nodulares dispersos, sem calcificações (à esquerda); na reavaliação, 10 anos após o diagnóstico, sobreponíveis aos inicialmente descritos e, adicionalmente evidenciando densidades reticulares lineares (ao centro); após 19 anos de follow-up, com opacificações nodulares predominantemente centrolobulares, algumas com broncograma aéreo, sem cavitações e com espessamento dos septos interlobulares e bronquiectasias predominantes nos lobos inferiores (à direita).

Mecânica ventilatória e capacidade de difusão de CO (DLCO) normais.

A broncofibroscopia (BF) evidenciou compressão extrínseca e no lavado broncoalveolar (LBA) a pesquisa de micobactérias e exame bacteriológico foram negativos, mas estudo citotóxico revelou hiperplasia com diminuição de macrófagos e linfocitose com aumento da razão CD4/CD8 (tabela II).

A pesquisa de micobactérias no suco gástrico e teste de Mantoux foram negativos.

Fundoscopia e avaliação cardíaca (ECG e ecocardiograma) sem alterações.

Realizada toracoscopia com biópsia pulmonar do lobo inferior direito documentando hiperplasia linfóide de predomínio peribroncovascular e alveolar, com colapso, fibrose densa e infiltrado inflamatório intersticial, macrófagos nos espaços aéreos e linfáticos e granulomas não caseosos (figura 3).

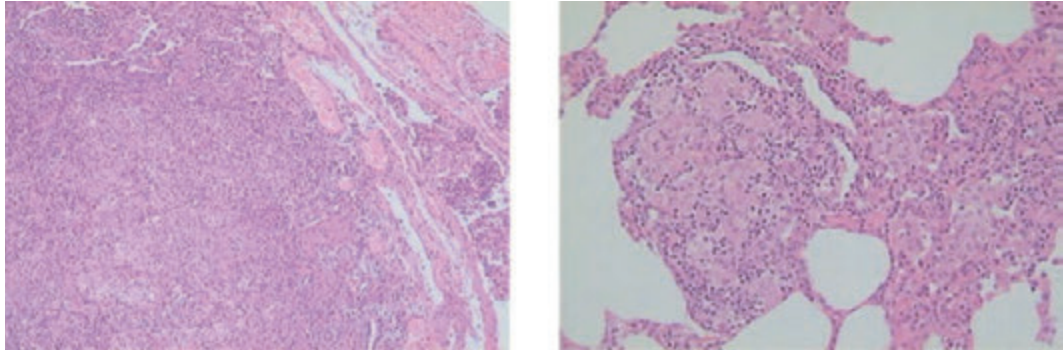


Figura 3. Cortes histológicos de amostras de pulmão obtidas por biópsia transbrônquica (hematoxilina-eosina) com presença de um infiltrado intersticial inflamatório misto, predominantemente mononuclear, com numerosos granulomas não-caseosos e macrófagos nos espaços aéreos e canais linfáticos. Observam-se células gigantes, algumas com calcificações.

Equacionou-se, na altura, o diagnóstico de doença do interstício pulmonar (DIP), com maior probabilidade de sarcoidose, iniciando prednisolona (2 mg/kg/dia), com melhoria progressiva do quadro clínico, remissão das adenopatias cervicais e esplenomegalia e normalização das citopenias. Manteve infecções respiratórias recorrentes com isolamento ocasional, nos exames culturais de secreções brônquicas, de *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* multisensíveis.

Um ano depois, por sinusopatia, persistência de panhipoglobulinémia e diminuição de resposta de anticorpos específicos após vacinação anti-*Haemophilus influenzae* e *Streptococcus*, realizou-se o diagnóstico de Imunodeficiência Comum Variável (ICV). Iniciou terapêutica de substituição mensal com IgG por via endovenosa (400mg/Kg/dose), suspendendo corticoides.

Por agravamento clínico nos meses seguintes, com reaparecimento de esplenomegalia e nova elevação sérica da ECA (159 U/l), reiniciou prednisolona.

Manteve, apesar da terapêutica de substituição com IgG, em média, 3-4 infecções respiratórias altas e/ou baixas/ano, sobretudo bronquite, um episódio de Herpes zoster e dois episódios de celulite periorbitária. Por estabilidade clínica, laboratorial e da função pulmonar e perante efeitos adversos da corticoterapia (fácies cushingóide, HTA, microalbuminúria) suspendeu prednisolona, mantendo a incidência de intercorrências infecciosas sobreponível. Dez anos após o diagnóstico, repetiu TCTx, já sem visualização de adenopatias paratraqueais, hilares ou padrão micronodular. Mantinha contudo esplenomegalia homogénea, com adenopatias adicionalmente também ao nível do tronco celíaco.

Por cansaço, realizou avaliação analítica com perfil lipídico, função tiroideia, doseamentos de cortisol e aldosterona normais, autoanticorpos ANA, anti-dsDNA e anti-histonas negativos, proteinúria e microalbuminúria, creatininúria e calciúria normais.

O estudo electrocardiográfico e Holter revelaram extrasístolia ventricular frequente; no ecocardiograma transtorácico apresentava marcada hipocinésia do septo interventricular basal e médio, e a ressonância magnética nuclear cardíaca (RMNc) revelou alterações compatíveis com atingimento sarcóide do miocárdio, pelo que reiniciou prednisolona (figura 4). Diagnosticada hipertensão arterial sistémica medicada e controlada. Após 4 meses de corticoterapia repetiu Holter que revelou maior estabilidade eléctrica.

A transição para a consulta de Sarcoidose do Serviço de Pneumologia e de Imunodeficiências Primárias do Serviço de Imunoalergologia do HSM efectuou-se aos 18 anos, de forma personalizada, mantendo acompanhamento na consulta de Cardiologia.

Aos 21 anos por novo aumento de cansaço, agravamento imagiológico com TCTx com áreas em vidro despolido, opacidades de limites mal definidos e bronquiectasias, predominantes na metade inferior de ambos os campos pulmonares, associado a diminuição da DLCO, repetiu biópsia transbrônquica que mostrou moderado/intenso infiltrado inflamatório crónico activo. Iniciou metotrexato, na perspectiva de redução dose de corticoterapia necessária ao controlo clínico. Após 4 meses, a repetição do estudo da DLCO, mostrou normalização deste parâmetro.

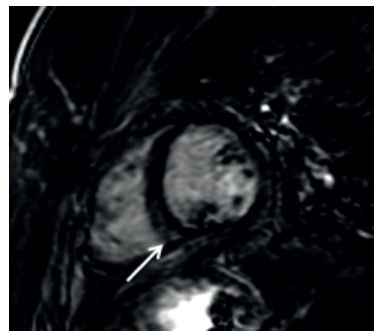


Figura 4. Imagem de ressonância magnética cardíaca obtida pela sequência de realce tardio, no plano de curto-eixo ventricular, revelando lesão miocárdica médio-mural ao nível do septo interventricular inferior (seta), compatível com envolvimento por sarcoidose.

Aos 23 anos por rinosinusite crónica com exacerbações muito frequentes foi submetida a cirurgia de optimização de drenagem sinusal.

Actualmente do ponto de vista clínico a doente mantém-se sem cansaço, apresentando cerca de 3 infecções respiratórias anuais, tratadas em ambulatório. Mantém hepato-esplenomegália e HTA controlada com medicação. Tem alterações do trânsito intestinal associadas ao isolamento recorrente, de *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli* multiresistentes à antibioticoterapia.

O estudo funcional respiratório é normal. Repetiu BF com relação CD4:CD8 no LBA de 0,5 (tabela II). A TCTx mantém alterações compatíveis com processo inflamatório/infeccioso activo, com bronquiectasias no terço inferior de ambos campos pulmonares.

LAVADO BRONCOALVEOLAR	unidades	A	B
Células	cels /mL	<b>101x104</b>	373
Macrófagos	%	<b>45,4</b>	28
Linfócitos	%	<b>46</b>	71
CD3	%	95	89
CD4	%	65	30
CD8	%	30	56
rácio CD4/CD8	-	2,2	0,5
Neutrófilos	%	7	
Eosinófilos	%	1,6	

Tabela 2. Exame citoquímico do Lavado Broncoalveolar: na apresentação inicial (coluna A), e actual, 2016 (coluna B). Resultados alterados são apresentados em bold.



A avaliação imunológica evidencia persistência de linfopenia marcada (sobretudo células T naives, com moderada activação das células T), anemia ferropénica e trombocitopenia imune em remissão e LBA com relação CD4/CD8 0,5 (tabela I).

Sangue	(valores de referência)/unidades	A	B	C
Eritrócitos	(3,8-5,1)x10 <sup>12</sup> /L	4,65	4,96	4,55
Hemoglobina	(12,0-15,3) g/dL	<b>10,6</b>	12,9	<b>11,7</b>
Hematócrito	(36,0-46,0) %	<b>31,8</b>	38,3	35,9
VGM	(80,0-97,0) fL	<b>76,9</b>	<b>77,2</b>	<b>78,8</b>
HGM	(27,0-33,0) pg	26,9	<b>26,0</b>	<b>25,7</b>
Leucócitos	(4,0-11,0)x10 <sup>9</sup> /L	4,6	5,5	6,3
Neutrófilos	(1,9-7,5) %	57,9	84,4	65,3
Eosinófilos	(0,0-0,5) %	3,3	1,3	2,8
Basófilos	(0,0-0,2) %	0,4	0,5	0,4
Linfócitos	(1,0-4,8) %	<b>24</b>	<b>10,0</b>	24,8
Monócitos	(0,1-1,0) %	14,2	3,9	6,7
Plaquetas	(150-450)x10 <sup>9</sup> /L	<b>130</b>	<b>120</b>	154
Creatinina	(<0,35) mg/dL	<b>0,6</b>	<b>0,6</b>	<b>0,67</b>
Ureia	(10-50) mg/dL	46	23	47
AST	(<34) U/L	<b>35</b>		24
ALT	(12-78) U/L	27		23
γ-GT	U/L	<b>29</b>		<b>29</b>
alfa 1 globulina	g/L (%)	1,9 (3,1)	2,2 (3,5)	
alfa 2 globulina	g/L (%)	7,1 (11,5)	7,6 (12,0)	
beta globulina	g/L (%)	6,8 (11,0)	7,4 (11,8)	
gamma globulina	g/L (%)	<b>2,1 (3,4)</b>	<b>1,2 (1,9)</b>	
Imunoglobulina G	mg (%)	<b>196</b>		993
Imunoglobulina A	mg/dL	<b>18</b>		4,1
Imunoglobulina M	mg/dL	<b>27</b>		10
VS	(<20) mm/h	2		4
PCR	(<0,5) mg/dL	-		
ECA	U/L	<b>117</b>	<b>53</b>	29
<b>Populações linfocitárias</b>				
Leucocitos	cels/μL	<b>3580</b>		373
Linfócitos	cels/μL	723		71
CD4	%	50,5		30
CD8	%	28		56
CD19	%	<b>7,6</b>		2

Table 1. Avaliações laboratoriais realizadas no diagnóstico inicial de sarcoidose (coluna A); após 1 ano, aquando do diagnóstico de ICV (coluna B); actualmente, após 19 anos de seguimento (coluna C). Os resultados alterados encontram-se assinalados a bold.

Realizou endoscopia digestiva alta com biópsias gástrica e duodenal sem alterações. Apesar da adesão óptima à terapêutica e da manutenção de valores séricos de IgG normais (993mg/dL),

A doente mantém uma boa adesão ao plano terapêutico que consiste em corticoterapia sistémica (0,12mg/Kg/dia) associada a metotrexato (0,15mg/Kg/semana), corticoterapia tópica brônquica e nasal, terapêutica de substituição com IgG (desde os 18 anos por via subcutânea) totalizando 0,875g/Kg/mês.

Mantém vida normal, sem absentismo ao emprego e viajando frequentemente com amigos.

## DISCUSSÃO

---

Este caso, com quase 20 anos de evolução, ilustra a dificuldade diagnóstica associada à sobreposição da GLILD e sarcoidose, numa doente com ICV.

Esta associação é raríssima, com relatos de casos ou de pequenas séries dispersos na literatura, com grande heterogeneidade clínica, e desconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Uma revisão recente, comparativa, reforça a sobreposição de manifestações clínicas, expressão radiológica e características laboratoriais, incluindo celularidade do LBA, destas entidades.[18]

No caso actual, as manifestações clínicas iniciais, características de sarcoidose na criança acima dos 5 anos, são a expressão de doença multissistémica, semelhante à do adulto, com envolvimento pulmonar, ganglionar linfático, mas com manifestações cutâneas atípicas e sem compromisso ocular.[3,2] Adicionalmente, a anemia, linfopenia, elevação persistente da ECA, a inversão da relação CD4/CD8 no LBA, imagens parenquimatosas micronodulares e adenopatias mediastínicas, bem como biópsia pulmonar com evidência histológica de granulomas não-caseosos sugeriram o diagnóstico inicial de sarcoidose.[2,3,1]

A valorização da panhipoglobulinémia, detectada no decurso de infecções persistentes, e a demonstração de diminuição na produção de anticorpos em resposta a imunizações contra microorganismos capsulados e toxóide do tétano, vieram consubstanciar o diagnóstico de ICV. [19], aumentando a incerteza prognóstica.

A mortalidade é superior nos doentes com ICV complicada por doença pulmonar crónica ou estrutural, hepatite, linfoma ou doença tracto gastrointestinal. [12] O envolvimento pulmonar difuso parenquimatoso (DPPD) está descrito como complicação não infecciosa da ICV. Esta descrição inclui achados radio-patológicos agrupados na GLILD, descrita em cerca de 10-30% dos doentes com ICV, sendo a GLILD a causa mais comum de DPPD na ICV, condicionando a morbi-mortalidade nesta Imunodeficiência. [7,17,20]

Os exames complementares de diagnóstico são fundamentais para a afirmação diagnóstica. A TCTx inicial mostrava múltiplas adenopatias mediastínicas, hilares e múltiplas lesões micronodulares parenquimatosas com distribuição generalizada, a que se adicionaram mais tarde bronquiectasias, de predomínio nos lobos inferiores. Estas lesões distinguem-se das descritas na GLILD onde os nódulos pulmonares são habitualmente de grandes dimensões, mas coincidem na distribuição. Em contraste, na sarcoidose, as lesões micronodulares são sobreponíveis às descritas no presente caso, mas distinguem-se pela distribuição perilinfática e as alterações parenquimatosas mais frequentes nos lobos superiores.

No entanto, há já descrição de sobreposição entre sarcoidose e GLILD com lesões, como as do caso descrito, à excepção da distribuição dispersa das lesões que não está descrita em nenhum caso de sarcoidose.[18] As bronquiectasias são mais comuns na GLILD sobretudo nos lobos inferiores, como apresentado. As anomalias em vidro despolido, áreas de consolidação e linfadenopatias mediastínicas ocorrem em ambas.[17,18]

Na histologia das amostras obtidas por biópsia pulmonar na GLILD descreve-se inflamação peribronquiolar linfocítica e infiltração intersticial crónica, densa e nodular em 100% dos doentes, com granulomas não-caseosos distribuídos aleatoriamente pelo parênquima pulmonar em 15/16 doentes, e fibrose pulmonar em 75% dos casos, achados sobreponíveis à descrição anatomo-patológica da biópsia no presente caso.[19]

Os níveis de ECA não são úteis na distinção entre GLILD e sarcoidose, surgindo elevações em ambas.[15,18] O rácio CD4:CD8 no LBA tende a ser mais baixo na GLILD (média de 1,6 com DP+/- 1,1) do que na sarcoidose (média de 5,3 com DP+/- 4,0), sugerindo esta análise possa ser útil neste diagnóstico diferencial.[18] No presente caso a relação inicial era de 2:1, como na sarcoidose e atualmente 1:2, como descrito na GLILD.

As PFRs evidenciam alterações do tipo restritivo na GLILD, podendo ocorrer um padrão de obstrução.[17,18] Uma diminuição da DLCO é mais comum na GLILD do que na sarcoidose.[18] A manutenção da corticoterapia e associação de metotrexato terão provavelmente contribuído para que a doente mantenha PFRs sem alterações, até à data.

Na avaliação cardíaca inicial não estão descritas alterações que surgem posteriormente em contexto de arritmia. O ecocardiograma revelou alterações da contractibilidade segmentar cardíaca e a RMNc alterações compatíveis com infiltração sarcóide do miocárdio. Na sarcoidose pode ocorrer infiltração do miocárdio predominante no sistema condutor, desencadeando bloqueios cardíacos e taquiarritmias. Pode também surgir cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca progressiva. O envolvimento cardíaco na sarcoidose pode ocorrer em qualquer idade, género ou raça e conferir agravamento do prognóstico relacionado com a doença pulmonar.[16] Os granulomas da ICV têm um tropismo especial para o sistema retículo-endotelial, não sendo o coração um órgão particularmente linfotrópico. Já na sarcoidose, este envolvimento está presente em, pelo menos, 25% dos casos.[23]

Este caso acrescenta aos anteriormente descrito, dado que não existem relatos, até ao presente, de envolvimento do miocárdio na associação ICV/GLILD.

As opções terapêuticas neste caso coincidem com as descritas tanto na GLILD como na sarcoidose, incluindo corticoterapia oral como terapêutica inicial. O efeito inclui a redução dos níveis de IgG na sarcoidose (geralmente normais ou aumentados) e o controlo das lesões pulmonares.[10]

Em conclusão, os mecanismos da doença granulomatosa associada a ICV são controversos, sendo defendido por alguns autores que representa sarcoidose num doente imunocomprometido, enquanto outros afirmam tratar-se de um entidade clínica independente.[22] Ambas são doenças sistémicas com granulomas não-caseosos em múltiplas localizações, compreendendo também sintomas e achados ao exame objetivo similares.[17]

O caso descrito apresenta sobreposição clínica e imagiológica entre sarcoidose e doença granulomatosa em contexto de ICV e ilustra como o avanço do conhecimento e a divulgação de séries de doentes mais alargadas implicam o reequacionar do diagnóstico.

A infiltração do miocárdio sugere, pela primeira vez, a possível coexistência de sarcoidose cardíaca no contexto de IVC ou GLILD com envolvimento cardíaco. Em qualquer dos casos é obrigatória a redefinição terapêutica e prognóstica. [14,17,18,21]

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Shetty AK, Gedalia A. Childhood sarcoidosis: A rare but fascinating disorder. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008;6:16.
- [2] Pattishall, E.N. and Kendig, E.L. J. Sarcoidosis in children. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22:195–203.
- [3] Hoffmann a L, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr*. 2004;93(1):30–36.
- [4] Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. Familial aggregation of sarcoidosis: A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2085–2091.
- [5] Lynch JP, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary Sarcoidosis. 2007;1(212):53–74.
- [6] Cunningham-Rundles C BC. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34–48.
- [7] Prasse, A; Kayser, G; Warnatz K. Common variable immunodeficiency- associated granulomatous and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:503–509.
- [8] Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann allergy, asthma Immunol*. 2005;94(5 Suppl 1):S1–S63.
- [9] Yong PFK, Thaventhiran JED, Grimbacher B. “A Rose is a Rose is a Rose,” but CVID is Not CVID. Common Variable Immune Deficiency (CVID), What do we Know in 2011? Vol 111. 1o ed. Elsevier Inc.; 2011.
- [10] Verbsky JW, Routes JM. Sarcoidosis and Common Variable Immunodeficiency : Similarities and Differences. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;1(212):330–335.
- [11] Aslam, Misbah SA, Talbot K CH. Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency. *Clin Immunol*. 2004;112(1):24–29.
- [12] Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650–1657.
- [13] Wert R Van, McKenna AM, Smith CA, Vadas P, Detsky AS, Mourad O. A missed opportunity. *J Gen Intern Med*. 2013;28(5):728–732.
- [14] Mechanic L, Dikman S C-RC. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med*. 1997;127:613–617.
- [15] Fasano M, Sullivan KE, Sarpong SB, et al.. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1996:251–256.
- [16] Dubrey SW, Bell A, Mittal TK. Sarcoid heart disease. *Postgrad Med J*. 2007;83(984):618–623.
- [17] Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):415–421.
- [18] Bouvry D, Mouthon L, Brillet P-Y, et al. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: a case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):115–122.
- [19] Rao N, MacKinnon AC, Routes JM. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: A spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency - Histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol*. 2015;46(9):1306–1314.
- [20] Park, JH; Levinson A. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol*. 2010;134:97–103.
- [21] Saikia, B.; Gupta S. Common Variable Immunodeficiency. *Indian J Pediatr*. 2016; Apr;83(4):338–44.
- [22] James D. Mimics of sarcoidosis. *Granulomatous hypogammaglobulinemia. Sarcoidosis*. 1992;9:1–2.
- [23] Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J*. 2009;157(1):9–21.
- [24] Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2016 Feb;102(3):184–90.
- [25] Ismail, T.; McSharry, C.; Boyd G. Extrinsic allergic alveolitis. *Respirology*. 2006;11:262–268.

### Agradecimentos:

Ao Dr. Robert Dinwiddie pelo apoio no diagnóstico inicial, incluindo a referência ao Departamento de Histologia (Great Ormond Street Hospital for Children - GOS, Londres, UK). À Dr<sup>a</sup> Carolina Constant e ao Dr. Bernardo Baptista pela apresentação detalhada e escrita compreensiva do caso, aos 10 e 16 anos de evolução respectivamente, de acordo com o estado da arte na altura.

# DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA: UMA EVOLUÇÃO CLÍNICA ATÍPICA

## Pelvic Inflammatory Disease: An Atypical Clinical Evolution



Sara Vargas, Vítor Rodrigues, Ana Rodrigues, Carlos Calhaz-Jorge

Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução  
Centro Hospitalar de Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

### RESUMO

O caso clínico descrito neste artigo é um exemplo do amplo espectro de manifestações, por vezes graves, da doença inflamatória pélvica (DIP). O diagnóstico foi feito numa mulher de 50 anos, sem factores de risco conhecidos e com sinais e sintomas atípicos. A abordagem médico-cirúrgica multidisciplinar foi essencial para o tratamento atempado, evitando um desfecho potencialmente fatal.

### ABSTRACT

The clinical case described in this article is an example of the wide spectrum of manifestations, sometimes severe, of the pelvic inflammatory disease. This diagnosis was made in a 50 year-old woman without known risk factors that had atypical signs and symptoms. The multidisciplinary approach was essential for timely treatment, avoiding a potentially fatal outcome.

## INTRODUÇÃO

---

A DIP resulta da infecção do aparelho genital feminino com potencial envolvimento do útero, trompas e ovários. Tipicamente, é causada por uma infecção ascendente com origem numa disrupção da flora vaginal. A maior parte dos casos (85%) associa-se a uma infecção sexualmente transmissível [1]. Destas, os microorganismos mais frequentemente envolvidos são a *Neisseria gonorrhoea* e a *Chlamydia trachomatis* em mulheres jovens sexualmente activas, o *Mycoplasma genitalium* na pré-menopausa e a *Escherichia coli* e os anaeróbios na pós-menopausa [1]. Os principais factores de risco são idade jovem, vida sexual activa, história de múltiplos parceiros sexuais, antecedentes pessoais de infecções sexualmente transmissíveis e de DIP e manipulação recente do colo do útero [2,3,4]. Clinicamente, pode apresentar um amplo espectro de manifestações. Tipicamente, cursa num quadro febril, agudo com dor nos quadrantes inferiores do abdómen, dor à palpação e mobilização do colo útero e áreas anexas com evidência de infecção ou inflamação genital (leucorreia sugestiva de infecção) [5]. Em 1/3 dos casos existe hemorragia uterina anómala [6]. Quando não é diagnosticada e/ou tratada atempadamente pode evoluir para abscesso pélvico, complexo tubo-ovário, peritonite e sépsis. A presença de abscesso ou peritonite traduz-se num quadro doloroso mais associado a manifestações sistémicas (febre, náuseas, vômitos, mal-estar). O complexo tubo-ovário é definido pela presença de uma massa inflamatória que envolve a trompa, ovário e órgãos adjacentes. O Síndrome de Fitz Hugh Curtis (peri-hepatite) complica 10% dos casos de DIP e resulta da inflamação da cápsula de Glisson e do peritoneu do hipocôndrio direito com envolvimento mínimo do estroma hepático e com ligeira elevação das transaminases hepáticas [7]. O diagnóstico de DIP é clínico (65-90% de sensibilidade) [8]. As alterações analíticas mais comuns são inespecíficas (leucocitose com neutrofilia, elevação da PCR e da velocidade de sedimentação) [9]. A avaliação da gravidade e o diagnóstico implicam um exame objectivo detalhado com observação ginecológica, complementado com avaliação analítica e ecografia ginecológica [5]. Pode ser adequada a realização de tomografia computadorizada abdomino-pélvica (TC-AP) ou de uma laparoscopia/laparotomia exploradora [10]. O tratamento de primeira linha é a antibioterapia, tanto da mulher como do parceiro. O internamento, com instituição de terapêutica endovenosa [5], pode justificar-se perante um quadro grave.

O caso aqui apresentado trata-se de uma situação grave, com uma evolução clínica muito célere, inicialmente sem sinais e sintomas típicos e sem factores de risco conhecidos, que obrigou a uma abordagem médico-cirúrgica multidisciplinar.

## CASO CLÍNICO

---

Mulher de 50 anos, caucasiana, índice de massa corporal de 23 Kg/m<sup>2</sup>, fumadora (15UMA), divorciada e em união de facto com um novo parceiro desde há quatro anos. Menarca aos 12 anos, gesta 2 e para 1 (um parto de termo eutócico e uma gravidez ectópica à direita submetida a salpingostomia por via laparotómica), ciclos menstruais de tipo oligomenorreia, com vigilância ginecológica regular no Centro de Saúde, sem contracepção.

Recorre ao Serviço de Urgência Central (SUC) do Hospital de Santa Maria (HSM) com um quadro de dor lombar à direita com irradiação para o hipogastro e com agravamento progressivo durante dois dias, associado a hematúria e com apirexia mantida. Analiticamente apresentava Hb 13,6 g/dL; leucócitos 19,07x10<sup>9</sup>/L (81,3%N); PCR 9,7mg/dL; AST 35U/L; ALT 99,7U/L; função renal sem alterações; urina II com hematúria, piúria e nitritos. Após observação pela equipa de Medicina Interna (com realização de ecografia renal que não revelou alterações significativas) e de Ginecologia/Obstetria (com exclusão de patologia

do foro ginecológico excepto hidrossalpinge à esquerda com 65x32mm e mioma intramural com 20mm de maior eixo), teve alta com o diagnóstico de infecção do trato urinário medicada empiricamente com Ciprofloxacina 750mg 12/12h e Metamisol Magnésico 575mg em SOS, por via oral.

Foi trazida pelo INEM ao SUC, 48 horas após a primeira observação, por agravamento da sintomatologia anteriormente descrita, com dor abdominal generalizada. À observação apresentava-se muito queixosa, hemodinamicamente estável, apirética, com dor à palpação abdominal superficial e profunda, mais intensa nos quadrantes inferiores e com esboço de defesa e Murphy vesicular negativo. Na observação ginecológica, dificultada pela dor, apresentava leucorreia não sugestiva de infecção e dor muito intensa à palpação e mobilização do colo do útero e áreas anexiais. Foi realizada ecografia ginecológica que revelou uma imagem sugestiva de piossalpinge à esquerda com 70x35mm (Figura 1) e líquido livre na cavidade pélvica em escassa quantidade. Avaliação analítica era sobreponível à realizada anteriormente (leucócitos  $18,78 \times 10^9/L$  (81,3%N); PCR 10,5mg/dL; AST 53U/L; ALT 86,5U/L). Decidiu-se internamento no Serviço de Ginecologia, sob antibioterapia endovenosa com Gentamicina 240mg/dia e Clindamicina 900mg de 8/8horas, com o diagnóstico de DIP.

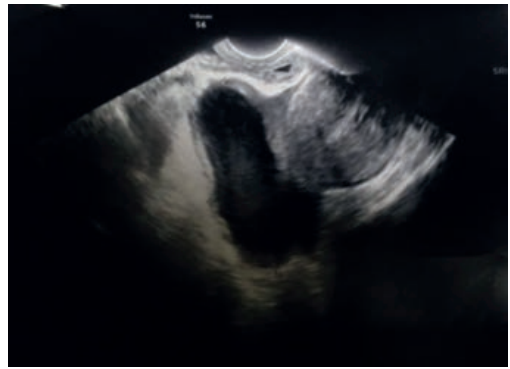


Figura 1. Piossalpinge (ecografia ginecológica)

Oito horas após o internamento, iniciou um quadro de distensão abdominal, vômitos raiados de sangue e agravamento marcado do estado geral pelo que iniciou dieta zero e foi colocada uma sonda naso-gástrica. Realizou ecografia abdominal e radiografia do abdómen em pé (Figura 2) que revelaram ectasia das ansas do intestino delgado com níveis hidro-aéreos. Foi efectuada uma TAC Abdomino-Pélvica urgente que confirmou o diagnóstico de íleus paralítico e peritonite

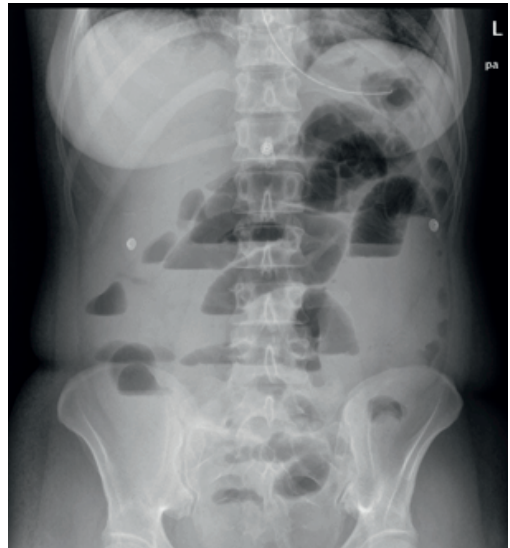


Figura 2. Íleus paralítico (radiografia do abdómen em pé)

pélvica à esquerda. Analiticamente constatou-se agravamento dos parâmetros inflamatórios (Hb 13,6 g/dL; leucócitos  $30,52 \times 10^9/L$  (90,6%N); PCR 23,1mg/dL; AST 48U/L; ALT 84U/L).

Os marcadores imunológicos das infecções sistémicas mais frequentes foram negativos (HIV, AgHBs, HCV, VDRL). Observada pela equipa de Cirurgia Geral que sugeriu atitude expectante, admitindo ponto de partida infeccioso no aparelho ginecológico. Apesar da apirexia mantida, foram colhidas amostras para hemocultura.

Por manter quadro clínico sobreponível, 30 horas após o internamento, o caso foi discutido com a equipa de Infecçiology que sugeriu substituição da antibioterapia instituída por Ceftriaxone 1g/dia com base no diagnóstico de peritonite. No mesmo dia, e dada a manutenção do quadro anteriormente descrito, realizou-se uma laparotomia exploradora. Durante a cirurgia confirmou-se a distensão marcada do intestino delgado e a piossalpinge complicada

de abscesso pélvico à esquerda (Figura 3 e 4) delimitado pelo cólon sigmóide e epíplon. Foi colhido líquido ascítico e pús para exame microbiológico e procedeu-se a salpingectomia esquerda e toilette peritoneal.

Vinte e quatro horas após a cirurgia decidiu-se substituir a antibioterapia instituída por Meropenem 1g de 8/8horas por manter quadro de distensão abdominal e mal-estar geral, com manutenção da elevação dos parâmetros inflamatórios. A urocultura realizada à data da primeira observação revelou infecção a streptococcus anginosus (hemoculturas, líquido ascítico e pús sem isolamento de agente). Progressivamente, apresentou melhoria do estado geral. À data de alta, 13 dias após a cirurgia, apresentava Hb 12 g/dL; leucócitos  $13,45 \times 10^9/L$  (65,5%N); PCR 0,3mg/dL; AST 115U/L; ALT 130U/L. Cumpriu ainda 15 dias de antibioterapia por via oral, com Clindamicina 450mg de 6/6horas, e o parceiro foi medicado empiricamente com Ceftriaxone 125mg intra-muscular em dose única e Doxicilina 100 mg de 12/12horas durante 10 dias, por via oral.

Realizou ecografia ginecológica, um mês após a alta, onde não foram detectadas alterações de relevo. Houve resolução completa do quadro clínico descrito, com normalização dos valores das transaminases dois meses após a alta. Teve alta da consulta externa, encaminhada para o médico assistente e com indicação para manter vigilância ginecológica.

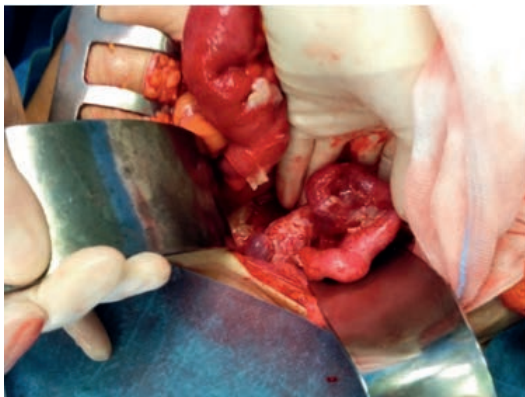


Figura 3. Anexo esquerdo

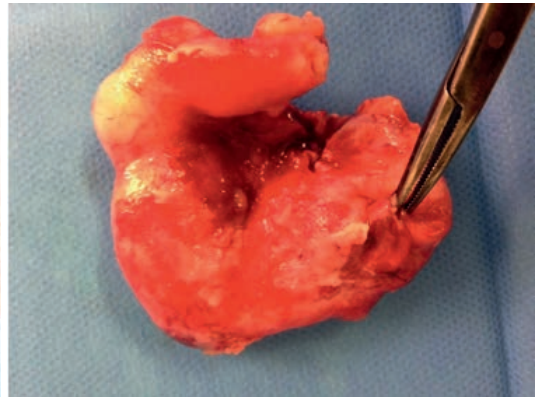


Figura 4. Trompa esquerda perfurada

## DISCUSSÃO

A DIP manifesta-se, tipicamente, como um quadro agudo de resolução fácil mediante instituição antibiótica atempada. O caso descrito apresentou uma evolução clínica atípica. Manifestou-se numa mulher na pré-menopausa sem factores de risco conhecidos. Numa primeira observação, apesar de apresentar irradiação da dor lombar para os quadrantes inferiores do abdómen, não se objectivou dor à palpação nem à mobilização do útero nem leucorreia sugestiva de vulvo-vaginite. A presença de uma hidrossalpinge foi interpretada como um achado ocasional, em provável relação com uma distorção anatómica não recente, sem sinais aparentes de infecção ou inflamação. O agravamento tão marcado e célere do quadro não era espectável. Perante a observação realizada na segunda vinda ao serviço de urgência fez-se o diagnóstico de DIP e instituiu-se a terapêutica habitual, por via endovenosa e em regime de internamento. No primeiro dia de internamento, a deterioração do estado geral com instalação de um quadro aparentemente séptico mas sem febre também não era esperado.



Retrospectivamente, considera-se a hipótese de rotura da trompa com extensão da infecção à cavidade pélvica e abdominal como justificação para o agravamento do quadro clínico. Após exclusão de outras situações patológicas e perante a clínica e os meios de complementares de diagnóstico realizados, admitiu-se também o diagnóstico de Síndrome de Fitz Hugh Curtis como etiologia para a elevação das transaminases hepáticas. A decisão cirúrgica foi essencial no controlo da infecção, bem como na confirmação do diagnóstico. Hipoteticamente, ainda que apenas se tenha isolado um agente patogénico na urocultura, considerou-se o potencial envolvimento de outros microorganismos não isolados, contribuindo para a gravidade e dificuldade na orientação terapêutica.

Incluído num espectro amplo de manifestações, o quadro descrito engloba algumas das complicações prováveis e potencialmente graves da DIP. Manifestações menos típicas da doença podem dificultar o diagnóstico diferencial protelando o diagnóstico correcto e a instituição de terapêutica atempada e adequada.

Neste caso, a abordagem multidisciplinar revelou-se particularmente importante, não só para resolução do quadro mas também na exclusão de outros diagnósticos que se poderiam sobrepor ao diagnóstico de base. Atendendo à etiologia desta situação, é de extrema importância a prevenção da transmissão de infecções sexualmente transmissíveis bem como o seu tratamento precoce, sem esquecer o tratamento simultâneo do parceiro.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 2015; 372:2039
- [2] Stemmer W. Über die ursachen von eileiterentzündungen. *Central fur Gynnak* 1941; 65:1062
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2013. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014. <http://www.cdc.gov/std/stats13/default.htm>
- [4] Weström L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:707
- [5] Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1
- [6] Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, et al. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 2005; 32:400
- [7] Litt IF, Cohen MI. Perihepatitis associated with salpingitis in adolescents. *JAMA* 1978; 240:1253
- [8] Peipert JF, Boardman LA, Sung CJ. Performance of clinical and laparoscopic criteria for the diagnosis of upper genital tract infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997; 5:291
- [9] Eschenbach DA, Buchanan TM, Pollock HM, et al. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1975; 293:166
- [10] Livengood CH 3rd, Hill GB, Addison WA. Pelvic inflammatory disease: findings during inpatient treatment of clinically severe, laparoscopy-documented disease. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:519

# DUPLICAÇÃO OU ECTOPIA TESTICULAR CRUZADA? A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

## Testicular Duplication or Transverse Testicular Ectopia? Regarding a Case Report

Andreia Felizes<sup>1</sup>, Marta Janeiro<sup>2</sup>, Vítor Martins<sup>3</sup>, Miroslava Gonçalves<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna de Cirurgia Pediátrica, <sup>2</sup>Assistente Hospitalar, <sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduado,  
<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduado Sênior

Serviço de Cirurgia Pediátrica do Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Hospital de Santa Maria (Diretora de Serviço – Prof. Dra. Miroslava Gonçalves,  
Diretora de Departamento – Prof. Doutora Maria do Céu Machado)

### RESUMO

Apresentamos um caso clínico de difícil diagnóstico, em que se colocam as hipóteses de ectopia testicular cruzada e duplicação testicular.

Criança do género masculino, com antecedentes de herniorrafia inguinal esquerda ao 1 mês, avaliado no nosso serviço com 7 meses, onde se verificou uma bolsa escrotal vazia à direita e palpação de duas estruturas ovoides à esquerda. O estudo ecográfico pré-operatório corroborou o exame objetivo. Submetido a exploração inguinal bilateral aos 20 meses, identificando-se à direita estruturas vasculares de cordão espermático atrofico (excisado) e à esquerda dois testículos semelhantes, com vascularização independente, mas com deferente comum. Realizou-se orquidopexia com transposição de um dos testículos para a bolsa escrotal contra lateral. O controlo ecográfico pós-operatório revelou crescimento testicular bilateral sem alterações.

Este caso destaca-se pelos achados incharacterísticos que dificultam a classificação da malformação testicular encontrada e alerta para a importância da caracterização anatómica desta anomalia, conduzindo à abordagem terapêutica correta.

### ABSTRACT

We present a case of difficult diagnosis, in which we put the hypothesis of transverse testicular ectopia and testicular duplication.

Male child, previously submitted to a left inguinal herniorrhaphy on the first month of life, evaluated in our hospital with 7 months, when we identified an empty scrotal pouch on the right and two ovoid structures on the left. The pre-op echographic study corroborated the clinical examination. At 20 months a bilateral inguinal exploration was made with identification of atrophic vascular structures of spermatic cord (excised) on the right and two similar testicles, with independent vessels, but a common vas deferens on the left. It was performed a transeptal orchidopexy. The echographic control reveals bilateral testicular growth without any alteration.

This case outstands for its featureless findings which hampers the classification of the identified testicular anomaly and alerts to the value of anomaly anatomic descriptions, leading to a better therapeutic approach.

## INTRODUÇÃO

A descida das gónadas masculinas da cavidade abdominal para o escroto ocorre durante a vida embrionária e é um processo complexo com múltiplos estádios, regulados por mecanismos hormonais.

A presença de mais do que um testículo numa das bolsas escrotais pode ser devido a ectopia testicular cruzada ou duplicação testicular.

A ectopia testicular cruzada é uma anomalia da descida dos testículos muito rara (cerca de 100 casos descritos)<sup>1,2</sup> caracterizada pela existência de dois testículos simétricos na mesma bolsa escrotal, com vascularização e canais deferentes independentes (Figura 1). Foi descrita pela primeira vez por Lenhossek em 1886<sup>3</sup> e a sua origem embriológica ainda é desconhecida. [4]



Figura 1 - Esquema representativo de ectopia testicular transversa

Segundo Gauderer et al, pode classificar-se em: tipo I (40-50%), quando associado unicamente a hérnia inguinal; tipo II (30%), se associado a persistências de estruturas müllerianas rudimentares e tipo III (20%) quando associado a outras anomalias génito-urinárias (não relacionadas com a persistência dos remanescentes müllerianos), nomeadamente hérnia inguinal, hipospadias e pseudohermafroditismo. [2,5]

A idade média de apresentação é aos 4 anos, normalmente associada a hérnia inguinal ipsilateral e o seu diagnóstico é feito maioritariamente durante a exploração cirúrgica. [6] O objetivo do tratamento consiste na fixação do testículo ectópico na bolsa escrotal respetiva e identificação prévia de anomalias do canal deferente, remanescentes müllerianos e malignidade. [7]

Uma outra entidade distinta é a duplicação testicular, igualmente rara (200 casos descritos), caracterizada pela presença de testículos supranumerários, que podem estar localizados no escroto (60-70%), canal inguinal (25%) ou retroperitoneu (9%)<sup>8</sup>. Quando localizado no escroto verificam-se dois ou mais testículos assimétricos na mesma bolsa escrotal, normalmente com vascularização e canais deferentes comuns.

Segundo a classificação de Leung<sup>9</sup> podemos encontrar: tipo A / I - o testículo supranumerário não tem epidídimo, nem canal deferente; tipo B / II - o testículo supranumerário apresenta epidídimo; tipo C / III - o testículo supranumerário apresenta epidídimo e partilha o canal deferente; tipo D / IV (a menos comum) - trata-se de uma duplicação testicular completa, com epidídimos e canais deferentes independentes (Figura 2). Esta classificação está dependente do local em que ocorre a divisão do tubérculo genital, em relação ao ducto mesonéfrico.

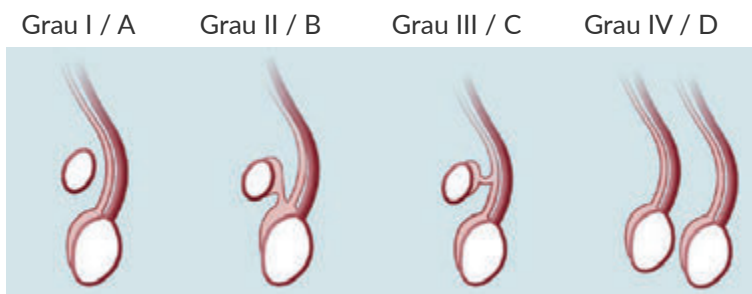


Figura 2 - Esquema representativo de duplicação testicular (classificação de Leung)

A duplicação testicular normalmente é assintomática e a sua abordagem é usualmente conservadora, incluindo o seguimento ecográfico, associado ou não a biópsia ou citologia aspirativa do testículo supranumerário. [10]

Apresentamos o caso clínico de uma criança com uma anomalia embriológica da descida testicular rara, em que se colocam as hipóteses diagnósticas descritas.

## CASO CLÍNICO

Criança do género masculino, com antecedentes pessoais de herniorrafia inguinal esquerda, tratada em outra instituição hospitalar, por hérnia inguinal encarcerada, com 1 mês de idade. Iniciou seguimento em consulta de Cirurgia Pediátrica no nosso hospital aos 7 meses, por suspeita de criptorquia direita e duplicação testicular esquerda.

No exame objetivo salienta-se bolsa escrotal direita vazia, sem estrutura compatível com testículo, palpável no canal inguinal homolateral e na bolsa escrotal esquerda, palpação de duas estruturas ovoides de dimensões semelhantes, compatíveis com testículos. Solicitou-se uma ecografia escrotal com estudo Doppler que revelou na bolsa escrotal esquerda duas formações ovoides, ambas com cerca de 1,5cm de maior eixo, de aparência homogénea, sugestivas de testículos (Figura 3). Na região inguino-escrotal direita identificou-se imagem de testículo com mobilidade, tendo-se perdido a sua definição durante o exame e voltando a ser visualizada de seguida, aspeto compatível com testículo móvel.

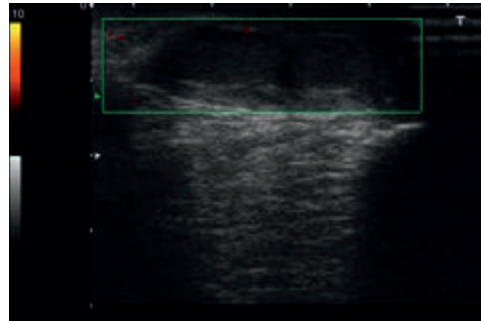


Figura 3 – Imagem de ecografia escrotal com estudo Doppler aos 7 meses (pré-operatória), identificando duas formações ovóides com 1,5cm cada, sugestivas de testículos.

Submetido aos 20 meses, em regime de ambulatório, sob anestesia geral, a exploração inguinal bilateral. Do lado esquerdo identificaram-se dois testículos macroscopicamente semelhantes, individualizados na sua estrutura e vascularização, mas com canal deferente comum, bifurcado na sua extremidade distal (Figura 4). Do lado direito identificaram-se estruturas compatíveis com vasos de cordão espermático atrofícos (sem visualização de canal deferente e sem visualização de testículo), que foram parcialmente excisados e enviados para estudo anátomo-patológico. Procedeu-se à orquidopexia transeptal (técnica de Ombredanne) que consistiu na transposição de um dos testículos, através do rafe, para a bolsa escrotal contra lateral e fixação do mesmo à túnica Dartos (Figura 5).



Figura 4 – Imagem intra-operatória identificando duas estruturas testiculares individualizadas na sua estrutura e vascularização e canal deferente comum, bifurcado.



Figura 5 – Imagem intra-operatória identificando transposição de estrutura testicular interescretal.

O período pós-operatório imediato decorreu sem incidentes, tendo tido alta clinicamente bem.

O resultado do estudo anátomo-patológico revelou tratar-se de fragmento de tecido fibro-adiposo com estruturas vasculares e nervosas.

Do seguimento em consulta salienta-se: testículos palpáveis nas respetivas bolsas escrotais, simétricos e com cordões espermáticos livres. As ecografias escrotais com estudo Doppler aos 2, 12 e 24 meses de pós-operatório, identificaram testículos nas bolsas, com diâmetros bipolares de 12mm (dimensões da última ecografia), de morfologia normal e com sinal Doppler positivo.

Atualmente com 6 anos de idade, mantendo vigilância em consulta de Cirurgia Pediátrica e realização de Eco Doppler escrotal periodicamente.

## DISCUSSÃO

---

As anomalias embriológicas da descida testicular podem ser de vários tipos e estar associadas a outras malformações, quer referidas à patologia do canal inguinal quer a outras anomalias do aparelho urogenital.

A ectopia testicular cruzada associada a vaso deferente comum, considerada uma das hipóteses diagnósticas mais prováveis neste caso, é extremamente rara (10 casos descritos). [2, 11]

Apesar do diagnóstico ser maioritariamente intra-operatório, no caso descrito a hipótese foi colocada com o exame objetivo inicial e corroborada com ecografia escrotal com estudo Doppler. No diagnóstico destas situações a ressonância magnética e a laparoscopia têm aplicabilidade. [12]

Para além da duplicação testicular, na avaliação inicial, outras hipóteses diagnósticas também poderiam ser colocadas, como: espermatocelo, hematoma escrotal organizado pós herniorrafia inguinal, tumor testicular e fusão espleno-gonadal.

O facto dos testículos ectópicos serem mais suscetíveis a trauma, oquido-epidídimite e malignidade [13] (com uma incidência estimada em 4%) [14] e poderem estarem associados a infertilidade [13], constituem indicação para tratamento cirúrgico.

No caso descrito, considerando a hipótese de ectopia testicular cruzada tipo I como a mais provável, tendo em conta a semelhança entre as duas estruturas testiculares, ausência de testículo do lado contra lateral e os antecedentes de hérnia inguinal ipsilateral, optou-se pela abordagem cirúrgica.

As opções cirúrgicas nos casos de ectopia testicular são: orquidopexia transeptal (técnica de Ombredanne); transposição extra-peritoneal do testículo (técnica de Nother) e / ou orquidectomia, com excisão de remanescentes müllerianos. [5]

No caso relatado foi realizada a técnica de Ombredanne, dada a localização do testículo ectópico, o comprimento adequado do cordão espermático respetivo e a ausência de alterações macroscópicas sugestivas de malignidade, possibilitando a transposição do testículo para o hemiescroto contra lateral através do rafe mediano e posterior fixação.

A segunda hipótese diagnóstica mais provável neste caso seria a duplicação testicular.

Na maioria dos casos, a duplicação testicular apresenta-se como um testículo supranumerário na bolsa escrotal esquerda, coexistindo testículo do lado contra lateral. Existem, no entanto, casos descritos, de duplicação testicular com ausência do testículo contra lateral. [15, 16]

A duplicação testicular também se encontra associada a malignidade, numa incidência estimada entre 5,7 e 7% [17], nomeadamente com transformação em tumores de células germinativas, carcinoma embrionário e seminomas. No entanto nestes casos, a abordagem inicial é conservadora, com ecografias seriadas, sendo a abordagem cirúrgica reservada para os casos de criptorquidia, torção ou malignidade. [18]

O follow up estabelecido nos casos de duplicação testicular deve ser mensal nos primeiros 3 meses, semestral nos próximos 2 anos e posteriormente bianual até a adolescência. Este inclui a observação clínica e a ecografia escrotal. Na vida adulta a ecografia escrotal deve ser realizada a cada 2 anos, associada a análise do sémen e a avaliação dos níveis séricos de testosterona e FSH (hormona folículo estimulante). [10]

O caso clínico descrito destaca-se pelos seus achados incaracterísticos que dificultam a classificação da anomalia testicular encontrada, e alerta para as múltiplas anomalias embriológicas testiculares que podem ocorrer e cuja correta caracterização anatómica permitirá optar pela melhor solução terapêutica e de seguimento.

#### Agradecimentos

1. Ao Serviço de Imagiologia Geral do Hospital de Santa Maria, do Centro Hospital Lisboa Norte, nomeadamente ao Dr. José Manuel Falcão Fonseca Santos.
2. Ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Santa Maria, do Centro Hospital Lisboa Norte, nomeadamente à Dra. Lurdes Correia.
3. Ao Designer Bernardo Ferraz, autor dos esquemas apresentados (figuras 1 e 2), da Design Glow.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] ParK Y, Lee G. An unusual presentation of crossed testicular ectopia as an incarcerated inguinal hernia. *World J Mens Health*. 2013; 31: 265-7.
- [2] Akin M, Erginel B, Bilici S et al. Crossed testicular ectopia: Report of six cases. *Afr J Paediatr Surg*. 2014; 11: 269-272.
- [3] Von Lenhossek MN. Ectopia testis transversa. *Anta Anz*. 1886; 1: 376-381.
- [4] Niño P, Jaime F, García SR. Ectopia testicular cruzada unilateral en testículos no palpables: reporte de caso. *Urol. Colomb*. 2009; 18: 77-80.
- [5] Suthar KD, Mewada BN. Crossed testicular ectopia – a review. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2013; 2: 12-15.
- [6] Naouar S, Maazoun K, Sahnoun L. Transverse testicular ectopia: a three case report and review of the literature. *Pediatric Urology*. 2008; 71 (6): 1070-3.
- [7] Moslemi MK, Ebadzadeh MR, Mousawi SA. Transverse testicular ectopia, a case report and review of the literature. *Ger Med Sci*. 2011; 9: Doc 15.
- [8] Bergholz R, Wenke K. Polyorchidism: a meta-analysis. *J Urol*. 2009; 182: 2422-7.
- [9] Leung AK. Polyorchidism. *Am Fam Physician*. 1988; 38: 153-6.
- [10] Tonape T, Singh G, Koushik P, et al. Triorchidism: a rare genitourinary abnormality. *J Surg Tech Case Rep*. 2012; 4 (2): 126-8.
- [11] Naji H, Peristeris A, Stenman J, et al. Transverse testicular ectopia: three additional cases and a review of the literature. *Pediatr Surg Int*. 2012; 28: 703-6.
- [12] Evans K, Desai A. Total laparoscopic correction of transverse testicular ectopia. *J Pediatr Urol*. 2008; 4(3): 245-6.
- [13] Ramareddy RS, Alladi A, Siddapa OS. Ectopic testis in children: Experience with seven cases. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(3):538-41.
- [14] Esteves E, Pinus J, Maranhão RF, et al. Crossed testicular ectopia. *Sao Paulo Med J*. 1995; 113(4): 935-40.
- [15] Leung AK, Wong AL, Kao CP. Duplication of the testis with contralateral anorchism. *South Med J*. 2003; 96(8) : 809-10.
- [16] Kalani BP, Purohit AD. Duplication of the testis. *J Pediatr Surg*. 1972;7(1): 73.
- [17] Parihar D, Kadian YS, Rattan KN. Polyorchidism: a rare finding in inguinal swelling. *APSP J Case Rep*. 2013; 4(2): 28.
- [18] Yalçınkaya S, Sahin C, Sahin AF. Polyorchidism: sonographic and magnetic resonance imaging findings. *Can Urol Assoc J*. 2011;5(5): E84-6.

# ENCEFALITE HERPÉTICA: A IMPORTÂNCIA DA NEUROIMAGEM PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE

## Herpetic Encephalitis: Importance of Neuroimage in Early Diagnosis



Carla Guerreiro<sup>1</sup>, Sofia Reimão<sup>1</sup>, Joana Infante<sup>2</sup>,  
Conceição Quadrado<sup>2</sup>, Jorge Guedes Campos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imagiologia Neurológica

<sup>2</sup>Serviço de Medicina I

Hospital de Santa Maria

Centro Hospitalar de Lisboa Norte

### RESUMO

O vírus Herpes Simplex é a causa mais comum de encefalite viral esporádica, constituindo uma infecção potencialmente letal. O diagnóstico precoce é extremamente importante, pois a terapêutica antiviral instituída em fase inicial da doença pode aumentar dramaticamente a sobrevivência e reduzir a extensão das sequelas neurológicas. Contudo, o quadro clínico é inespecífico, podendo ser difícil o diagnóstico em fases precoces, em que é necessário um elevado grau de suspeição. Reportamos o caso de uma doente de 74 anos com um quadro de mal-estar geral, febre, náuseas e vômitos alimentares, a que se associaram episódios de “síncope” de repetição com cerca de 3 dias de evolução. Durante o internamento, por quadro de alteração do estado de consciência foi colocada hipótese de diagnóstico de AVC, pelo que realizou TC-CE e posteriormente RM-CE com estudo de difusão. Os estudos de imagem revelaram lesão que não correspondia a territórios vasculares, envolvendo a vertente interna do lobo temporal, sem restrição à difusão, sugestiva do diagnóstico de encefalite herpética. Os estudos de imagem, em especial a RM-CE com sequências de difusão, podem desempenhar um papel importante no diagnóstico e avaliação da extensão da doença, sendo importante reconhecer os achados imagiológicos característicos, em particular a diferenciação com lesões vasculares agudas e tumorais.

### ABSTRACT

Herpes simplex virus is the most common cause of sporadic viral encephalitis and a potentially lethal infection. Early diagnosis is extremely important because starting early antiviral therapy can dramatically increase survival and reduce the extent of neurologic sequelae. However, the clinical features are non-specific and make this diagnosis difficult. We report the case of a 74-year-old woman presenting with general malaise, fever, nausea and vomiting, associated with episodes of recurrent “syncope” in the previous 3 days. While in the hospital, her level of consciousness deteriorated and the hypothesis of stroke was considered. Therefore, a brain CT was performed, and later MRI with diffusion study. Imaging studies revealed a lesion that did not match a vascular territory, involving the internal aspect of the temporal lobe, without restricted diffusion, suggestive of herpetic encephalitis. Imaging studies, particularly MRI with diffusion sequences, can play an important role in the diagnosis and evaluation of disease extension. It is important to recognize the characteristic imaging findings, particularly the distinction from acute vascular lesions and tumoral lesions.



## INTRODUÇÃO

---

O vírus Herpes simplex (HSV) é a causa mais frequente de encefalite aguda fatal esporádica. A sua incidência anual é de 1/ 250.000 a 1/500.000 nos países ocidentais [1,2] e mais frequentemente afecta crianças e idosos, não apresentando predilecção de sexo ou sazonalidade. É, contudo, mais comum e apresenta maior extensão em doentes imunocomprometidos [1].

O vírus HSV-1 é o agente etiológico em mais de 90% dos casos, sendo aproximadamente um terço das infecções a HSV do sistema nervoso central (SNC) devidas a infecção primária (normalmente em doentes com menos de 18 anos) e dois terços dos casos o resultado de reactivação de doença latente [3]. A via de acesso do vírus ao SNC é um tema controverso. Classicamente, está descrita a latência do vírus no nervo trigémio e a sua disseminação ao longo das fibras nervosas quando reactivado, mas tem sido também proposto o envolvimento das vias olfactivas. A relação do sistema olfactivo com o sistema límbico e com o lobo temporal, tornam esta uma hipótese plausível, dado o tropismo da encefalite herpética por estas regiões encefálicas [2,3]. O vírus HSV-2 está mais frequentemente associado a infecções neonatais, adquiridas presumivelmente por via transplacentária ou durante o parto [3].

As manifestações clínicas são inespecíficas, traduzindo sinais e sintomas de encefalopatia focal, incluindo cefaleias, défices neurológicos focais, convulsões e alteração do estado de consciência. A febre é o sintoma mais frequente, presente em mais de 90% dos casos [4]. Manifestações e evolução atípicas podem ocorrer, dificultando e atrasando ainda mais o diagnóstico precoce.

O diagnóstico laboratorial é dependente da identificação da infecção por polymerase chain reaction (PCR) do líquido. Em termos imagiológicos, a ressonância magnética crânioencefálica (RM-CE) é a técnica de referência [5].

Reportamos o caso clínico de uma doente com encefalite herpética em que o contributo da neuroimagem, em especial das técnicas de RM-CE foram muito importantes para o diagnóstico. A encefalite herpética associa-se a uma deterioração neurológica rápida e irreversível, sendo o diagnóstico precoce fundamental, uma vez que o factor de prognóstico mais importante é a instituição precoce de terapêutica antiviral. A taxa de mortalidade da doença é de cerca de 70% sem instituição de terapêutica, descendo para 14-20% se for instituído tratamento com acyclovir [1, 2, 3]. A presença de importantes sequelas neurológicas é comum, sendo que apenas 2,5% retornam ao seu estado neurológico prévio. [1, 3].

## CASO CLÍNICO

---

Doente do sexo feminino, caucasiana, de 74 anos, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial e dislipidemia, que iniciou, na semana que antecedeu o internamento, quadro de mal-estar geral, febre, náuseas e vômitos alimentares esporádicos, associando-se episódios de “síncope” de repetição, com pródromos de tonturas e sensação de calor, sem movimentos involuntários ou incontinência de esfíncteres documentada, com recuperação espontânea em cerca de 3 minutos e sem estado pós-crítico. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) da sua área de residência, onde lhe foi diagnosticada uma infecção do tracto urinário e medicada com antibioterapia. Foi trazida no dia seguinte ao SU pela viatura médica de emergência e reanimação (VMER), ventilada e sedada, após alteração do estado de consciência de instalação súbita, sem pródromos, associada a crise convulsiva tónico-clónica generalizada, seguida de traumatismo crânioencefálico.

À chegada ao SU, foi reduzida a sedação, com recuperação do estado de consciência e extubação. À observação, estava hemodinamicamente estável, com pressão arterial de 102/70 mmHg e frequência cardíaca (FC) de 80 bpm. Encontrava-se vigil, mas desorientada, com

Glasgow Coma Scale (GCS) 14. Não apresentava outras alterações relevantes no exame neurológico sumário.

Dos exames complementares realizados, destacava-se discreta leucocitose, com proteína C reactiva (pCr) negativa. A função renal encontrava-se alterada, com creatinina 1,3 mg/dL e ureia 59 mg/dL, e coexistiam alterações hidroelectrolíticas (hiponatrémia de 130 mEq/L, hipocaliémia de 2,8 mEq/L). A Troponina I era negativa. Gasometricamente, destacava-se PaO<sub>2</sub> 64 mmHg em ar ambiente, sem evidência de alterações do equilíbrio ácido-base.

Realizou electrocardiograma (ECG) no SU, que mostrava ritmo sinusal, com FC 80 bpm, inversão da onda T de v2-v6, DI e aVL, infradesnivelamento de ST em v3-v6. Não foi possível avaliação ecocardiográfica completa por ausência de colaboração da doente, verificando-se válvula aórtica com mobilidade mantida e função sistólica conservada, mas não tendo sido possível avaliar a cinética segmentar. Realizou também tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE), que não revelou alterações endocranianas recentes (Figura 1).

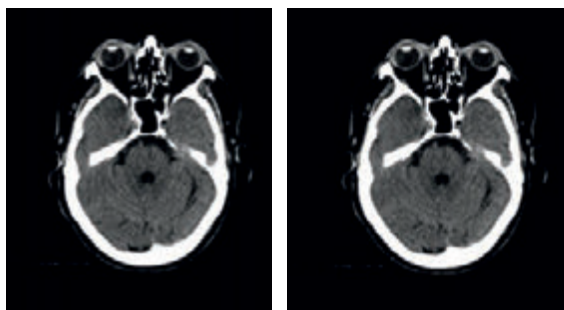


Figura 1. TC-CE à admissão

O quadro foi interpretado como síncope de etiologia a esclarecer, admitindo-se crise tónico-clónica generalizada no contexto de hipoperfusão cerebral prolongada ou pós-concussional, não se excluindo etiologia epiléptica. Admitia-se, como possível causa cardiogénica de síncope, arritmia no contexto de hipocaliémia por perdas gastrointestinais.

Assim, a doente foi admitida em internamento para vigilância e investigação

etiológica. No segundo dia de internamento, verificou-se deterioração do estado de consciência, desvio conjugado do olhar para a esquerda e afasia. Por suspeita de acidente vascular cerebral (AVC), foi realizada reavaliação imagiológica por TC-CE (Figura 2). Esta revelou extensa lesão hipodensa córtico-subcortical envolvendo a região temporal ântero-inferior e têmporo-mesial à direita, a amígdala e o hipocampo homolaterais, identificando-se adicionalmente extensão superior à vertente posterior da ínsula e à vertente póstero-interna do tálamo à direita. A lesão envolvia ainda a região fronto-orbitária interna e lâmina terminalis, condicionando apagamento dos sulcos corticais e moldagem do corno temporal do ventrículo lateral direito. Para melhor esclarecimento, realizou RM-CE (sequências efectuadas: FLAIR/T2\* axial e estudo de difusão), que mostrou hiperintensidade da lesão nas ponderações TR longo, sem evidência de restrição à difusão e não se observando áreas de susceptibilidade magnética na sequência T2\* no seu interior. A ausência de restrição à difusão (traduzindo edema vasogénico) e a topografia das lesões (não correspondendo a um território vascular e envolvendo a região têmporo-mesial) era sugestiva do diagnóstico de encefalite herpética.

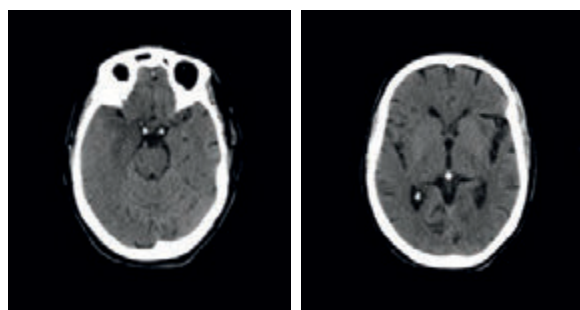


Figura 2. TC-CE no segundo dia de internamento.

Admitido este diagnóstico, foi iniciada terapêutica com acyclovir (750 mg de 8/8 horas, IV.) e a doente foi transferida para o serviço de Infecçiology. No entanto, manteve-se a deterioração do estado neurológico, permanecendo a doente em estado de mal epiléptico, sem recuperação, tendo acabado por falecer. O resultado da pesquisa de HSV-1 por PCR no líquor foi positivo.

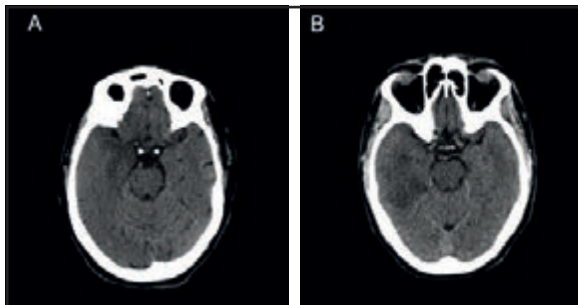
## DISCUSSÃO

O diagnóstico de encefalite herpética é desafiante. Do ponto de vista clínico, as manifestações são inespecíficas, estando descritos vários casos de difícil diagnóstico [8,9], colocando-se principalmente o diagnóstico diferencial com o AVC, devido à presença de sinais neurológicos focais. A doente que reportámos apresentava um quadro de náuseas e vômitos, que ocorrem em cerca de 19% dos casos [7] e febre, que tem uma prevalência de cerca de 90% [4], mas é altamente inespecífica. A presença de convulsões ocorre em apenas cerca de 30% dos casos, de acordo com a literatura [4,7]. A afecção principalmente do hemisfério não dominante também pode contribuir para atraso do diagnóstico, pela menor prevalência de sinais focais. No entanto, destaca-se que a presença de febre e de alterações do estado de consciência deve fazer pensar nesta hipótese diagnóstica, pois ambas ocorrem em mais de 90% dos casos [4].

Actualmente, o método gold standard para o diagnóstico é a técnica de PCR, que é um método de amplificação do DNA viral no líquor e tem uma sensibilidade e especificidade superiores a 93%. Contudo, um único resultado negativo de PCR não exclui o diagnóstico, principalmente numa amostra colhida nas primeiras 72 horas desde o início dos sintomas [1]. Assim, a neuroimagem, em especial a RM-CE com estudos de difusão, assume um papel preponderante, podendo mesmo contribuir para o diagnóstico da doença quando a PCR do líquor é negativa.

No entanto, o diagnóstico imagiológico também apresenta dificuldades. As imagens da TC-CE são inicialmente normais em até 25% dos doentes, surgindo alterações a partir da segunda semana desde o início dos sintomas. Ocasionalmente, identificam-se áreas hipodensas envolvendo os lobos temporais e a ínsula, de forma assimétrica, condicionando efeito de massa, podendo, mais tardiamente, progredir para lesões hemorrágicas. Estes aspectos reflectem a inflamação e edema vasogénico particularmente no lobo temporal e meninges adjacentes, seguidos de necrose hemorrágica e liquefacção em aproximadamente duas semanas [1]. Ao contrário de outras encefalites virais, o HSV raramente envolve os gânglios da base [3].

As áreas de hipodensidade podem facilmente ser confundidas com uma área de enfarte isquémico, que é muito mais prevalente [8]. Se a apresentação for unilateral, como no caso reportado, o diagnóstico diferencial com um AVC isquémico é ainda mais dificultado. Nessa ocasião é importante, além dos dados da história clínica, relembrar os territórios arteriais de vascularização cerebral, sendo que uma importante pista diagnóstica é o facto de uma lesão de encefalite herpética não corresponder a um território de vascularização arterial (Figura 4).



A RM-CE, principalmente quando combinada com estudo de difusão, tem maior sensibilidade que a TC-CE para detecção de alterações precoces [5], permitindo frequentemente detectar envolvimento temporal bilateral assimétrico, que é virtualmente patognomónico da doença [3].

Figura 4. Imagens de TC-CE mostrando a importância da identificação dos territórios arteriais na avaliação das lesões temporais.

(A) Encefalite herpética. Hipodensidade córtico-subcortical temporal ântero-inferior envolvendo a região têmporo-mesial (seta), não correspondendo a um território vascular.

(B) AVC isquémico do território da artéria cerebral média direita. Hipodensidade córtico-subcortical temporal inferior, poupando a região do hipocampo.

Na encefalite herpética a HSV-1, a RM-CE revela, nos primeiros 5 dias de doença, hipersinal nas sequências ponderadas em T2/ fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR). Estas alterações precoces nas imagens T2 ou FLAIR caracteristicamente envolvem a vertente medial e inferior do lobo temporal e estendem-se até à ínsula nas primeiras 48h, como no caso apresentado, sendo consistentes com a presença de edema e inflamação.

Este hipersinal é importante no diagnóstico diferencial, uma vez que em outras meningites, encefalites virais e metastização leptomeníngea, o mais característico é hipointensidade de sinal em T2W/FLAIR, além de apresentarem tropismo para regiões diferentes do SNC [1].

As imagens de difusão, isto é, DWI e mapa ADC, são mais sensíveis que as sequências T2W ou FLAIR para detecção precoce de encefalite. Em fases precoces da doença podem existir áreas de verdadeira restrição à difusão, por edema citotóxico, originando imagem hiperintensa em DWI e hipointensa no mapa ADC, reflectindo dano neuronal irreversível.

Por outro lado, mais frequentemente, pode haver aumento da difusão devido a edema vasogénico, gerando áreas de hipersinal em DWI e nos mapas ADC, traduzindo alterações mais provavelmente reversíveis com a terapêutica [1,3].

As alterações no estudo de difusão contribuem também para o diagnóstico diferencial com o AVC isquémico (Figura 5). Num AVC isquémico precoce, a restrição à difusão com hipersinal em DWI, traduz-se por hipossinal nas imagens do mapa ADC, enquanto na encefalite herpética, a presença de hipersinal nas imagens DWI não é acompanhada por hipossinal no mapa ADC e corresponde a um fenómeno de T2 shine through, traduzindo edema vasogénico [3].

No estudo de RM-CE após administração de contraste paramagnético endovenoso (gadólíneo), estão descritos na encefalite herpética diferentes padrões de realce, nomeadamente giral, leptomeníngeo, difuso ou em anel, em até 50% dos doentes. Numa fase precoce da encefalite, a presença de realce difuso pode ajudar à distinção entre esta patologia e o enfarte isquémico, que, numa fase aguda, não tem caracteristicamente realce anómalo, uma vez que ainda está íntegra a barreira hemato-encefálica [1].

Os estudos de RM-CE têm, ainda, uma maior sensibilidade que os estudos de TC-CE para detecção de alterações hemorrágicas em fase subaguda, pelas características de evolução de sinal definidas pelas fases de degradação de produtos da hemoglobina.

Na encefalite herpética, o envolvimento extratemporal ocorre em até 55% dos doentes, incluindo os lobos frontal, parietal e occipital, o sistema límbico, giros do cíngulo, tronco cerebral e tálamo. Em 15%, está descrito o envolvimento extratemporal isolado [1]. O efeito de massa das lesões de encefalite persiste por algumas semanas. As lesões evoluem, na fase crónica para cavidades sequelares hipodensas na TC-CE, com ectasia passiva dos espaços de líquido adjacentes [2].

Em conclusão, o caso apresentado evidencia a importância da neuroimagiologia, em especial dos estudos de RM-CE, para o diagnóstico de encefalite herpética, nomeadamente quando a suspeita diagnóstica clínica é baixa. Contudo, numa fase precoce, a TC-CE, poderá não revelar alterações. O conhecimento dos territórios arteriais de vascularização arterial cerebral e do tropismo do vírus para o lobo temporal (em especial a região têmporo-mesial) e sistema límbico, preservando os gânglios da base, é essencial para reconhecer as lesões de encefalite herpética em fases precoces. A avaliação por RM-CE, permite maior sensibilidade e especificidade diagnóstica comparativamente aos estudos de TC-CE, salientando-se a importância dos estudos de difusão para o diagnóstico diferencial, nomeadamente com lesões vasculares agudas. Contudo, importa salientar que, apesar da sua maior sensibilidade, uma RM negativa não exclui de forma conclusiva o diagnóstico de encefalite a HSV [10].

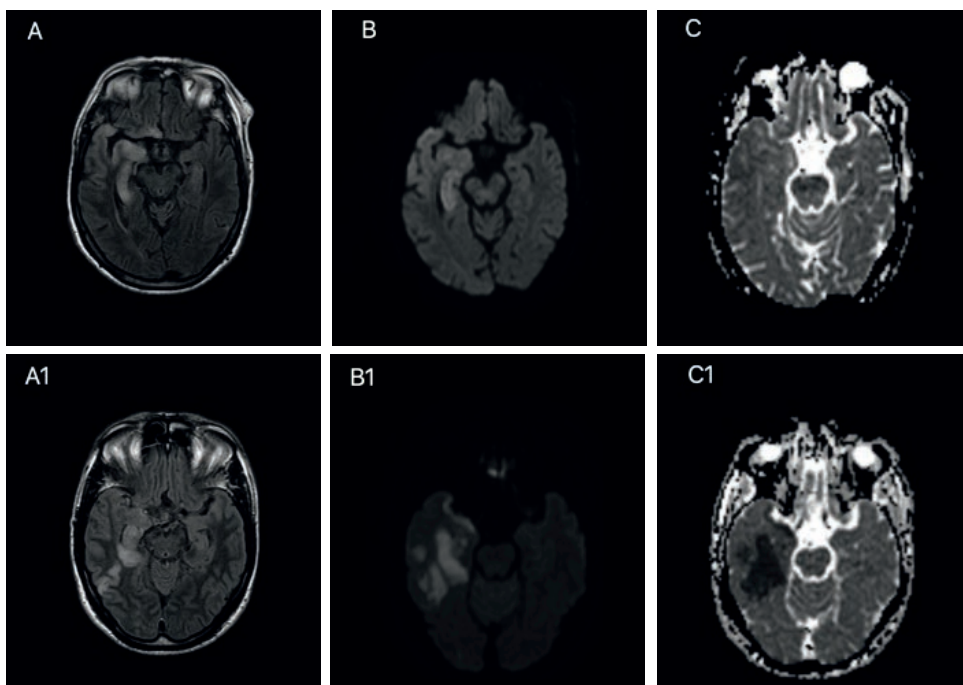


Figura 5. Estudos RM-CE comparando imagens de encefalite herpética (A, B, C) e AVC isquémico (A1, B1, C1), ilustrado a importância dos estudos de difusão para o diagnóstico diferencial. (A) Hipersinal em FLAIR; (B) Hipersinal em DWI; (C) Mapa ADC sem evidência de restrição à difusão. (A1) Hipersinal em FLAIR; (B1) Hipersinal em DWI; (C1) Hipossinal no Mapa ADC, traduzindo restrição à difusão.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Bulakbasi N, Kocaoglu M. Central Nervous System Infections of Herpesvirus Family. *Neuroimag Clin N Am.* 2010; 18: 53–84.
- [2] Whitley R. Mini-review Herpes simplex encephalitis: Adolescents and adults. *Antiviral Research.* 2006; 71: 141–148.
- [3] Yousem DM, Grossman RI. *Neuroradiology, the Requisites 3 ed.* Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2010.
- [4] Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C, et al. Herpes simplex encephalitis. *Clinical Assessment. JAMA.* 1982; 247(3): 317-20.
- [5] Steiner I, Budka H, Chaudhuri A et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *European Journal of Neurology.* 2010; 17: 999–1009.
- [6] Vachha BA, Schaefer PW. Territorial Strokes as a tool to learn vascular territories. *Neurovascular Imaging,* 2014.
- [7] Riancho J, Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, et al. Herpes simplex encephalitis: clinical presentation, neurological sequelae and new prognostic factors. Ten years of experience. *Neurological Sciences.* 2013;34(10):1879-81.
- [8] Abdelmalik PA, Ambrose T, Bell R. Herpes Simplex Viral Encephalitis Masquerading as a Classic Left MCA Stroke. *Case reports in neurological medicine.* 2015.
- [9] Gurgone G, Gaglio RM, Cellura E. A case of herpes encephalitis misdiagnosed as ischemic infarct. *Acta Medica.* 2012; 28:25.
- [10] Jabłkowski M, Kolasa P, Szubert W et al. Herpes simplex encephalitis: a case report. *Medical Science Monitor Basic Research.* 2004; 10(8): 41-45.

# EPIDERMÓLISE BOLHOSA E GRAVIDEZ: UM CASO CLÍNICO

## Epidermolysis Bullosa And Pregnancy: A Case Report



Joana Sousa <sup>1</sup>, Margarida Enes <sup>2</sup>, Mónica Centeno<sup>1</sup>, Luísa Pinto <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução  
Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte

<sup>2</sup>Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
Maternidade Alfredo da Costa - Centro Hospitalar Lisboa Central

### RESUMO

A Epidermólise bolhosa (EB) inclui um grupo de doenças hereditárias da pele e mucosas, que se caracteriza por bolhas, com um amplo espectro no que respeita à patogénese e gravidade. Pode ser categorizada em 3 tipos: simples, juncional e distrófica. O tipo distrófico pode possuir um padrão autossómico dominante ou recessivo (RDEB) e é resultante de mutações do gene COL7A1, tendo como consequência a formação de bolhas na derme. Apresentamos o caso de uma grávida com RDEB e discutimos as questões obstétricas e neonatais relacionadas com esta rara doença genética.

### ABSTRACT

Epidermolysis bullosa (EB) includes a group of inherited blistering skin diseases with a wide variation in pathogenesis and severity. There are three categories of EB: simplex, junctional and dystrophic. Dystrophic EB can have an autosomal dominant or recessive (RDEB) pattern and results from mutations in COL7A1 gene, leading to blister formation within the dermis. We report a case of a pregnant patient known to have RDEB and discuss the obstetrical and neonatal issues related to this rare disease.

## INTRODUCTION

---

The term epidermolysis bullosa (EB) includes a group of rare inherited disorders, characterized by increased skin fragility, resulting in blisters and erosions after minor trauma. Stratified squamous epithelium is highly altered. Predominantly, it affects skin and mucous membranes. The unifying diagnostic feature is the extreme fragility of the skin. There is a wide phenotypic variability, from very mild to extremely severe manifestations and the disease can be potentially life-threatening. EB is divided into three main categories (simplex, junctional, and dystrophic) based on the level of tissue separation within the basement membrane zone [1,2]. EB simplex is caused by mutations in keratin or plectin genes which result in blister formation within the basal keratinocytes [3]. The junctional forms of EB are all inherited in a recessive pattern and involve mutations in laminin, BPAG2 or integrin genes and result in skin separation at the lamina lucida [2]. Dystrophic EB results from mutations in COL7A1 gene, coding for type VII collagen leading to blister formation within the dermis [2,3]. Dystrophic EB can have an autosomal dominant or recessive pattern (RDEB). RDEB has a low prevalence (0.4-0.6 per million live births), and is characterized by blistering (spontaneous or after minor trauma) from birth and early infancy [4]. Skin healing leads to scarring and atrophy, but there may also be mucosal involvement (oral, esophageal, genital), dental caries, nail dystrophy and presence or absence of milia. If mutations are identified, prenatal diagnosis and genetic counseling should be offered. Prenatal diagnosis of EB can be made using fetal DNA derived from chorionic villus sampling taken around 10-12 weeks' gestation. Further advances have led to licensed preimplantation genetic screening for some forms of EB. We present the clinical case of a pregnant patient known to have RDEB and discuss the obstetrical and neonatal related issues, based on the scarce literature available.

## CASE REPORT

---

A 32-year-old woman, nulliparous, known to have RDEB since birth, was referred to our department at 9 weeks of gestation. Genetic counseling was provided to the couple, and there was no indication for prenatal diagnosis since there was no history of consanguinity and the prevalence of this disease in the general population is low (about 1:700).

A multidisciplinary team (obstetrician, dermatologist, anesthesiologist, and nutritionist) was involved in the management of this pregnancy.

When the patient was sent she presented many problems:

- motor disability because of the scarring injuries on the joints leading to contractures;
- profound damage of the oral mucosa resulting in severe dental caries and hypodontia;
- skin and mucous membranes lesions due to repeated scarring injuries;
- highly atrophic skin over the hands and feet with syndactyly (figure 1);
- scar formation and tissue shrinkage seriously involving the esophageal mucosa, causing severe difficulty in swallowing- for this reason the patient was carrying a stent;
- chronic conjunctivitis, since the eye mucosa is often affected;
- she also had anemia, requiring iron therapy. Anemia is mainly due to poor absorption by the affected intestinal mucosa and accelerated loss of nutrients by skin lesions.

Pregnancy was uneventful, with regular surveillance by the multidisciplinary team. The levels of hemoglobin, iron, protein, vitamins and minerals remained stable throughout the pregnancy, thanks to dietary supplements, since calorie needs are increased in these patients. The fetus maintained a steady growth, reaching the 50 percentile of Hadlock in the third trimester of pregnancy. At term, because of the fragility and stenosis of the vagina and vulva, a cesarean section was planned (figure 2).

Guidelines for skin care of the mother during the pregnancy and cesarean were discussed by the multidisciplinary team. These include using bland emollients, avoiding restrictive clothing or adhesive tape to minimize skin trauma, and rupturing of blisters.

An elective low transverse cesarean was performed at 38 weeks, under locoregional anesthesia and a healthy female infant 2960g was delivered. Apgar scores were 9 and 10 at 1 and 5 minutes. The immediate postoperative period was unremarkable for both mother and neonate. The patient developed no blisters on or around her skin incision throughout her hospital stay and remained without local signs of bullous lesions 2 and 4-weeks after the cesarean (figure 2).



Figure 1



Figure 2

## DISCUSSION

Management of pregnancy in patients with DEB can be challenging due to the limited evidence available and the lack of established guidelines for best practice [5]. A multidisciplinary approach involving obstetrics, anesthesiology, and dermatology is essential [6]. Data from a retrospective survey conducted in Australia and New Zealand between 2006 and 2012, showed that in general the mother's EB condition remained stable during pregnancy and the immediate peripartum period. Only two of the 44 patients, had an exacerbation. Few obstetric complications were described: cholestasis (n=1); gestational diabetes (n=1); hypertension (n=1); preeclampsia (n=2). All the women had normal vaginal deliveries with unaffected babies and good healing of their episiotomy incisions and perineal tears [VII]. Many health professionals and pregnant women are apprehensive about vaginal delivery because of the possibility of genital blistering and scarring, but cesarean section is not a straightforward alternative [5,6]. In fact, blistering over the spine may interfere with spinal anesthesia, and trauma from intubation may result in life-threatening upper airway complications and serious postoperative issues [8]. A literature review of DEB in pregnancy yielded several case reports and case series. The majority of reported patients have undergone vaginal delivery, which some authors believe should be the first option [9] despite a theoretical risk of vaginal mucosal blistering [6]. Cesarean section (CS) was associated with blistering around the incision site, but no infection or wound separation was noted [7]. Regardless of the route of delivery, special care must be taken in order to prevent any unnecessary trauma to the skin [6]. Data from a larger prospective cohort study, within the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health have shown that, overall, maternal morbidity and mortality were higher in the elective cesarean group (5.5%) than in the normal vaginal delivery (NVD) group (1.8%). Overall, in EB, NVD is still the most recommended mode of delivery worldwide and appears to be the safer method of childbirth. It should be emphasized, however, that forceps delivery or vacuum suction should be avoided during NVD or CS, as babies with severe forms of EB had severe erosions on their head and feet [X]. The data also suggest good healing of the wounds in mothers with EB. Unless absolutely necessary, operative vaginal delivery should be avoided in situations like genital ulceration, vaginal mucosal blistering, scarring or stenosis, in order to minimize mechanical trauma and damage of the



vagina and perineum. Cesarean section can be safely performed in patients with EB [5-7], and may be considered for obstetrical indications [5]. In the case described, we decided to perform an elective cesarean section, since there was marked dystrophy of the external genitalia and vagina and because of the unpredictability for the need of an instrumental vaginal delivery.

EB is a rare entity. Pregnancy in women affected with this disease is usually uneventful but should be managed by a multidisciplinary team. An international expert consensus on delivery recommendations for patients with EB is yet to be established and individualized management is the key to success. CS should be reserved for the obstetric indications, or if there is genital ulceration, vaginal mucosal blistering, scarring or stenosis. Awareness of these data amongst obstetricians and dermatologists should lead to informed advice and improved quality of care for EB mothers.

#### Other Contributions

Prof. Doutor Carlos Calhaz-Jorge: supervisor

## REFERENCES

---

- [1] Pfender E, Nakanol A, Pulkkinen L, Christiano A, Uitto J. Prenatal Diagnosis for Epidermolysis Bullosa: a study of 144 consecutive pregnancies at risk. *Prenatal Diagnosis* 2003; 23:447-456.
- [2] Sawamura D, Nakano H, Matsuzaki Y. Overview of Epidermolysis Bullosa. *Journal of Dermatology* 2010; 37:214-219.
- [3] Das B and Sahoo S. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Journal of Perinatology* 2004; 24:41-47.
- [4] Pfender E, Lucky A. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Available at <http://www.genetests.org>. Updated Nov 2010. Accessed on December 2010.
- [5] Hanafusa T et al. The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clinical and Experimental Dermatology* 2012; 37:10-14.
- [6] Baloch M et al. Anaesthetic management of two different modes of delivery in patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2008; 17:153-158.
- [7] Lizbeth RA et al. Retrospective evidence on outcomes and experience of pregnancy and childbirth in epidermolysis bullosa in Australia and New Zealand. *Int Journal of Women`s Dermatology* 2015; 1:26-30.
- [8] Bianca S, Reale A, Ettore G. Pregnancy and cesarean delivery in a patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 2003; 110:235-236.
- [9] Buscher U et al. Pregnancy and delivery in a patient with mutilating dystrophic epidermolysis bullosa. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 89:817-820.
- [10] Villar J et al. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicenter prospective study. World Health Organization 2005 Global Survey on Maternal and Perinatal Health Research Group. *BMJ* 2007;335:1025.

# ERRADICAÇÃO DE INFEÇÃO POR MYCOBACTERIUM ABCESSUS EM DOENTE COM FIBROSE QUÍSTICA

## Mycobacterium Abcessus Infection in a Cystic Fibrosis Patient



Ferro, F; Lopes, C; Azevedo, C; Bárbara, C

Centro Especializado de Fibrose Quística, Serviço de Pneumologia  
Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN)

### RESUMO

Estudos recentes têm documentado uma incidência crescente de micobactérias não tuberculosas (MNT) na população de doentes com fibrose quística (FQ)<sup>1</sup>, podendo levar ao desenvolvimento de doença pulmonar induzida por micobactérias não tuberculosas (DP MNT).

Apresentamos um caso de um doente com FQ e DP MNT por *Mycobacterium abcessus*. Critérios clínicos, microbiológicos e radiológicos estabeleceram o diagnóstico de DP MNT. O doente foi submetido a terapêutica antimicobacteriana compreendendo uma fase de indução, em regime de internamento, em que foi administrado esquema com cefotaxima, amicacina e claritromicina e completou em ambulatório terapêutica de manutenção com ciprofloxacina, claritromicina, doxiciclina e amicacina inalada. O doente foi submetido a tratamento durante 12 meses, após o último isolamento de *Mycobacterium abcessus*, de acordo com os critérios de erradicação, totalizando 23 meses de terapêutica.

Atualmente, o diagnóstico e tratamento da DP MNT são dois dos maiores desafios que as equipas médicas dedicadas a FQ enfrentam.

### ABSTRACT

Recent studies have documented an increased incidence of non-tuberculous mycobacteria (NMT) in cystic fibrosis (CF) patients<sup>1</sup>. NMT may lead to the development of NMT pulmonary disease (NMT PD).

We present a case of a patient with CF and NMT PD caused by *Mycobacterium abcessus*. The diagnosis was established by clinical, microbiological and radiological criteria. The patient underwent therapy comprising an induction phase, as an inpatient, in which cefotaxime, amikacin and clarithromycin were administered. Subsequently, maintenance therapy was performed at home with ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline and inhaled amikacin. In accordance with the eradication criteria, the patient underwent 12 months of treatment after the last isolated *Mycobacterium abcessus*. A total of 23 months of therapy was performed.

Currently, the diagnosis and treatment of NMT PD are two of the most challenging problems presented to CF medical teams.

## INTRODUÇÃO

---

A FQ é uma doença autossómica recessiva com uma incidência estimada em Portugal de 1:8.000 nados vivos. [2] Mutações no gene Regulador da Condutibilidade Transmembranar da FQ condicionam o transporte inadequado de sódio e cloro nas superfícies epiteliais. No pulmão, este defeito compromete a clearance mucociliar, favorecendo infeções respiratórias de repetição e o aparecimento de bronquiectasias. [3]

Além dos agentes bacterianos que geralmente colonizam as bronquiectasias destes doentes, nos últimos anos, têm-se documentado isolamentos crescentes de MNT na expetoração dos doentes com FQ. [1]

As MNT podem apresentar-se como infeção assintomática (com isolamentos transitórios, intermitentes ou crónicos) ou levar a lesão inflamatória progressiva dos pulmões conhecida como DP MNT. [4] Contudo, a distinção entre infeção assintomática e DP MNT é difícil, pela sobreposição da sintomatologia da FQ e da DP MNT.

Cerca de 16-68% dos isolamentos por MNT são atribuíveis a *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC). [5] Esta espécie engloba as subespécies *Mycobacterium abscessus abscessus* (*M. abscessus abscessus*), *Mycobacterium abscessus botelli* e *Mycobacterium abscessus massiliense* (*M. abscessus massiliense*),<sup>6</sup> estando associada a maior mortalidade e morbilidade, bem como a maior probabilidade de evolução para DP MNT. [4,7,8]

Em 2016, a US Cystic Fibrosis Foudation e a European Cystic Fibrosis Society (USCFF/ECFS) emitiram recomendações para indivíduos com FQ e isolamentos por MNT, preconizando o uso dos critérios clínicos e microbiológicos da Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS) para o diagnóstico de DP MNT. [4]

Segundo a USCFF/ECFS, o tratamento da DP MNT por MABSC deve contemplar uma fase intensiva e uma fase de manutenção. A fase intensiva deve incluir um macrólido oral, amicacina intravenosa e um ou mais fármacos endovenosos (tigeciclina, imipenem ou cefoxitina) durante 3 a 12 semanas. A fase de manutenção deve incluir um macrólido oral, amicacina inalada e 2 a 3 fármacos orais (moxifloxacina, minociclina, linezolid) que deverão ser continuados até 12 meses após conversão da expetoração (definida por três culturas de expetoração consecutivas negativas). [4]

Diferentes taxas de tratamentos bem sucedidos foram reportadas, baseadas porém em estudos não randomizados, com pequenas amostras, sem consistência nos regimes antimicrobianos usados. Mesmo assim, apenas 17% a 58% dos doentes com DP MNT a MABSC alcançaram a erradicação. [4]

Importa também realçar que estudos recentes apontam para a possibilidade de transmissão cruzada de MABSC entre doentes, obrigando à implementação de estratégias de controlo de infeção.

Os autores descrevem o caso clínico do primeiro doente seguido Centro Especializado de FQ do Centro do CHLN a conseguir erradicação por MABSC.

## CASO CLÍNICO

---

Homem de 19 anos, autónomo, natural e residente em Abrantes, empregado de balcão. Seguido regularmente em consulta de Pneumologia por FQ (heterozigoto para del508F/R334W) diagnosticada aos 12 anos, por rastreio familiar, após diagnóstico da irmã.

Apresenta envolvimento pulmonar traduzido por bronquiectasias cilíndricas difusas bilaterais - cronicamente infetadas por *Staphylococcus aureus* metilicilino resistente (MRSA) e *Aspergillus fumigatus* e colonização intermitente por *Pseudomonas aeruginosa* - bem como sinusopatia crônica e insuficiência pancreática.

Medicado habitualmente com pancreatina (150 mg às refeições), suplemento de vitaminas lipossolúveis ADEK, acetilcisteína (600 mg dia), budesonido/formoterol (160/4,5 mcg de 12/12 horas) e dornase alfa (2,5 mg dia). Sem hábitos tabágicos, etanólicos ou toxifílicos. De Novembro de 2013 a Maio de 2014, verificou-se agravamento progressivo da tosse e da dispneia associado a aumento do volume e purulência da expetoração. O doente negava dor torácica, episódios de hemoptises, febre ou suores noturnos. Constatou-se também neste período, em provas de função respiratória, queda de FEV1 previsto de 91% para 83%. Concomitantemente apresentou, em exame microbiológico da expetoração, dois isolamentos consecutivos de MABSC de novo.

Foi então internado no Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, CHLN, tendo feito ciclo de antibiótico intravenoso (linezolide) dirigido a MRSA, o último agente bacteriano isolado em cultura de expetoração, tendo alta melhorado.

Contudo, 15 dias após a alta, é reinternado por recrudescimento dos sintomas respiratórios. Apresentava-se consciente, orientado, apirético, hemodinamicamente estável, frequência respiratória 16 cpm, a saturar a 95%, em ar ambiente. À auscultação pulmonar destacava-se a presença de ferveores subcrepitantes na base esquerda, não apresentando outras alterações ao exame objetivo. Analiticamente não apresentava alterações significativas e a radiografia de tórax evidenciava hipotransparência heterogênea, de limites mal definidos, na base do campo pulmonar esquerdo (Fig. 1)

Para melhor caracterização desta imagem requisitou-se tomografia computadorizada (TC) de tórax que documentou compromisso bronquiectásico multifocal, havendo sinais de agravamento, essencialmente da língula e no lobo inferior do pulmão esquerdo, especificamente nos segmentos basal antero-interno e externo, com zonas de impactação mucóide confluyente adquirindo por vezes morfologia grosseiramente nodular - tree in bud. (Fig. 2)

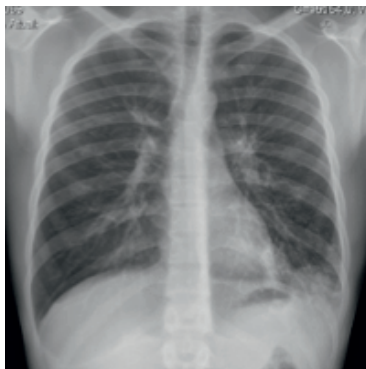


Figura 1-Radiografia de Tórax

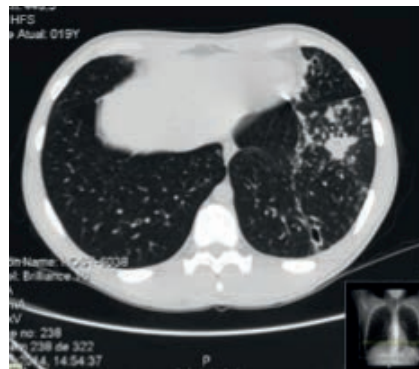


Figura 2-TC de Tórax

Foi então admitido o diagnóstico de DP NTM, pelo que o doente foi readmitido no Serviço de Pneumologia I do CHLN com vista a iniciar esquema de erradicação de MABSC.

No internamento, foi iniciada a terapêutica de fase intensiva com cefotaxima (27 dias), amicacina (16 dias) e claritromicina (27 dias). De realçar, a queda acentuada da clearance de creatinina, atingindo uma taxa de filtração glomerular de 36 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, que reverteu

após suspensão de amicacina. Teve alta sob terapêutica de manutenção: ciprofloxacina 750 mg 12/12h, claritromicina 500 mg 12/12h, doxiciclina 100 mg/d, amicacina (formulação parentérica) inalada 500 mg 12/12h, tendo-se verificado boa tolerância, sem evidência de reações adversas medicamentosas, na monitorização frequente a que esteve sujeito.

Em exames culturais da expetoração manteve isolamento positivo para MABSC durante um mês e, em Junho de 2014, apresentou um primeiro isolamento negativo. [4]

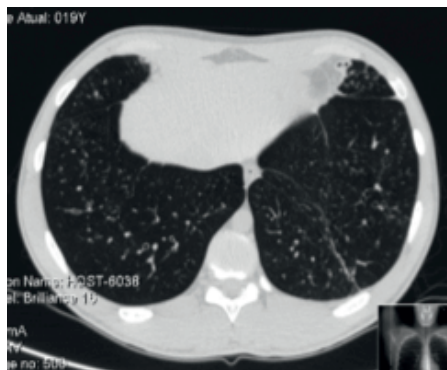


Figura 3- TC de Tórax de reavaliação

Em Outubro de 2014, por agravamento clínico é internado sendo isolados na expetoração MRSA, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Haemophilus parainfluenzae* tendo feito cotrimoxazol por exacerbação infecciosa respiratória, adicionalmente ao esquema de antimicrobiano de manutenção, com melhoria clínica. Nesta altura, realizou-se reavaliação imagiológica por TC que documentou resolução praticamente total das áreas de consolidação nodular no lobo inferior do pulmão esquerdo (Fig.3)

De Outubro de 2014 a Janeiro de 2015, apresentou exames diretos e culturas de expetoração seriadas negativas para MABSC. Contudo, em Fevereiro de 2015, apresenta novo isolamento de MABSC, tendo-se optado por não alterar o regime terapêutico.

Desde então, e durante o período superior 12 meses, não apresentou novos isolamentos de MABSC tendo sido obtida a erradicação em Abril de 2016, altura em que suspendeu a terapêutica de manutenção e repetiu provas de função pulmonar onde não se constatou nova queda de FEV1 previsto.

## DISCUSSÃO

Recentemente, as MNT emergiram como patogéneos na FQ, estimando-se uma prevalência de MNT 6.6-13.7% nesta população. [1] Também no Centro Especializado de FQ de Adultos do CHLN, que segue 54 doentes com FQ, foi observada essa tendência com uma prevalência atual de 8% de doentes com MNT, em que dois doentes apresentam MABSC. Esta tendência justifica-se, em parte, pela melhoria dos métodos de cultura, aumento da esperança média de vida, o diagnóstico mais frequente de formas não clássicas de FQ em idade adulta e pelo aparecimento de estratégias terapêuticas mais agressivas, incluindo macrólidos administrados cronicamente, com conseqüente alteração do microbioma pulmonar destes doentes. [5]

Apesar de tradicionalmente o *Mycobacterium avium* complex (MAC) ser a espécie mais isolada, os últimos estudos têm evidenciado um aumento crescente dos isolamentos de MABSC, [1] levantando desafios no diagnóstico, tratamento e prevenção.

Vários fatores de risco foram propostos para a aquisição das MNT, contudo baseados em estudos de pequena dimensão conduzindo a resultados contraditórios.5 Porém, a idade mais avançada e a colonização por *Aspergillus fumigatus* parecem ser os fatores de risco mais consistentes, [1,5] estando presentes no doente apresentado.

O isolamento de MNT na expetoração não é sinónimo de DP MNT. Doentes com culturas de expetoração positiva, progressão radiológica por TC e queda inexplicável do FEV1 parecem ser mais propensos a evoluir para DP MNT. [1,5]

Para o diagnóstico de DP MNP foram recentemente recomendados os critérios clínicos e microbiológicos da IDSA/ATS [4] que exigem a presença de 2 ou mais culturas de expectoração positivas (ou uma cultura positiva por lavado brônquico ou uma biopsia pulmonar positiva) em contexto clínico e radiológico adequado e exclusão de outras doenças. [9]

Com base nestes critérios, estima-se que 20 a 59% dos doentes com isolamentos positivos para MNT tenha DP MNT. [1] Contudo, se por um lado estes critérios não foram formalmente validados para doentes com FQ [5], por outro, os sintomas de FQ e DP MNT são sobreponíveis, crescendo ainda que as alterações radiológicas da DP MNT podem mimetizar infeções mais frequentes como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, camuflando o quadro e dificultando o diagnóstico.

No caso exposto, os dois isolamentos separados, o agravamento clínico, a evidência radiológica de doença, a queda de 8% de FEV1 sem melhoria após o tratamento de agentes mais frequentes suportaram o diagnóstico.

O tratamento de MABSC é longo e árduo podendo, segundo algumas séries, durar entre 17 a 56 meses [8]. É também um processo sujeito a iatrogenias medicamentosas e sem garantias de sucesso. Um estudo com 107 doentes tratados com o regime sugerido pelas IDSA/ATS constatou que apenas 48% dos doentes atingiram erradicação, em contraste com 28% que conseguiram conversão mas recidivaram e 29% que mantiveram culturas positivas. [10] Há também diferenças na resposta ao tratamento de acordo com a subespécie de MABSC. [4] Tal parece relacionar-se com a presença do gene *erm(41)* (erythromycin resistance methylase) que modifica o local de ligação dos macrólidos. [5,8] Assim, a presença do gene *erm(41)* funcional no *M. abscessus* resulta em resistência induzida a macrólidos levando a piores resultados (conversão da expectoração em apenas 25%) em comparação com o *M. abscessus* massiliense que apresenta uma deleção no gene *erm(41)*, tornando-o não funcional (conversão em 88%). [4,11]

Deste modo, aquando do isolamento de MABSC advoga-se a classificação até à subespécie que poderá permitir prever a resposta ao tratamento e talvez dirigir terapêutica. Aconselha-se ainda a realização de teste de suscetibilidade (incluindo pelo menos cefoxitina, claritromicina e amicacina). [4]

Já que a conversão da expectoração é difícil, alguns autores sugerem como objetivos terapêuticos a melhoria sintomática e imagiológica. Sugere-se também a manutenção da terapia cronicamente em doentes em que, apesar de não ter sido conseguida a erradicação, se obtenha controlo sintomático. [4]

No caso exposto, não foi possível obter a classificação a nível de subespécies, nem o teste de suscetibilidade. Além disso, aquando da instituição da fase de indução e manutenção ainda não tinham sido publicadas as recomendações da USCFF/ECFS, pelo que se optou pelo regime antibiótico anteriormente proposto [9]. O doente atingiu a primeira conversão da expectoração aos 6 meses, tendo tido dois isolamentos 2 meses depois. Perante a estabilidade clínica, a ausência de imagens de novo na radiografia de tórax, a boa tolerabilidade do esquema de manutenção e os benefícios sintomáticos optou-se por não alterar o esquema de manutenção. No total foram necessários 23 meses de terapia para atingir a erradicação. Foram também motivo de preocupação as novas evidências de transmissão cruzada de MABSC entre doentes com FQ, após dois surtos no EUA e no Reino Unido. [8] Neste último centro foi possível, através de técnicas de sequenciação de genoma, comprovar a transmissão cruzada de *M. abscessus* malissienense entre doentes. [12] Decidiu-se por isso suspender temporariamente a realização de provas de função pulmonar no doente e a sua observação em consulta em dias separados dos restantes doentes. Informou-se também a equipa de Pediatria de FQ que pesquisou a presença de MNT na irmã isolando-se um MAC.

Atualmente o Centro Especializado de FQ de Adultos do CHLN preconiza rastreio de MNT a cada 6 meses.

O transplante em doentes com MNT tem sido visto com alguma apreensão depois de vários relatos de complicações pós operatórias relacionadas com infeção de tecidos moles e zonas de sutura e mortes por MNT. Contudo, estudos de revisão concluem que, apesar de se verificar um aumento de morbilidade, não se registou um aumento de mortalidade nestes doentes. [13,14] Assim, à luz do conhecimento atual considera-se que isolamentos prévios não deverão impedir a referenciação de um doente a transplante. [4]

Em conclusão, a identificação de MABSC em expetoração de doente com FQ obriga a vigilância clínica apertada. Neste momento é difícil prever quais os doentes com MNT que vão progredir para DP MNT e o diagnóstico desta entidade continua a ser uma tarefa árdua. O tratamento do MABSC é complexo e com baixas taxas de sucesso, sendo premente a identificação de novas estratégias para *M. abscessus* ou MABSC resistentes a macrólidos. Ainda que apenas esteja comprovada a transmissão cruzada entre *M. abscessus* e *M. abscessus*, aconselha-se medidas de controlo de infeção apertadas em todos os doentes com isolamentos por MNT.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Leung J, Olivier K. Nontuberculous Mycobacteria in Patient with Cystic Fibrosis. 2013.34 : 124-134.
- [2] Silva A, Amorim A, Azevedo P, et al. Cystic fibrosis - characterization of the adult population in Portugal. Rev Port Pneumol. 2016 Feb 15.
- [3] Jain M, Goss C. Update in cystic fibrosis 2013. Am J Respir CritCare Med. 2014.189:1181-6
- [4] Floto R, Olivier K, Saiman L et al. US Cystic Fibrosis Foudation and European Cystic Fibrosis society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax. 2016. 71: i1-i22.
- [5] Martiniano S, Nick J, Daley C, et al. Non tuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. 2016. 37: 83-96
- [6] Cho J, Yi H, Chun J, et al. The genome sequence of 'Mycobacterium massiliense' strain CIP 108297 suggests the independent taxonomic status of the Mycobacterium abscessus complex at the subspecies level. PLoS One.2013. 8: 1-10
- [7] Bar-On O, Mussaffi H, Mei Zahav M, et al. Incresasing nontuberculous mycobacteria infection in cystic fibrosis. Jornal of cystic fibrosis. 2014. 14: 53-62
- [8] Koh W, Sout E, Yew W. Advances in management of pulmonary diseade due to Mycobacterium abscessus complex.Int J Tuberc Lung dis. 2014 18: 1141-1148
- [9] Griffith D, Aksamit T, Brown-Elliot B, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. A JRespir Crit Care Med. 2007. 175 : 367-416
- [10] Jarand J, Levin A, Zhang L, et al. Clinical end microbiologic outcomes in patiente receiving treatment fo Mycobacterium abscessus pulmonary disease. 2011. 52: 565-71
- [11] E- Park I, Olivier K. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis and Non Cystic fibrosis Bronquiectasis. Crit Care Med 2015. 36 : 217-224.
- [12] Bryant J, Grogono D, Greaves, et al. Whole genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2013. 381:1551-60
- [13] Ballarino G, Olivier K, Claypool R, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: antibiotic treatment and associated costs. Respir Med. 2009.103:1448-55.
- [14] Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer I, et al. Non tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications in lung transplant. Thorax. 2006. 61: 507-

# FEOCROMOCITOMA: UM DESAFIO NA ABORDAGEM ANESTÉSICA

## Pheochromocytoma: A Challenge in the Anesthetic Approach



João Valente Jorge<sup>1</sup>, Sofia Fernandes<sup>1</sup>, Zara Chan Nogueira<sup>1</sup>,  
Isabel Neves<sup>2</sup>, Lucindo Ormonde<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Resident, Department of Anesthesiology, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal

<sup>2</sup> Graduate Senior Assistant, Department of Anesthesiology, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal

<sup>3</sup> Anesthesiology Department Director, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal

### RESUMO

**Introdução:** Feocromocitomas são tumores raros produtores de catecolaminas com origem no sistema nervoso simpático ou parasimpático, geralmente localizados na glândula adrenal. A abordagem de um paciente com feocromocitoma apresenta desafios bem conhecidos para os anestesiológicos, exigindo uma abordagem multidisciplinar.

**Caso Clínico:** Descrevemos a conduta anestésica de um caso de uma paciente de 79 anos com feocromocitoma, submetida a adrenalectomia esquerda no CHLN-HSM. Controle pré-operatório alcançado com fenoxibenzamina e propranolol. A doente foi submetida a anestesia geral balanceada com necessidade de medidas anti-hipertensivas no intra-operatório.

**Discussão:** Escassas são as recomendações globais a serem seguidas na abordagem anestésica destes doentes. Contudo, é unânime que o controlo hemodinâmico pré-operatório, a indução anestésica suave, a escolha criteriosa dos fármacos, levam à necessária estabilidade hemodinâmica, a fim de garantir sucesso do acto anestésico-cirúrgico. Não há conclusões definitivas relativamente à abordagem anestésica deste tipo de entidade nosológica, no entanto a nossa intervenção precoce é fundamental.

### ABSTRACT

**Introduction:** Pheochromocytomas are rare catecholamine-producing tumors derived from the sympathetic or parasympathetic nervous system, usually located at the adrenal gland. Pheochromocytoma patient management presents well known challenges to anesthesiologists, requiring a multidisciplinary team approach.

**Clinical report:** We describe a successful anesthetic management of a 79-year-old female patient with pheochromocytoma, submitted to left adrenalectomy at CHLN - Santa Maria Hospital. Phenoxybenzamine and propranolol were used for hemodynamic control in pre-operative. The patient was submitted to balanced general anesthesia with need of antihypertensive measures during the intraoperative period.

**Discussion:** There are few formal recommendations to be made when describing the exact anesthetic technique. However, it's unanimous that preoperative hemodynamic control, smooth and gentle induction of anesthesia, right choice of anesthetic drugs, is crucial to the needed cardiovascular stability, for a successful adrenalectomy. Despite not having firm conclusions about the anesthetic management of this kind of disease, our early intervention is crucial.



## INTRODUCTION

---

Pheochromocytomas and paragangliomas are well vascularized, catecholamine-producing tumors derived from the sympathetic or parasympathetic nervous system. Pheochromocytomas are most commonly located at the adrenal gland. The term paraganglioma is used to describe catecholamine-producing tumors in the head and neck, as well as tumors that arise from the para-sympathetic nervous system, which may secrete little or no catecholamines. These tumors may arise sporadically or be inherited as features of multiple endocrine neoplasia type 2 or several other pheochromocytoma-associated syndromes. It often represents a potentially correctable cause of hypertension, and their removal can prevent hypertensive crises that can be lethal. Pheochromocytomas are estimated to occur in 2–8 per million persons per year, and about 0.1% of hypertensive patients harbor a pheochromocytoma. About 10% are bilateral, 10% are extraadrenal, and 10% are malignant. However, these percentages are higher in the inherited syndromes [1].

Adrenal gland surgery requires a multidisciplinary team including endocrinologist, radiologist, anesthesiologist, and surgeon. Pheochromocytoma presents the biggest challenge to the anesthesiologist compared with the other hormone secretion adrenal tumors. It has been recently reported that 25-50% of deaths may occur during anesthesia induction [2]. The most critical element to safe perioperative care of the pheochromocytoma patient is adequate preoperative blockade against the effects of catecholamines. The main goals are to normalize blood pressure, heart rate and function of other organs, restore volume depletion, and prevent surgery-induced catecholamine storm [3]. Standard therapy consists of combination of an alpha adrenergic blocker and a beta-blocking agent 7 - 14 days prior to surgery and fluid resuscitation [4].

There are no firm conclusions and few formal recommendations to be made when describing the exact anesthetic technique and monitoring during surgery. The most important aspects are adequate preoperative blockade, recognition of volume depletion and heightened vigilance coupled with precise and prompt care of hemodynamic instability. In this case-report, we describe the anesthetic management of a pheochromocytoma patient, successfully treated with left adrenalectomy.

## CLINICAL REPORT

---

A 79-year-old female weighting 45 kg, with 148 cm height, presented for elective resection of an adrenal tumour believed to be a pheochromocytoma. She had a history of hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus, medicated with olmesartan and hydrochlorothiazide 20/12.5 mg and metformin 850 mg, daily. Her symptoms included a story of daily left abdominal pain, palpitations, headaches, nausea and profuse sweating, without triggering and lasting 10 to 15 minutes, with spontaneous termination. The patient was referred to the Internal Medicine Service of Santa Maria Hospital. CT scanning and MRI showed a 7 cm diameter noninvasive mass in the region of the left adrenal gland. Meta-iodobenzyl guanidine scintigraphy identified considerable fixation in the left adrenal gland only. A 24-h urinary catecholamine measurement showed high values for noradrenaline and adrenaline. However, dopamine level was normal. It was assumed the diagnosis of pheochromocytoma. She was treated with doxazosin (2 mg daily) and referred to endocrine group of General Surgery service.

The patient was admitted 7 days before surgery and was daily observed by the surgical team, anesthesia residents and the internal medicine assistant.

She was given the long acting alpha-adrenergic receptor blocking drug phenoxybenzamine [initially 10 mg twice daily at days 1-3 prior to surgery and 10 mg thrice daily from day 4 onwards] to control blood pressure, and the beta-adrenergic antagonist propranolol [20 mg twice a day at days 1-2 prior to surgery and 20 mg thrice a day from day 3 onwards]

to control heart rate. Pre-operative haematological and biochemical investigations and liver and renal function tests were normal. Electrocardiogram (ECG) showed sinus rhythm, supra-ventricular extrasystoles and voltage criteria for left ventricular hypertrophy. Echocardiography showed moderate left ventricular hypertrophy with reasonably well-preserved left ventricular function and no signs of miocardiopathy were present.

Premedication was achieved with oral lorazepam 1 mg the night before and hydroxyzine 25 mg 2 hours prior to surgery. Phenoxybenzamine was continued as scheduled with no interruption and the patient was given 1000 mL of normal saline on the evening before the surgery.

On the day of surgery, in the operation room, she was connected to routine non-invasive monitoring: five ECG leads, capnography, pulse oximetry, non-invasive blood pressure monitoring, neuromuscular blockade (using train of four - TOF - nerve stimulation) and urine output. An intravenous catheter (18G) was placed before induction for administration of medication and fluids. Induction of anesthesia started with i.v. midazolam 1 mg, fentanyl 5,5 mcg/kg (250 mcg), propofol 2,8 mg/kg (130 mg) and tracheal intubation was facilitated by i.v. vecuronium 0,2 mg/kg (10 mg). At induction of anesthesia, blood pressure was 123/74 mmHg and at tracheal intubation it was 125/72 mmHg. The patient's lungs were ventilated through a 7.0 orotracheal tube with a tidal volume of 6 ml/kg and a rate of 15 breaths/min to maintain the end tidal CO<sub>2</sub> between 30-40 mmHg (figure 1).



Figure 1. Vital parameters of the patient during surgery.

Right internal jugular vein and right radial artery catheterization were performed after general anesthesia and after tracheal intubation. Before skin incision, with the patient fully relaxed (TOF 0/4 0%), the surgeon performed abdominal palpation for better perception of the mass, resulting in a hypertensive peak (224/103 mmHg). Therefore anti-hypertensive measures were initiated before skin incision, with i.v. esmolol 20 mg (for 112 bpm) and sodium nitroprusside infusion at a rate of 0.3-1 µg/kg/min. Anesthesia was maintained with sevoflurane with minimum alveolar concentration (MAC) of 0,8 - 1,2 in an air-oxygen mixture with FiO<sub>2</sub> between 0.5-0.6. Intraoperative ventilation parameters and hemoglobin were accessed by serial arterial blood gas analysis (table 1).

Serie number	Time	pH	PACO <sub>2</sub> (mmHg)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	PAO <sub>2</sub> (mmHg)	FiO <sub>2</sub>	Hb (g/dl)
1	10:44 a.m.	7.336	46.6	24.9	175	0.6	13.2
2	11:47 a.m.	7.349	42.3	23.3	166	0.5	10.5

Table 1: Ventilation parameters and intraoperative hemoglobin.

A left adrenalectomy was performed using an open incision. Boluses of vecuronium [0,1 mg/kg (6 mg) and 0,08 mg/kg (4 mg), 20 minutes and 90 minutes after induction, respectively] were administered to provide good surgical conditions.

The patient tolerated the whole procedure well, with minimal fluctuation of the blood pressure, even at the time of ligation of the last venous drainage of the tumor. For tachycardia (134 bpm), i.v. 30 mg esmolol was administered. Intra-operative fluids administered were ringer lactate (1000 ml), 0.9% normal saline (1000 ml) and single poyelectrolyte solution (1000 ml). Urine output was 520 ml and blood loss was estimated at 350 ml.

The patient presented a plasmatic glycaemia of 256 mg/dl. It was administered i.v. 6 units of neutral insulin. We started intraoperative analgesia with i.v. metamizole 2000 mg, ketorolac 30 mg and pethidine 25 mg. The surgery lasted for 120 minutes. Reversal of neuromuscular blockade was achieved after i.v. 400 mg sugammadex (TOF 4/4 96%) and the patient was extubated upon emerging.

The patient was transferred, fully awake, to the intensive care unit with stable vital signs. She made an uneventful recovery and one day later she was discharged to regular surgical ward, with no need of pharmacologic therapy to maintain ideal blood pressure. On surgical ward, at the 2nd postoperative day, the patient developed a confusional syndrome, characterized by spatial and temporal disorientation, hetero-aggressivity and disoriented speech. Since this condition was concomitant with diminished pulmonary murmur and crepitation in left pulmonary base with pulmonary radiographic alterations and elevated inflammatory parameters (C-reactive protein elevated from 11 mg/dL to 23,4 mg/dL and Procalcitonin 2,95 mg/dL), it was assumed Health Care-Associated Pneumonia and the patient was treated for 8 days with piperacillintazobactam 4500 mg every 6 hours with complete recovery of clinical presentation and was discharged on the 9th postoperative day. She maintained daily treatment with olmesartan and hydrochlorothiazide 20/12.5 mg and met-formin 850 mg and regular follow-up by the internal medicine assistant.

Histopathology of the left adrenal gland confirmed the diagnosis of pheochromocytoma with benign pattern.

## DISCUSSION

The anesthetic management of patients with pheochromocytoma remains a challenge to even the most experienced anesthesiologist, even though the perioperative morbi-mortality has been reduced remarkably. Roizen et al. reported that mortality from pheochromocytoma resection has decreased from 13-45%, before alpha blockade, to 0-3% once blockade was instituted [5].

In this case report, the Roizen criteria (table 2) [2] were evaluated three days before and at the day of the surgery, and the patient fulfilled them all.

1. No in-hospital blood pressure >160/90 mmHg for 24 h prior to surgery;
2. No orthostatic hypotension with blood pressure <80/45 mmHg;
3. No ST or T wave changes for 1-week prior to surgery;
4. No more than 5 premature ventricular contractions per minute.

Table 2: Assessment of adequate preoperative alpha blockade - Roizen criteria



Figure 2. Surgical procedure

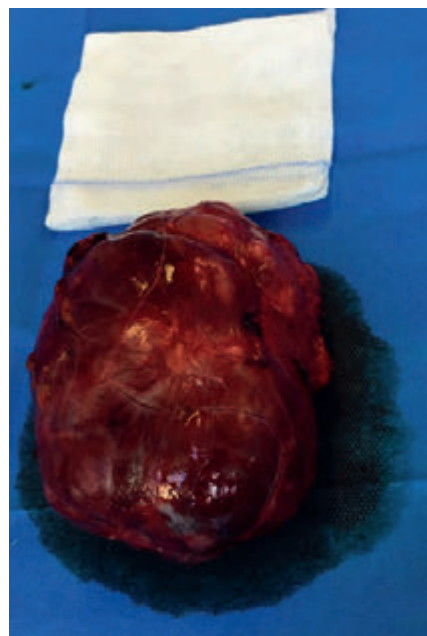


Figure 3. 7 cm diameter pheochromocytoma.

Preoperative control of hypertension with alpha-adrenergic blocking agents followed by beta-adrenergic blocking drugs and adequate volume expansion is important in order to reduce morbi-mortality. There are plenty of options for adrenergic-blocking agents, however phenoxybenzamine is the most commonly used drug, at starting doses ranging from 10 to 20 mg twice a day, initiated at least 7 – 14 days preoperatively. Every 48 to 72 hours, the dose is increased until either no symptoms of catecholamine excess are evident or the patient complains of side effects from postural hypotension and/ or stuffy nose – since these are considered to be clinical indicators of adequate alpha blockade [6].

Other more specific short acting and competitive alpha-1 antagonists include prazosin, terazosin, and doxazosin. Our patient had been medicated with 2 mg of doxazosin, daily, for the 4 weeks prior to hospitalization, when it was replaced by phenoxybenzamine.

Beta blockade should not be administered exclusively but only after an adequate length of alpha blockade since the unopposed alpha receptor stimulation could result in a hypertensive crisis. Atenolol, metoprolol, propranolol, esmolol, labetalol are the drugs of choice [7]. Calcium channel blockers, namely dihydropyridines, were reported as useful in the perioperative period as they are less likely to cause orthostatic hypotension. Since they inhibit catecholamine-mediated calcium influx in vascular smooth muscle, they do not cause reflex tachycardia, they lessen the severity of catecholamine-induced vasospasm, and therefore, are particularly useful in the subset of patients with catecholamine induced myocarditis/ vasospasm [8].

Anesthesia induction is one of the most critical moments of the procedure, with every effort being made to limit hemodynamic stress of direct laryngoscopy. Propofol has been documented to be safe in these patients; etomidate provides cardiovascular stability, especially in volume-depleted patients but causes involuntary movements which are undesirable [9]. Ketamine is usually avoided due to its sympathomimetic effects. Thiopental has been widely used without adverse effects but can cause histamine release, which needs to be avoided in these patients. Midazolam is used to facilitate co-induction.

Airway instrumentation should only be attempted after obtaining adequate anesthetic depth to avoid tachycardia and hypertension. The choice of neuromuscular blocker is critically important in the pheochromocytoma resection.

From all the agents used for neuromuscular blockade prior to endotracheal intubation, vecuronium is the most widely used and preferred. It has no autonomic effects and does not cause histamine release. Rocuronium, is also a possible neuromuscular blockade agent to use since it has no effect on autonomic ganglia but only a weak effect on cardiac muscarinic receptors and also does not cause histamine release. The depolarizing agent, succinylcholine, has the potential to cause catecholamine surges from the muscle fasciculations that it produces, which can lead to mechanic compression of the tumor, in addition to stimulation of the autonomic ganglia, both of which can be deleterious [10].

Attenuation of the pressor response to laryngoscopy is a crucial aspect of anesthetic induction and adjuncts commonly used include opiates, such as fentanyl boluses or remifentanyl infusion, as well as sodium nitroprusside infusion as needed. Inhaled agents are the mainstay of the anesthetic maintenance for a pheochromocytoma resection. Sevoflurane is widely used for pheochromocytoma excision given its relatively favorable hemodynamic profile. Unlike desflurane, which can cause significant sympathetic stimulation [10], sevoflurane lacks arrhythmogenic potential and is less irritable to the airway.

Because neuroaxial anesthesia produces sympathectomy and may blunt physiologic autonomic responses to surgical stimulation, it may be a useful adjunct to general anesthesia, especially for postoperative analgesia, but it does not block tumor catecholamine release upon manipulation [7].

The choice of monitoring and vascular access should take into account the need to assess volume status and cardiac performance. The need of vasoactive drugs in almost every pheochromocytoma/paraganglioma resection implies the requirement of a central venous access. Since blood pressure variations are important through all the procedure, an arterial line will likely be useful, and some argue that invasive blood pressure should be monitored before induction. Intraoperative transoesophageal echocardiography can be used and should be performed by trained anaesthesiologists, particularly if there is concern for cardiomyopathy. Following tumor resection, hypotension is a frequent event and it may be due to inadequate intravascular volume replacement, residual effects of preoperative alpha-receptor blockade or hemorrhage. Fluids should be considered as first line strategy in these patients because they may not be responsive to vasopressors and are often in a volume depletion state. Management of hypotension by fluid replacement is believed to be a factor in lowering operative mortality [5]. Vasopressors are much less effective in hypovolemic state, since alpha receptors are still blocked by phenoxibenzamine action. If vasopressors have to be used, norepinephrine and phenylephrine are preferred [6]. Still, in the present case no severe hypotension occurred at ligation of the vascular supply of the tumor or upon removal of the left adrenal gland, and there was no need of vasopressor support at any point in the postoperative period.

As a conclusion, preoperative hemodynamic control, smooth and gentle induction of anesthesia, right choice of anesthetic drugs, and strong intraoperative collaboration with the surgical team, are important steps to guarantee a successful management of pheochromocytoma's resection. Thus, we believe that early involvement of the anesthesiologist in the management of pheochromocytoma patient is the cornerstone for a better outcome.

## REFERENCES

---

- [1] Kasper DL, Fauci A, Hauser A, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. McGraw-Hill Professional Publishing. 2015: 3000
- [2] Domi R, Sulaa H, Kacib M, et al. Anesthetic Considerations on Adrenal Gland Surgery. *J Clin Med Res.* 2015; 7(1):1-7
- [3] Goldenstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, et al, Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Annals of surgery*, 1999; 229(6): 755-64
- [4] Pacak K, Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92 (11): 4069-79
- [5] Roizen MF, Schreider BD, Hassan SZ. Anesthesia for patients with pheochromocytoma. *Anesthesiol Clin North America* 1987; 5:269-75.
- [6] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-42.
- [7] Peterfreund, Robert A., and Stephanie L. Lee. "Endocrine Surgery and Intraoperative Management of Endocrine Conditions." *Anesthesiology*. By David E. Longnecker. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2012. 1124-126.
- [8] Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, Tytgat H, Moreno S, Tavernier B et al (2005) The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 60(5):439-444.
- [9] Ahmed A. Perioperative management of pheochromocytoma: anaesthetic implications. *J Pak Med As-soc.* 2007 Mar; 57 (3):140-6
- [10] Ramakrishna H. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015 Jul-Sep; 31(3): 317-323.

# FORAMEN OVALE PATENTE E EMBOLIA PARADOXAL COMO CAUSA DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

## Patent Foramen Ovale and Paradoxical Embolism as Cause of Isquemic Stroke

Carine Marinho, João Trindade Nave, Luís Santos Pinheiro

Medicina 2 HSM-CHLN

### RESUMO

O foramen ovale patente (FOP) tem uma prevalência de 25%, podendo associar-se a anomalias como aneurisma do septo inter-auricular (ASIA). A sua presença facilita a ocorrência de embolias paradoxais.

Descreve-se o caso duma doente de 49 anos, obesa, hipertensa, sob contraceção oral, internada em cuidados intensivos por falência respiratória com necessidade de ventilação mecânica por embolia pulmonar bilateral associada a trombose venosa popliteia. Apresentava concomitantemente quadro súbito de hemiparesia esquerda, por acidente vascular cerebral isquémico da artéria cerebral média direita em tomografia. No Doppler transcraniano registaram-se múltiplos micro-êmbolos em padrão de “chuveiro” após injeção de soro fisiológico em veia periférica, sugestivo de shunt direito-esquerdo. No ecocardiograma transesofágico identificou-se ASIA com FOP. Colocado filtro na veia cava inferior, iniciada anticoagulação (posteriormente suspensa por choque hemorrágico) e suspenso contraceptivo oral. Não foram identificadas outras causas para fenómenos trombóticos.

Este caso ilustra apresentação de AVC no contexto embolia paradoxal associada a FOP. As opções terapêuticas do FOP não são consensuais, motivando discussão na literatura.

### ABSTRACT

Patent foramen ovale (PFO) has a prevalence of 25% and can be associated with other abnormalities such as atrial septal aneurism (ASA). FOP can precipitate paradoxical embolism which accounts for less typical presentations of thromboembolic episodes.

A 49-year-old obese woman, with hypertension, treated with oral contraception was hospitalized in the intensive care unit due to respiratory failure requiring invasive ventilation due to bilateral pulmonary embolism. The patient also described a sudden episode of left hemiparesis. Doppler ultrasound confirmed deep popliteal vein thrombosis and a vena cava filter was placed. Cranial tomography was compatible with right middle cerebral artery occlusion. Transcranial Doppler identified right-left shunt. Cardiac ultrasound revealed PFO and ASA. Heparin was started (suspended after hemorrhagic shock). No other causes for thrombosis were identified.

This case illustrates paradoxical embolism through PFO causing stroke due to cerebral embolism. The therapeutic approach of PFO is not consensual and is a topic of discussion in the literature.

## INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) constitui uma das principais causas de morte em Portugal, em parte pelo aumento da prevalência de fatores de risco cardiovasculares. Segundo dados recentes estima-se que em Portugal se verifica, a cada hora, cerca 6 episódios de AVC, resultando em 2-3 óbitos diários. Em Portugal, a taxa de mortalidade padronizada por doenças cerebrovasculares diminuiu entre 2007 e 2011 de 79,9 óbitos por 100000 habitantes para 61,9, no entanto esta permanece ainda elevada [1,2].

Define-se AVC criptogénico como acidente vascular de etiologia não esclarecida após exclusão das causas mais frequentes, como aterosclerose de grandes e pequenos vasos, etiologia cardioembólica, trombofilias ou infeções virais [3]. Segundo dados internacionais, cerca de 15-40% dos acidentes vasculares cerebrais são rotulados como criptogénicos [4, 5, 6]. O AVC criptogénico quer pela investigação diagnóstica como pelo tratamento permanece um desafio para os profissionais de saúde. É importante identificar potenciais causas embólicas menos comuns, como ateroma do arco aórtico e foramen ovale patente (FOP) [7]. Está documentada a presença de FOP em cerca de 40-66% dos AVCs criptogénicos [2]. O FOP constitui a alteração anatómica congénita mais frequente, com uma prevalência estimada de 15-25% [4,5,8]. Esta anomalia resulta do não encerramento do septo inter-auricular, o que favorece a ocorrência de um shunt inter-auricular direito-esquerdo (D-E) [5,8]; encontra-se também associada a outras complicações bem documentadas como episódios de embolia paradoxal [9]. Outras alterações anatómicas, como aneurisma do septo inter-auricular (ASIA) ou válvulas de Eustáquio proeminentes, que podem estar associadas ao FOP, contribuem também para os episódios de embolia paradoxal.

Apresenta-se um caso de embolia paradoxal cerebral associado a FOP e discutem-se as opções terapêuticas neste contexto.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 49 anos de idade, admitida no Serviço de Urgência por quadro de falência respiratória, com necessidade de ventilação mecânica invasiva e hemiparesia esquerda, tendo sido internada em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). Dos antecedentes pessoais destaca-se obesidade (grau III, segundo classificação da Organização Mundial de Saúde, por Índice de Massa Corporal) e hipertensão arterial essencial (grau II, segundo guidelines Europeias de Hipertensão), medicada e controlada com nifedipina. Cumpria concomitantemente contraceção oral com Acetato de ciproterona + Etililestradiol desde há 10 anos. Sem antecedentes familiares de relevo.

Foi diagnosticado tromboembolismo pulmonar bilateral extenso por angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (Angio-TC - Figura 1), com compromisso da função do ventrículo direito confirmada por ecocardiografia. O eco-Doppler dos membros inferiores documentou trombose venosa profunda da veia poplítea direita e a tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) documentou acidente vascular cerebral isquémico do território da artéria cerebral média direita. Tendo em conta o elevado risco de recorrência e o risco de transformação hemorrágica associada à terapêutica antitrombótica precoce foi decidida a colocação de filtro na veia cava inferior no segundo dia de internamento e protelou-se o início de anticoagulação.



Figura 1 Angio TC - TEP bilateral

Para investigar a etiologia do AVC foram realizados os seguintes exames: ecografia dos vasos do pescoço sem alterações; Doppler transcraniano que registou a presença de múltiplos microêmbolos em padrão de “chuveiro”, após injeção de soro fisiológico em veia periférica, sugestivo de shunt cardíaco direito-esquerdo; Holter que não identificou alterações do ritmo; ecocardiograma transesofágico que documentou de aneurisma do septo inter-auricular (ASIA) com FOP. Foi assumido o diagnóstico de AVC de causa embólica com origem no membro inferior e embolia paradoxal em relação com FOP.

Não se detectou factor V Leiden, mutação protrombina e o estudo de auto-imunidade foi negativo (tabela 1 e 2).

Parâmetros	Fase aguda	6 meses	12 meses
Anticoagulante lúpico	Positivo	Negativo	Negativo
Proteína C activada	2.66mg/dl	3.01 mg/dl	2.95 mg/dl
Anti-Trombina III	125%	115%	96%
Anticardiolipina - IgG - IgM	Negativo Negativo	Negativo Negativo	Negativo Negativo
Proteína C funcional	237%	120%	106%
Proteína S funcional	88%	109%	101%
Anticorpo anti-beta 2-glicoproteína - IgG - IgM	Negativo Negativo	Negativo Negativo	Negativo Negativo
Factor V Leiden	Normal	Normal	Normal
Mutação Protrombina	Normal	Normal	Normal

Tabela1: Estudo de fatores pro-trombóticos

Parâmetros	Fase aguda	6 meses	12 meses
ANA	Negativo	Negativo	Negativo
Ac Anti-DNAds	Negativo	Negativo	Negativo
ANCA	Negativo	Negativo	Negativo
Anti MPO	Negativo	Negativo	Negativo
C3	241 mg/dl	110 mg/dl	166mg/dl
C4	53 mg/dl	36 mg/dl	36 mg/dl
CH50	72.6 mg/dl	58.2 mg/dl	70.8 mg/dl

Tabela 2: Estudo de auto-imunidade

Às 72h de internamento, após reavaliação por TC-CE que não documentou transformação hemorrágica, iniciou anticoagulação com heparina não fraccionada em perfusão; a qual foi alterada para heparina de baixo peso molecular (enoxaparina).

Durante o internamento na UCI, a extubação da doente foi complicada devido a obstrução alta da via aérea com necessidade de corticoterapia em altas doses. Foi então extubada ao 15º dia de internamento, verificou-se disfonia e disfagia tendo-se confirmado parésia da corda vocal direita. No restante exame neurológico mantinha hemiparesia esquerda grau II e hemihipostesia esquerda; A reavaliação imagiológica por ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) documentou evolução para a cronicidade do enfarte do território cortical posterior da artéria cerebral média direita. (Figura 2)



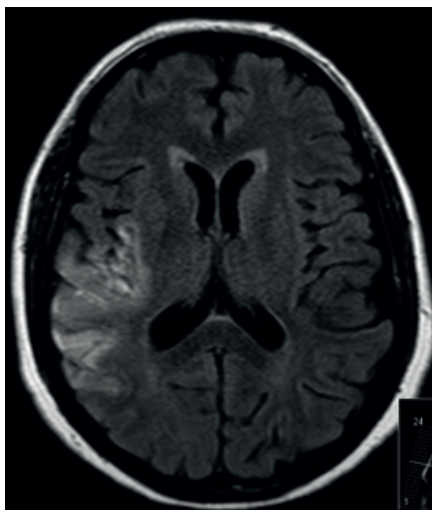


Figura 2 RM-CE : Enfarte crónico da ACM direita

A doente foi transferida ao 16º dia internamento para enfermaria de Medicina Interna. Perante quadro de hipotensão grave refractária a fluidos e dor abdominal generalizada, com descida marcada do valor de hemoglobina sem alterações marcadas da coagulação foi realizada tomografia computadorizada abdómino-pélvica que identificou extenso hematoma da coxa direita. O quadro foi interpretado como choque hemorrágico, tendo-se procedido a reposição volémica agressiva, transfusão de concentrado eritrocitário, complexo protrombínico e fibrinogénio e suspensão da anticoagulação, com resolução do quadro e estabilização hemodinâmica sustentada.

Verificou-se melhoria progressiva do quadro neurológico ao longo do internamento com recuperação da disfagia e da hemiparesia esquerda, permitindo a marcha, mantendo apenas disfonia.

No seguimento em consulta, repetiu-se estudo pro-trombótico aos 6 meses e 12 meses após o evento agudo, sem alterações. (tabela 1 e 2).

Num seguimento de 2 anos, não houve recorrência de eventos cerebrovasculares, mantendo-se medicada com anti-agregação plaquetária (ácido acetilsalicílico). Perante as complicações hemorrágicas documentadas no internamento não foi reintroduzida anticoagulação. Após discussão multidisciplinar envolvendo Cardiologia de Intervenção não foi considerada haver indicação para encerramento do FOP.

## DISCUSSÃO

Este caso traduz um claro exemplo de embolia paradoxal em doente com FOP até então assintomático, aneurisma do septo interauricular (ASIA) e shunt cardíaco direito-esquerdo. Entre os factores de risco tromboembólico conhecidos a doente apresentava obesidade e toma de contraceptivos orais contendo estrogénios.

Salienta-se a importância da investigação etiológica exaustiva dos AVC em doentes jovens, onde se torna fundamental, para além de pesquisa de trombofilia, recorrer ao ecocardiograma transesofágico para excluir alterações anatómicas congénitas. Além disso, a distinção de diferentes causas do AVC embólico é importante para uma orientação mais eficiente da terapêutica.

A abordagem do FOP representa um desafio na prática clínica, uma vez que o seu diagnóstico precoce é importante para prevenir eventos embólicos. O mecanismo fisiopatológico responsável pelo evento cerebrovascular em doentes com FOP aponta para um mecanismo de embolia paradoxal cerebral [4,5,7]. A pesquisa da fonte primária dos êmbolos, em doente com FOP identificado, passa pela realização de eco-Doppler dos membros inferiores, uma vez que a trombose venosa profunda (TVP) corresponde à fonte embólica periférica documentada, em cerca de 7,6 a 9,5% das situações [4,5,7], como se verificou no caso em apreço. A coexistência de outras alterações anatómicas, nomeadamente ASIA, aumenta o risco de recorrência de eventos cerebrovasculares [8,10,11]. Estudos prospectivos observacionais estimaram a recorrência de eventos cerebrovasculares entre 3 a 12% no primeiro ano, sendo este risco mais elevado quando coexiste ASIA ou shunt cardíaco direito-esquerdo [11].

A intervenção terapêutica mais adequada para prevenção secundária de evento cerebrovascular em indivíduos com FOP não está completamente consensualizada. [11], não existindo actualmente normas de orientação terapêuticas claramente estabelecidas. As actuais recomendações internacionais (orientações da American Heart Association 2014) não suportam o encerramento do FOP e na prevenção secundária não está documentada a superioridade do tratamento cirúrgico versus tratamento médico [4,12].

Segundo resultados publicados do estudo CLOSURE I Trial (2013) (ensaio prospectivo multicêntrico aleatorizado) com o objetivo de avaliar o benefício do encerramento percutâneo versus tratamento médico na prevenção de recorrência de eventos num período de 2 anos, não foram verificadas diferenças significativas tanto na prevenção secundária, como na taxa de mortalidade em doentes submetidos a intervenção percutânea [10]. Outro estudo europeu, PC Trial (2012), apresenta resultados semelhantes [8]. Estudos mais recentes continuam a não demonstrar superioridade do tratamento cirúrgico [13,14]. Importa adicionalmente considerar os riscos inerentes à intervenção percutânea, pelo que a análise benefício/risco deverá ser individualizada.

No que concerne à escolha do tratamento médico, anti-coagulação (varfarina) versus anti-agregação plaquetária, verificou-se que em doentes com AVC criptogénico a antiagregação antiplaquetária reduz a taxa de recorrência de AVC em 30% [15]. As recomendações actuais definidas pelo American Heart Association/American Stroke Association e American College of Chest Physicians, apontam como tratamento de 1ª linha em doentes com AVC e FOP a antiagregação com ácido acetilsalicílico, não sendo reconhecida superioridade no tratamento com anticoagulação (classe IIB nível de evidência B); excepto nos casos em que existe evidência ou outros factores de risco para trombose venosa [12]. No caso que descrevemos, apesar de a doente apresentar factores de risco para trombose venosa não foi reintroduzida anticoagulação perante a ocorrência de complicação hemorrágica major, reforçando a relevância da decisão terapêutica individualizada.

Em conclusão, salienta-se a importância da investigação etiológica alargada no doente jovem com acidente vascular cerebral. Reforça-se a ausência de orientações terapêuticas consensualizadas e generalizáveis na abordagem dos casos de FOP, mesmo com fenómenos embólicos paradoxais associados como o AVC, onde contudo a terapêutica antiagregante parece ser suficiente e apresentar a melhor relação benefício/risco para prevenção secundária na maioria dos doentes.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Sousa Uva M., Matias Dias C.; Prevalência de Acidente Vascular Cerebral na população portuguesa dados da amostra. Boletim epidemiológico, artigo breve nº4 Departamento de epidemiologia.(2013) INSA, ECOS
- [2] Gon Y., Okazaki. S, Terasaki. Y, Sasaki. T, Yoshimine. T. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients. *ANN Clin and Transl Neurol* 2016;3(4): 280-287
- [3] Albers. GW; Bernstein RA, Brachmann J, et al. Heart Rhythm Monitoring Strategies for Cryptogenic Stroke: 2015 Diagnostics and Monitoring Stroke Focus Group Report. *J Am Heart Assoc.* 2016 March; 5(3) :1-12 doi: 10.14740/jocmr2491w
- [4] De Vecchis R., Baldi. C. Unresolved or Contradictory Issues About Management of Patients With Patent Foramen Ovale and Previous Cryptogenic Stroke: Additional Randomized Controlled Trials Are Eagerly Awaited. *J Clin Med Res.* 2016 May;8(5):361-366
- [5] Nouh. A, Hussain. M , Mehta. T ,Yaghi.S. Embolic Stroke of Unknown Source and cryptogenic Stroke : implications in Clinical Practice. *Review Front Neurol.* 2016 March;(7), article 37, doi: 10.3389/fneur.2016.00037
- [6] Zhang.C, Kasner.S. Diagnosis, prognosis, and management of cryptogenic stroke. 2016 Feb ; *F1000 Faculty Rev*:168
- [7] Ryoo. S, Chung.J-W, Mi Ji Lee. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source. *J. Am Heart Assoc.* 2016 April ;(19)
- [8] Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991-999
- [9] Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of Interatrial Shunts and Migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Feb;45(4):489-492
- [10] Meier B, Kalesan B, Heinrich P, Mattle A, Khattab.A, Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *N Engl J Med* 2013;(368):1083-1091.
- [11] Paiva L, Dinis P, Providência R, Costa M , Margalho S , Goncalves L. Encerramento percutâneo de foramen ovalepatente registo da prevenção da embolia cerebral paradoxal. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(3):151-157
- [12] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke.* 2014;47(7):2160-2236
- [13] Moon J, Kang WC, Kim S et al. Comparison of Outcomes after Device Closure and Medication Alone in Patients with Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Korean Population. *Yonsei Med J* 2016 May;57(3):621-625
- [14] Araszkievicz A, Grygier M, Iwańczyk S, Trojnariska O, Lesiak M, Grajek S. Long-term follow-up after percutaneous closure of patent foramen ovale with Amplatzer PFO Occluder: a single center experience. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2016;12(1):49-54.
- [15] Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus Medical Therapy of Patent Foramen Ovale and Presumed Paradoxical Thromboemboli. *Ann Intern Med.* 2003 Nov 4;139(9):753-60

# FUSÃO ESPLENOGONADAL DESCONTÍNUA – MASSA TESTICULAR RARA

## Discontinuous Splenogonadal Fusion – Rare Testicular Mass



<sup>1</sup>Mariana Morgado, <sup>2</sup>João Albuquerque, <sup>3</sup>Miroslava Gonçalves

<sup>1</sup>Interna do 3º ano de Cirurgia Pediátrica - Hospital de Santa Maria - Lisboa - Portugal  
<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Cirurgia Pediátrica - Hospital de Santa Maria - Lisboa - Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Sénior e Directora do Serviço de Cirurgia Pediátrica  
Hospital de Santa Maria - Lisboa - Portugal

### RESUMO

A fusão esplenogonadal é uma malformação congénita rara, consistindo na fusão entre o tecido esplénico e gonadal. Afecta predominantemente o sexo masculino, podendo apresentar-se como criptorquidia. O seu diagnóstico pré-operatório é difícil, podendo ser confundido com massa testicular maligna, propiciando orquidectomias desnecessárias. Este caso clínico, relativo a um caso de fusão esplenogonadal descontínua, pretende alertar para a apresentação clínica e abordagem desta patologia infrequente.

### ABSTRACT

Splenogonadal fusion is a rare congenital abnormality, consisting of spleen and gonadal fusion, and this condition may present as cryptorchidism. A preoperative diagnosis is difficult, and it may be mistakenly diagnosed as a gonadal tumor of malignant nature leading to unnecessary orchiectomy. This case report, concerning a discontinuous form of splenogonadal fusion, aims to highlight the different clinical presentations and recommended management of this infrequent diagnosis.

## INTRODUÇÃO

A fusão esplenogonadal é uma malformação congénita rara, com menos de 200 casos publicados, que consiste na fusão entre o baço e a gónada ou o remanescente do mesonefros [1].

O desenvolvimento celular do baço primitivo, no mesogastro dorsal esquerdo (Fig. 1), ocorre durante a quinta semana de gestação [1]. Posteriormente, a rotação do intestino embrionário aproxima a prega urogenital esquerda (que contém a mesoderme gonadal) do primórdio esplénico, potenciando a sua fusão [2].

Geralmente diagnosticada na primeira década de vida (cerca de metade dos casos [3]), sendo 14 vezes mais prevalente no sexo masculino [3-5]. Ocorre maioritariamente na gónada esquerda (97%) [6,7].

A classificação de Putschar e Manion define dois tipos [4-5]: o contínuo e o descontínuo. A diferença entre ambos é que na forma contínua existe de uma ligação entre o tecido esplénico ortotópico e heterotópico, através de um cordão esplénico ou fibroso [8], ausente na forma descontínua [6].

Descrevemos um caso clínico de fusão esplenogonadal descontínua, diagnosticado intra-operatóriamente.

## CASO CLÍNICO

Criança do género masculino, de 14 meses de idade, sem antecedentes pessoais relevantes, seguido em consulta de Cirurgia Pediátrica desde os 2 meses por hidrocelo esquerdo. Aos 7 meses de idade, apresentava testículos tópicos, com nódulo indolor no polo superior do testículo esquerdo, sem hidrocelo residual. Solicitou-se uma ecografia inguinal na qual se identificou um quisto do cordão com 33x11mm, com indicação para seguimento periódico. Por aumento rápido do volume escrotal esquerdo, recorreu novamente à consulta tendo sido reobservado aos 13 meses de idade. Realizou-se nova ecografia que revelou duas massas sólidas escrotais esquerdas, com 17mm, fundidas ao polo resticular superior, vascularizadas. Suspeitando-se de tumor testicular maligno, fez doseamento de CA 125 e  $\beta$ HCG que eram normais e de alfa-fetoproteína cujo valor era cinco vezes superior ao normal, tendo sido proposta cirurgia imediata.

Intraoperatoriamente identificou-se uma massa no polo superior do testículo esquerdo (Fig. 2), fundida ao testículo, macroscopicamente compatível com tecido esplénico sem continuidade intraperitoneal, tal como se observava na ecografia pré-operatória. Excisou-se a mesma, preservando o testículo, e realizou-se ainda o encerramento alto do

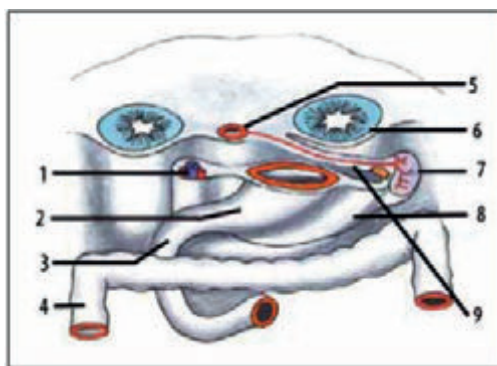


Fig. 1 Representação esquemática da localização do baço após rotação do estômago e intestino (7ª semana) [1]. 1. mesogastro ventral, 2. estômago, 3. duodeno, 4. cólon ascendente, 5. aorta, 6. rim, 7. baço, 8. ligamento gastroesplénico, 9. ligamento frénicoesplénico



Fig. 2 Fusão esplenogonadal descontínua

canal peritoneovaginal que se mantinha patente e a excisão distal do saco. A cirurgia decorreu sem intercorrências tendo tido alta ao primeiro dia de pós-operatório.

A análise anatomo-patológica confirmou o diagnóstico intraoperatório de tecido esplênico, sem outras alterações associadas.

Após um ano de seguimento, mantém-se assintomático, com testículos nas bolsas escrotais homólogas sem alterações ao exame objectivo. Realizou ecografia abdominal aos três meses pós-cirurgia que excluiu alterações do baço ortotópico.

## DISCUSSÃO

---

A fusão esplenogonadal é uma entidade rara, que se manifesta, no sexo maculino, por escroto vazio ou nódulo inguino-escrotal. Dada a diversidade de diagnósticos diferenciais, incluindo patologias mais frequentes como hérnia inguinal, criptorquidia ou hidrocelo [2], o diagnóstico pré-operatório é desafiante, como no caso supracitado em que se apresentava inicialmente como um hidrocelo e, posteriormente, como uma massa sólida escrotal.

Infrequentemente pode manifestar-se como oclusão intestinal secundária à compressão do cordão intraperitoneal [4] ou como escroto agudo por ruptura esplénica ou torsão do cordão espermático [6]. Em contexto de esplenomegalia infecciosa, seja por gastroenterite [3], mononucleose [9] ou malária [4], verifica-se um aumento do tecido esplênico ortotópico e heterotópico, podendo apresentar-se como causa de escroto agudo.

Este caso de fusão descontínua, segundo a classificação de Putschar e Manion [4], é 2 a 5 vezes menos frequente que a malformação contínua [6], dificultando o diagnóstico diferencial.

Frequentemente associa-se a malformações congénitas, cinco vezes mais frequentes no tipo contínuo [3], sendo o defeito mais frequente a criptorquidia [3,8-9]. Existem alguns casos de tumor testicular concomitante, todos associados a criptorquidia, que será provavelmente o factor de malignidade [6-7].

A suspeita de fusão esplenogonadal deve ser confirmada ecograficamente, surgindo como uma massa isoecoica ou hipoeicoica encapsulada, vascularizada e extratesticular [6,8]. O estudo pode ser complementado com cintigrafia com tecnécio-99m para identificar tecido esplênico heterotópico [2], tomografia computadorizada [9] ou ressonância magnética [10].

Na presença de um diagnóstico pré-operatório, sem complicações associadas, a cirurgia não é mandatória [3,7]. Optando por um tratamento cirúrgico, na presença de complicações ou perante incerteza diagnóstica, deve excisar-se o tecido esplênico e o eventual cordão esplênico, pesquisar a patência do canal peritoneo-vaginal e proceder à sua laqueação. Na ausência de um diagnóstico pré-operatório, a preservação da gónada fica dependente da identificação intra-operatória pelo cirurgião. O diagnóstico definitivo é anatomo-patológico [6].

A fusão esplenogonadal isolada tem bom prognóstico, podendo ser condicionada na presença de malformações concomitantes [1,3].

A evicção de gonadectomias desnecessárias depende da acuidade do diagnóstico diferencial realizado pré-operatoriamente ou intra-operatoriamente. No caso clínico apresentado foi realizado o diagnóstico intra-operatório, permitindo uma decisão terapêutica adequada.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Varga I., Galflova P., Adamkov M., Danisovic L., Polak S., Kubikova E., Galbavy S. Congenital anomalies of the spleen from an embryological point of view. *Med Sci Monit* 2009; 15(12):269-276.
- [2] William L.D., Mark A. B. Splenogonadal fusion: a case report and review of literature. *Journal of Pediatric Surgery* 2005; 40:E5-7.
- [3] Wan-Fu L., Mei-Xiang L., Xhu M., Ya-Jun C. Splenogonadal fusion: report of four cases and review of the literature. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2013; 6:816-818.
- [4] Guarin U., Dimitrieva Z., Ashely S. J. Splenogonadal fusion – a rare congenital anomaly demonstrated by <sup>99</sup>Tc-sulfur colloid imaging: case report. *Journal of Nuclear Medicine* 1975; 16:922-924.
- [5] Jayasundara J. A. MD., Vithana V. H. MD., Lamahewage A. K. A case of continuous-type splenogonadal fusion. *Singapore Med J* 2013; 54(6): e123-e124.
- [6] Rena D. M., MD et Dennis B. L. Splenogonadal fusion: na unusual case of an acute scrotum. *Reviews in Urology* 2013; 15(4):197-201.
- [7] Lopes R.I., Medeiros M. T., Arap M. A., Cocuzza M. S., Hallak J. Splenogonadal fusion and testicular cancer: case report and review of the literature. *Einstein* 2012; 10(1): 92-95.
- [8] Stewart V. R., Sellars M. E., Somers S., Muir G. H., Sidhu P. S. Splenogonadal fusion – B-Mode and Color Doppler Sonographic Appearances. *J Ultrasound Med* 2004, 23:1087-1090.
- [9] Li Y. H. Preoperative detection of splenogonadal fusion by TC. *Surg Radiol Anat* 2009; 31: 733-735.
- [10] Sountoulides P., Neri F., Bellocci R., Schips L., Cindolo L. Splenogonadal fusion mimicking a testis tumour. *Journal of Postgraduate Medicine* 2014; 60(2): 202-204.

# GRIFE H1N1 NA GRAVIDEZ

## H1N1 Flu in Pregnancy



Sara Rodrigues Pereira; Isabel Pereira; Alexandra Henriques; Helena Ferreira

Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução

### RESUMO

A infeção pelo vírus influenza H1N1 associa-se a maior taxas de morbilidade e mortalidade do que a gripe sazonal. A mulher grávida representa um grupo de risco, sendo mais suscetível a complicações respiratórias e sistémicas, nomeadamente no terceiro trimestre.

É descrito o caso de uma grávida de 33 anos, admitida para indução do trabalho de parto às 38 semanas de gestação, no contexto de alterações na avaliação ecográfica dos fluxos. Durante o internamento, a grávida iniciou sintomatologia compatível com infeção respiratória.

Devido à deterioração fulminante da função respiratória e índice de Bishop desfavorável foi realizada uma cesariana segmentar transversal. Após o parto a doente foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos devido a instabilidade respiratória. Por suspeita de infeção pelo vírus H1N1 a doente iniciou terapia empírica. Para além desta, foi confirmada sobreinfeção bacteriana, complicada com derrame pleural e bronquiectasias. Este quadro condicionou vários dias de intubação e de antibioterapia de largo espectro. Teve alta apenas no vigésimo nono dia após o parto.

### ABSTRACT

H1N1 infection is associated with higher morbidity and mortality than seasonal flu. Pregnant women represent a risk group, being more susceptible to respiratory and systemic complications, especially in the third trimester.

We report a case of a 33 years-old term pregnant patient, admitted for induction of labor at 38 weeks of gestation due to alterations of flowmetry. During hospitalization the patient showed signs and symptoms consistent with respiratory infection. Due to fulminant deterioration of the respiratory condition and unfavorable Bishop score we decided to submit the patient to a cesarean section, performed without complications. Immediately after delivery the patient was transferred to the Intermediate Care Unit due to respiratory instability. For suspected H1N1 infection the patient began empirical therapy. Apart from H1N1 infection, a superinfection by *Staphylococcus aureus* was confirmed, and the situation was complicated by pleural effusion and bronchiectasis. This condition forced several days of intubation and wide-spectrum antibiotic therapy. She was discharged twenty-nine days after delivery doing well.



## INTRODUÇÃO

---

Com base nas pandemias de gripe de 1918 e 1957, o vírus da gripe A despertou grande preocupação pela sua taxa de morbidade e mortalidade. Durante a pandemia de 1918, numa série de 1350 casos de mulheres grávidas reportados, cerca de 50% desenvolveu pneumonia e mais de metade destas acabaram por falecer, sendo a taxa de mortalidade superior no terceiro trimestre<sup>1</sup>. Já na pandemia de 1957, no Minnesota, 50% das mulheres em idade reprodutiva que faleceram estavam grávidas. [2]

Perante a pandemia de 2009, ficou globalmente [3,7] demonstrada a maior fragilidade da mulher grávida em relação aos efeitos deletérios do vírus influenza H1N1.

A maior suscetibilidade durante a gravidez está associada a alterações bioquímicas, mecânicas, hemodinâmicas e imunológicas que se tornam ainda mais pronunciadas no terceiro trimestre de gestação [8]. Estas alterações incluem diminuição da capacidade pulmonar, aumento do débito cardíaco, aumento do consumo de oxigénio [9] e diminuição da pressão oncótica, o que predispõe ao desenvolvimento de edema pulmonar. [10] O risco de hospitalização foi calculado por Schanzer et al [11] como sendo 18 vezes superior em relação a uma mulher não grávida saudável. Este risco é superior nas grávidas que apresentem outras comorbilidades como asma e diabetes mellitus. [12,13] A Organização Mundial de Saúde (OMS), concluiu que as grávidas apresentam um risco dez vezes superior de precisarem de cuidados intensivos do que a população geral.[14]

O vírus influenza atua de forma sinérgica com outros organismos patogénicos. As coinfeções respiratórias associam-se a maiores taxas de mortalidade que resultam em internamentos hospitalares e em UCI mais prolongados. Segundo um estudo Americano (2014) dos 507 doentes com infeção grave por H1N1, 22,5% apresentavam coinfeção bacteriana assim como um terço dos 99 doentes que acabaram por falecer. O agente patogénico mais prevalente foi o *S. aureus*, sendo o MRSA o agente mais frequente adquirido na comunidade. [15]

A vacinação contra o vírus influenza (vacina da gripe) é recomendada a todas as grávidas pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e pelo Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [16] Na Europa estão disponíveis vacinas em unidose e multidose; são compostas por vírus inativados, estando todas aprovadas para uso em grávidas. [17] Nos estudos elaborados sobre a segurança da vacina, não existe evidência que esta se associe a efeitos adversos durante a gravidez [18,19] e os principais efeitos secundários são semelhantes às anteriores vacinas da gripe sazonal. [20]

Apresenta-se um caso que ilustra a vulnerabilidade da mulher grávida perante a infeção pelo vírus influenza H1N1, nomeadamente no terceiro trimestre. A evolução do presente caso resultou em complicações clínicas graves levando à necessidade de uma atuação multidisciplinar, enaltecendo assim o papel da vacinação das grávidas contra a gripe sazonal.

## CASO CLÍNICO

---

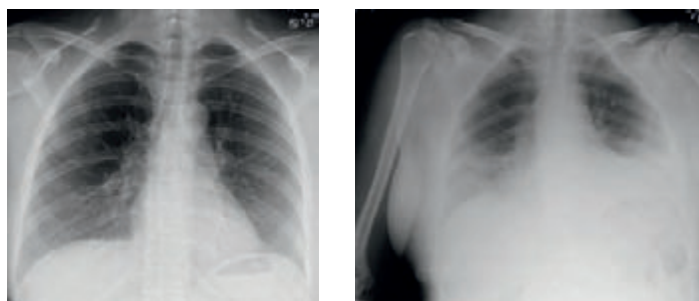
Grávida de 33 anos, caucasiana, ORh+, Gesta I. Com antecedentes de: asma brônquica juvenil e rinite alérgica controlada com loratadina 10 miligramas por via oral nas crises. Vigiada na Consulta de Medicina Materno-Fetal do nosso Hospital por artéria umbilical única e pequena comunicação interventricular apical do feto.

Às 38 semanas apresentava serologias do terceiro trimestre negativas e exsudado vaginal positivo para Estreptococos do grupo B. Foi realizada ecografia que demonstrou feto cefálico, estimativa de peso no percentil 36, placenta anterior fúndica, índice de líquido amniótico dentro da normalidade, índice de resistência na artéria umbilical superior ao percentil 95. De acordo com o protocolo do serviço, foi proposta para indução de trabalho de parto dada a alteração na fluxometria fetal.

Às 38 semanas e 2 dias de gestação foi internada e realizou-se priming do colo com dinoprostone 10 mg, em dispositivo vaginal de liberação lenta. Encontrava-se assintomática e a avaliação analítica revelou neutrofilia (85%) sem leucocitose e proteína C reativa (PCR) de 3,7 mg/dl.

Na madrugada do segundo dia de internamento iniciou quadro de tosse produtiva mucopurulenta e desconforto torácico. As queixas agravaram-se durante a manhã com dispneia (saturação de O<sub>2</sub> de 95% em ar ambiente) e febre (temperatura timpânica: 38,2°C). À auscultação pulmonar apresentava sibilos dispersos em ambos os hemitoraces e aumento do tempo expiratório. Realizou radiografia do tórax que se revelou compatível com o diagnóstico de pneumonia atípica e iniciou antibioterapia empírica com amoxicilina e ácido clavulânico e azitromicina associadas a terapêutica broncodilatadora por via inalatória e aporte de O<sub>2</sub> a 2 l/min por máscara de Venturi. Foi feita a primeira aplicação vaginal de 25 mcg de misoprostol às 16h15, o colo apresentava-se posterior, formado e fechado. O traçado cardiotocográfico manteve-se sempre tranquilizador. Pelas 20h00 verificou-se agravamento do quadro respiratório e as características do colo eram sobreponíveis às da última avaliação, traduzindo um Índice de Bishop desfavorável.

A nova radiografia do tórax revelou agravamento franco do padrão imagiológico, compatível com evolução clínica do quadro (Fig.1 e 2). Foram efetuadas colheitas específicas para a pesquisa do vírus H1N1 e a doente foi submetida a cesariana segmentar transversal, sob anestesia geral, que não teve intercorrências. O recém-nascido, do sexo masculino, pesava 2925 gr e Índice de Apgar foi 9/10.



Figuras 1 e 2: Telerradiografias torácicas do primeiro dia de internamento, das 12:34 e das 21:05 respectivamente.

Após o término da cesariana, a doente foi transferida sob ventilação mecânica para a UCI. Por suspeita de infecção a H1N1 iniciou empiricamente oseltamivir 150 mg/dia, ceftriaxone 1gr/dia e azitromicina 500mg/dia. Apesar da terapêutica instituída a doente manteve progressivo agravamento do quadro com hiperreactividade brônquica, secreções brônquicas espessas e aumento da PCR de 19 para 34 mg/dl.

No quarto dia de puerpério confirmou-se infecção pelo vírus H1N1 e no quinto dia sobreinfecção com *Staphylococcus aureus*. Suspendeu-se o ceftriaxone e iniciou flucloxacilina 1gr de 6 em 6 horas, i.v.

Também no quinto dia, fez tomografia computadorizada (TC) do tórax (Fig. 3) que revelou consolidações bilaterais, cavitações e derrame pleural loculado à esquerda. Foi submetida a tentativa de drenagem por toracocentese, sem sucesso e complicada por enfisema subcutâneo e pneumotórax. No oitavo dia repetiu TC do tórax (Fig. 4) onde se visualizavam consolidações, bronquiectasias, bronquiolectasias, imagens quísticas bilaterais e à esquerda aumento do derrame pleural, pneumotórax moderado e enfisema subcutâneo.

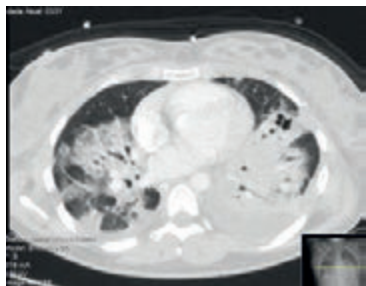


Figura 3: Primeira TC tórax (D5): Consolidações bilaterais, Cavitações e derrame pleural loculado à esquerda.

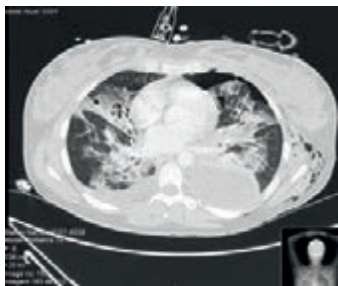


Figura 4: Segunda TC tórax (D8): Consolidações bilaterais, bronquiolectasias e bronquiectasias, imagens quísticas. Aumento do derrame pleural loculado à esquerda. Pneumotórax moderado à esquerda e enfisema subcutâneo à esquerda.

No nono dia foi submetida a descorticação pulmonar, individualizaram-se múltiplas locas e pus, cujo resultado bacteriológico foi compatível com *Staphilococcus aureus* metilina sensível. Foi submetida a broncoscopia que revelou alterações inflamatórias sem secreções brônquicas.

No dia seguinte repetiu TC de tórax (Fig. 5), que evidenciou pequeno derrame pleural esquerdo em cavidade livre, aumento do derrame pleural à direita e aumento das áreas de consolidação parenquimatosas com broncograma aéreo e bronquiectasias. O exame bacteriológico evidenciou sobreinfecção por *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter aerogenes*. Iniciou antibioterapia com Piperacilina/Tazobactan 4,5 gr de 8 em 8 horas.

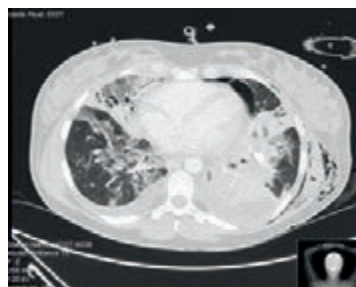


Figura 5: Terceira TC tórax (D18): Pequeno derrame pleural esquerdo em cavidade livre, derrame pleural à direita. Áreas de consolidação parenquimatosas com broncograma aéreo/bronquiectasias.

Foi extubada no décimo nono dia e finalmente, no vigésimo terceiro dia iniciou cinesioterapia respiratória intensiva, levante para cadeirão e fisioterapia a fim de recuperar o tônus muscular. Foi transferida para o Serviço de Pneumologia onde manteve evolução favorável do quadro até à alta, vinte e nove dias após o parto.

## DISCUSSÃO

No caso descrito a coinfeção do mesmo hospedeiro por vírus e bactérias resultou num quadro patológico mais agressivo quando comparado com infeções simples. A sobre-infecção bacteriana ocorre por mecanismos patogénicos de coinfeção viral-bacteriana estabelecidos [21] e tem sido apontada como causa de morte nas várias pandemias por influenza, incluindo a pandemia H1N1 em 2009/2010.

Um estudo prospetivo realizado em França por Freund R. et al [23] incluiu 882 mulheres e teve como objetivo estudar as características da pandemia da gripe A durante a gravidez. Este estudo revelou que existiu uma baixa cobertura das gestantes contra a gripe A/H1N1, particularmente em mulheres imigrantes e com baixo nível socioeconómico, provavelmente

por menor acesso à informação. [23] A vacinação continua a ser o método mais efetivo para prevenção de doença grave e suas sequelas provocadas pelo vírus H1N1

No que diz respeito ao tratamento e perante uma infecção comprovada ou suspeita pelo vírus H1N1 os CDC recomendam a instituição imediata de terapêutica antiviral empírica com oseltamivir. [21] Um estudo retrospectivo de Beau AB. et al (França 2014) concluiu que não existe associação significativa entre desfechos fetais adversos, incluindo aborto, parto pré-termo, baixo peso à nascença, patologia neonatal, malformações congênitas e o uso de oseltamivir durante a gravidez. [24]

Existem vários casos descritos de infecção por H1N1 complicada por *Staphylococcus aureus*. [25] Num estudo prospetivo realizado no Canadá foram descritas as bactérias que mais frequentemente se associam ao vírus H1N1: *Staphylococcus coagulase negativo* (17,7%); *Staphylococcus aureus* (15,2%); *Pseudomonas* (13,9%); *Streptococcus pneumoniae* (8,6%). [25]

Este caso reforça a importância da vacinação de todas as mulheres grávidas contra o vírus da gripe (que inclui o H1N1) de forma a diminuir possíveis complicações neste grupo de risco. A difusão de informação e desmistificação dos riscos atribuídos à vacina é fundamental para atingir uma boa taxa de vacinação e conseqüentemente uma menor frequência de casos de gripe A e suas complicações, nomeadamente a coinfeção por agentes bacterianos. A vacina pode ser administrada com segurança em qualquer trimestre da gravidez, não existindo evidências de possíveis efeitos adversos na gravidez associados à sua administração.

Neste sentido, dada a gravidade do quadro assim como o risco elevado de mortalidade é fundamental que o tratamento da grávida seja feito num hospital terciário com apoio multidisciplinar.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Harris J. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 1919; 72:978-80.
- [2] Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 1172-75.
- [3] Rojas-Suarez J, Paternina-Caicedo A, Cuevas L, Angulo S, Cifuentes R, Parra E, et al. Maternal mortality due to pandemic influenza A H1N1 2009 virus in Colombia. *J Perinat Med.* 2014;42(1):19-26.
- [4] Yu H, Feng Z, Uyeki TM, Liao Q, Zhou L, Feng L, et al. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):457-65.
- [5] Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJ, Hashim A, Gadd EM, Lim WS, Semple MG, et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009) *Thorax.* 2010;65(7):645-51.
- [6] Doyle TJ, Goodin K, Hamilton JJ. Maternal and neonatal outcomes among pregnant women with 2009 pandemic influenza A(H1N1) illness in Florida, 2009-2010: a population-based cohort study. *PLoS One.*2013;8(10):2009-10.
- [7] Da Silva AA, Ranieri TMS, Torres FD, Vianna FSL, Paniz GR, Sanseverino PB, et al. Impact on pregnancies in south Brazil from the influenza A (H1N1) pandemic: cohort study. *PLoS One.*2014;9(2):e88624.
- [8] Tamma PD, Ault KA, Rio CD, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 547-552.
- [9] Longman RE, Johnson TR. Viral respiratory disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:120-5.
- [10] Ozyer S, Unlü S, Celen S et al. Pandemic influenza H1N1 2009 virus infection in pregnancy in Turkey. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50:312-7.

- [11] Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynecol Can* 2007; 29:622-9.
- [12] Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1315-22.
- [13] Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1705-12.
- [14] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA et al. Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374: 429-30.
- [15] Nirav S. Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC et al. Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza: Incidence and impact among 507 U.S. patients, 2013-14. *J Clin Virol*. 2016 Jul;80:12-19.
- [16] Fiore AE, Uyeki TM, Broder K et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1-52.
- [17] World Health Organization: Weekly epidemiological record 2009;84:505-516.
- [18] De Vries L, Van Hunsel F, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Van Puijenbroek E, Van Grootheest K. Adjuvanted A/H1N1 (2009) influenza vaccination during pregnancy: Description of a prospective cohort and spontaneously reported pregnancy-related adverse reactions in the Netherlands; *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100:731-8.
- [19] Cleary BJ, Rice Ú, Eogan M, Metwally N, McAuliffe F. 2009 A/H1N1 influenza vaccination in pregnancy: uptake and pregnancy outcomes – a historical cohort study; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:163-8.
- [20] Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008;14:95-100.
- [21] Rasmussen SA, Kissin DM, Yeung LF et al. Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group. Preparing for influenza after 2009 H1N1: special considerations for pregnant women and newborns. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:S13-20.
- [22] Deng JC. Viral-bacterial interactions-therapeutic implications. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7:24-35.
- [23] Freund R, Ray C, Charlier C et al. Inserm COFLUPREG Study Group. Determinants of Non-Vaccination against Pandemic 2009 H1N1 Influenza in Pregnant women: A Prospective Cohort Study; *PLoS One* 2011;6.
- [24] Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T, Montastruc JL, Damase-Michel C, Lacroix I. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *BJOG* 2014;121:895-900.
- [25] Tsigrelis C, Mohammad M, Fraimow HS, Dellinger RP, Marchesani D, Reboli AC. Secondary bacterial pneumonia due to *Staphylococcus aureus* complicating 2009 influenza A (H1N1) viral infection; *Infection* 2010;38:237-9.

# HEMATOMA RETROPERITONEAL NÃO TRAUMÁTICO NA ADOLESCÊNCIA, O QUE ESCONDE?

## What is Hidden Behind Non-Traumatic Retroperitoneal Haematoma in Adolescents?

Stéfanie Pereira, Ana Paula Martins, Dolores Presa, Miroslava Gonçalves

Serviço de Cirurgia Pediátrica – Departamento de Pediatria, HSM-CHLN  
Serviço de Anatomia Patológica, HSM-CHLN

### RESUMO

A hemorragia retroperitoneal não traumática é rara, potencialmente fatal e associa-se frequentemente a lesões tumorais ou estados de hipocoagulabilidade. Pretende-se com este trabalho sistematizar o diagnóstico precoce e a abordagem terapêutica adequada. Descreve-se o caso clínico de uma adolescente que recorreu ao Serviço de Urgência por lombalgia direita não traumática com 24h de evolução. Na admissão destacava-se Murphy renal positivo à direita, hemoglobina 11,2g/dL, PCR negativa e urina II sem alterações. A ecografia abdominal, complementada por angio-TC, revelou hematoma na área da suprarrenal direita, sem extravasamento de contraste. Por instabilidade hemodinâmica realizou-se laparotomia exploradora. Identificou-se volumoso hematoma retroperitoneal, envolvendo o rim e glândula suprarrenal direita que implicou nefrectomia e adrenalectomia direita. O estudo anátomo-patológico revelou rotura de quisto vascular da suprarrenal direita.

A hemorragia da glândula suprarrenal apresenta uma clínica inespecífica, responsável por situações catastróficas, exceto se reconhecida e tratada atempadamente.

Palavras chave: hematoma retroperitoneal, choque hipovolémico, quisto da suprarrenal

### ABSTRACT

Non-traumatic retroperitoneal hemorrhage is rare, potentially fatal and often associated with tumor lesions or with antiplatelet or anti-coagulant therapies. The aim of this work is to systematize early diagnosis and define therapy approach.

We describe a teenager who went to the Emergency Department due a non-traumatic right low back pain with 24 hours of evolution. On admission was found a positive Murphy renal sign, hemoglobin 11,2g/dL, negative RCP and urine dipstick unchanged. Abdominal ultrasound, complemented by angio-CT, showed a right adrenal haematoma without contrast extravasation. A laparotomy was performed following hemodynamic instability. Intraoperatively was identified a massive retroperitoneal haematoma involving the kidney and right adrenal gland which implied nephrectomy and right adrenalectomy. The pathological study revealed a ruptured endothelial cyst from the adrenal gland.

The bleeding of the adrenal gland has a non specific clinical expression, but can be responsible for catastrophic situations, unless recognized and treated early.

Key words: retroperitoneal haematoma, vascular malformation, adrenal cyst

## INTRODUÇÃO

---

A hemorragia retroperitoneal é uma entidade potencialmente fatal, designada de espontânea quando não há história de trauma ou iatrogenia prévia [1].

Nesta situação, o diagnóstico pode ser particularmente desafiante, dada a heterogeneidade da apresentação clínica e dos exames complementares que nem sempre são conclusivos, devido à localização e contiguidade com outras estruturas.

Perante um quadro de hemorragia retroperitoneal espontânea é imperativo a estabilidade hemodinâmica e identificar precocemente a origem da hemorragia, de forma a orientar a atitude terapêutica adequada. A maioria dos casos reportados, refere-se à idade adulta e relaciona-se com estados de hipocoagulabilidade, com presença de tumor da suprarrenal/renal ou malformação vascular [1,2,3].

Entre os tumores suprarrenais, malignos e benignos, destacamos o carcinoma adrenocortical e o feocromocitoma, respectivamente [3,4]. Também neste grupo estão inseridos os quistos suprarrenais, que são raros [5,6]. Se o tumor for de origem renal, os mais comuns são o carcinoma renal (maligno) e o angioliopoma (benigno) [1,2].

Num doente hemodinamicamente estável, a etiologia vai condicionar o tratamento conservador, pelo que a investigação diagnóstica e, particularmente, os exames imagiológicos têm um papel privilegiado na decisão terapêutica. A destacar o reconhecimento da tomografia computadorizada (TC) como o exame de eleição para indiciar a provável etiologia e caracterização da hemorragia retroperitoneal [2].

Com este trabalho pretendemos alertar para um diagnóstico raro em idade pediátrica, com apresentação inespecífica, que exige uma monitorização clínica durante toda a investigação, de forma a evitar terapêuticas inadequadas e consequências potencialmente catastróficas.

## CASO CLÍNICO

---

Adolescente de 14 anos, sexo feminino, com antecedentes pessoais de obesidade, admitida no Serviço de Urgência por quadro clínico, com cerca de 24h de evolução, de lombalgia intensa à direita com irradiação para o hipocôndrio homolateral, associada a vômitos. Referia dor de aparecimento súbito, de intensidade progressiva, sem factor desencadeante, nomeadamente trauma. Negava outra sintomatologia associada, como febre, sensação de lipotímia, queixas urinárias ou hematúria ou história de sintomas semelhantes no passado. Negava medicação habitual ou toma recente de anti-inflamatórios não esteroides. Sem antecedentes familiares relevantes.

À entrada no serviço de urgência encontrava-se apirética, hemodinamicamente estável, referindo dor abdominal em repouso, sem sinais de irritação peritoneal à palpação e com Murphy renal positivo à direita. Dos exames complementares de diagnóstico iniciais, a salientar da avaliação analítica: Hb 11,2g/dL, leucocitose (16390/uL) com neutrofilia (82%) e PCR negativa (0,1mg/dL), função renal e ionograma dentro dos parâmetros de normalidade, análise sumária de urina sem alterações relevantes; da avaliação imagiológica: ecografia abdominal, complementada por TC abdomino-pélvico com contraste que revelou “hematoma projectado à área da suprarrenal direita com cerca de 10 cm de maior eixo em plano axial, sem evidência de lesão sólida ou de hemorragia activa” (Fig.1).

Perante os achados imagiológicos e a estabilidade clínica decidiu-se pelo internamento e iniciou fluídoterapia e antibioticoterapia endovenosa. Ficou em vigilância com monitorização cardiorrespiratória.

Cerca de 12h após internamento, verificou-se agravamento da sintomatologia e descida dos valores da hemoglobina (de 11,2 g/dL para 9,2g/dL), o que motivou reavaliação ecográfica que mostrou ligeiro aumento de volume do hematoma (Fig. 2).

Para esclarecimento da etiologia da massa suprarrenal, foi realizado estudo da função de coagulação, de marcadores tumorais e estudo da função endocrinológica. Os resultados estão representados na tabela 1.

De destacar a elevação do doseamento sérico de catecolaminas, aldosterona e renina. Restantes parâmetros laboratoriais normais.

Doseamentos	Resultados	Valores de Referência
<b>Coagulação</b>		
TP	14,1/11,6 seg	11.6 seg
ApTT	28,4/29 seg	29 seg
<b>Marcadores tumorais</b>		
CEA	<0,5 ng/mL	<5 ng/mL
$\alpha$ -Fetoproteína	1,3 ng/mL	<8.1 ng/mL
NSE	15,7 ug/L	0-16.3 ug/L
<b>Função endocrinológica suprarrenal</b>		
Catecolaminas séricas totais A   NA   DOPA	1456,6 pg/mL 214   1154,2   88,3 pg/mL	<800 pg/mL <100   <600   <800 pg/mL
Renina	151,1 pg/mL	1.5-14.7 pg/mL
Cortisol	21,7ug/dL	4.3-23 ug/dL (8 a.m)
Aldosterona	1216,5 pg/mL	10-160 pg/mL (posição deitada)
Hidroxiprogesterona	2,63 ng/mL	0.3-3 ng/mL
SDHEA	123 ug/dL	35-430 ug/dL
$\Delta$ 4-Androsteniona	0,83 ng/mL	0.3-3.3 ng/mL
Cortisol urinário	>150 $\mu$ g/dL	

Tabela 1 – Resultados laboratoriais da investigação

Legenda: TP- Tempo de Protrombina, ApTT-Tempo de Protromblastina Parcial Activada, CEA-Antigénio do Carcinoma Embrionário, NSE-Enolase Específica do Neurónio, ACTH-Hormona Adrenocorticotrófica, SDHEA- S. Dihidroepiandrostenediona.

†Os resultados dos marcadores tumorais e doseamentos urinários foram obtidos cerca de 24-48h após terem sido colhidos.

A jovem manteve-se queixosa e as avaliações analíticas seriadas mostraram agravamento dos parâmetros inflamatórios (subida da PCR para 17mg/dL), com queda progressiva da hemoglobina associada a taquicardia, pelo que a D3 de internamento, realizou transfusão de concentrado eritrocitário (UCE) com melhoria hemodinâmica. Nesse mesmo dia realizou AngioTC abdomino-pélvica que revelou “aumento das dimensões do hematoma localizado à área da glândula suprarrenal direita, não se identificando evidente extravasão de contraste, nem estruturas vasculares arteriais claramente relacionáveis com o processo hemorrágico (...)” (Fig. 3 e 4).

Foi pedido colaboração aos colegas do Instituto Português de Oncologia (IPO), ficando excluída provável etiologia neoplásica da massa.

Dados os sinais de hemorragia activa sem origem identificada, associada a instabilidade hemodinâmica, decidiu-se por laparotomia exploradora de urgência.

Intraoperatoriamente verificou-se presença de uma massa tumoral de localização retroperitoneal, envolvendo o rim direito e a suprarrenal com hemorragia intra-tumoral e ausência de líquido livre intraperitoneal. Realizou-se excisão em bloco da formação tumoral (adrenalectomia e nefrectomia direita), pela impossibilidade de individualização das estruturas.



Macroscopicamente, a peça apresentava cerca de 15-18cm de comprimento, por 8 cm de diâmetro transversal, de consistência pétreo, com aspecto de hematoma. A peça operatória foi enviada para Anatomia Patológica, cujo exame revelou “rim de estrutura conservada e quisto da glândula suprarrenal, de parede fibrosa, revestida por células endoteliais (positividade para CD31 e negatividade para AE1/AE3 e calretinina), sugestivo de quisto endotelial da suprarrenal” (Fig. 5 e 6).

Durante a cirurgia necessitou de transfusão de 5 unidades de concentrado eritrocitário (UCE) e 5 unidades de plasma fresco congelado (PFC).

No pós-operatório imediato, em cuidados intensivos pediátricos, não houve registo de intercorrências, tendo mantido tensões arteriais adequadas ao percentil e em D2 de pós-operatório foi transferida para a enfermaria de cirurgia pediátrica.

Evoluiu favoravelmente do ponto de vista clínico e analítico. Cumpriu 10 dias de antibioticoterapia e teve alta a D11 de pós-operatório, assintomática, com boa evolução cicatricial da ferida operatória. Ficou orientada para Consulta de Cirurgia Pediátrica e Consulta de Nefrologia de Rim Único. Perante a situação benigna, hormonalmente não activa e carácter isolado da patologia suprarrenal, associada à evolução favorável no pós-operatório, não está preconizado seguimento endocrinológico pós-adrenalectomia unilateral.

Actualmente com follow-up de 24 meses, sem registo de intercorrências ou complicações a longo-prazo.



Figura 1 - Ecografia abdominal e reno-vesical mostrando extenso hematoma retroperitoneal na área da supra-renal direita.



Figura 2 - TC abdominal e pélvica confirmando hematoma projetado à área da supra-renal direita, com cerca de 10cm de maior eixo, sem evidência de lesão sólida ou hemorragia ativa.



Figuras 3 (reconstrução 3D) e 4 (corte coronal) - Angio-TC abdominal revelando aumento das dimensões do hematoma (14cm), sem evidência de extravasão de contraste, nem estruturas vasculares arteriais relacionáveis com o processo hemorrágico

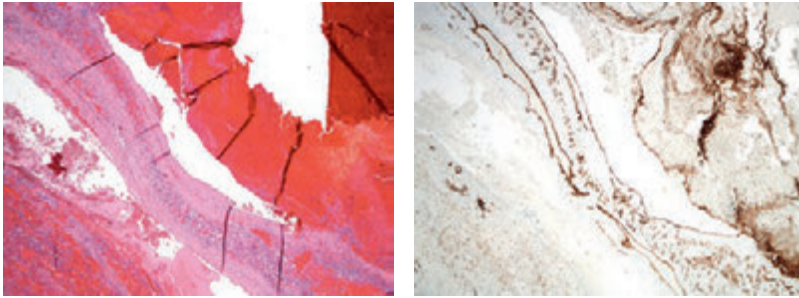


Figura 5 e 6 – A imagem à esquerda (Fig. 5) representa o quisto da glândula suprarenal, de parede fibrosa e conteúdo hemático (H&E x100). A imagem da direita (Fig. 6) mostra a imunomarcagem positiva para CD31 nas células endoteliais de revestimento do quisto.

## DISCUSSÃO

O quisto endotelial ou vascular é a formação benigna mais frequente da glândula suprarenal [6]. Tradicionalmente classificam-se em quatro tipos de acordo com a sua origem: endotelial (45%), pseudoquisto (39%), epitelial (9%) e parasitário (7%) [6,7]. Contudo, os quistos suprarenais são raros e habitualmente são diagnosticados em exames de rotina [5,8].

Este caso clínico, representa uma situação clínica rara e com uma apresentação incomum, na idade pediátrica, a de hematoma retroperitoneal.

Está descrita a possibilidade de hemorragia da suprarenal em neonatos (2:1000 recém-nascidos), mas a maior incidência de quistos suprarenais situa-se na população entre os 30 e 60 anos [4,6]. Até à data não foi encontrada nenhuma série de quistos da suprarenal na idade pediátrica.

É universalmente reconhecida a inespecificidade clínica da hemorragia suprarenal, fato relacionado quer com a localização retroperitoneal das glândulas suprarenais, quer com a causa subjacente. Estas premissas podem justificar a ausência prévia de sintomas nesta doente.

A manifestação mais frequente é a dor lombar ou abdominal [4], sendo o exame objectivo inespecífico. Há um caso descrito com aparecimento do sinal de Grey-Turner [9]. O choque é mais comum na presença de hemorragia da suprarenal bilateral [4].

Perante o achado de hematoma retroperitoneal, foram colocadas várias hipóteses de diagnóstico, nomeadamente: tumor da suprarenal, neuroblastoma, malformação vascular, trauma ou rotura idiopática da suprarenal, em conformidade com o grupo etário e as estruturas abrangidas pela localização do hematoma. De salientar que os tumores da suprarenal podem ser funcionalmente activos, podendo condicionar a sintomatologia do doente e sugerir o diagnóstico.

O controlo laboratorial e a avaliação no IPO permitiram excluir a provável origem maligna do tumor, e a possibilidade de se tratar de um tumor funcionalmente activo. O doseamento de cortisol sérico e urinário, aldosterona sérica, catecolaminas e metabólitos séricos e na urina 24h são fundamentais numa fase inicial da marcha diagnóstica. Já a alfa feto-proteína e CEA poderão ser mais úteis para a monitorização do tratamento.

Os exames de imagem, principalmente a TC, têm habitualmente um papel preponderante na orientação para o correcto diagnóstico, influenciando a subsequente escolha de abordagem terapêutica.

Há artigos que reportam uma elevada sensibilidade e especificidade da TC em identificar a presença de hemorragia retroperitoneal, volume e fonte. Consequentemente, este exame confere alguma confiança, quando se adopta um tratamento conservador em doentes sem

sinais de extravasamento de contraste. No entanto, a mesma bibliografia salienta que a ausência da identificação de um foco de hemorragia activa associada a aumento do volume de hematoma, deve levantar a suspeita diagnóstica de hemorragia intermitente [2,10].

No presente caso, embora não fosse possível identificar o foco de hemorragia, tanto a ecografia como a TC foram concordantes na localização da sua origem primária – a área da glândula suprarrenal.

Perante a evolução do quadro para instabilidade hemodinâmica, apesar das terapêuticas médicas instituídas, a doente foi submetida a laparotomia exploradora de urgência. É questionável o papel da laparoscopia. Os poucos estudos que existem sobre esta questão visam a população adulta e advogam que a laparoscopia é uma técnica segura [5,11,12]. Contudo, consideramos que a cirurgia aberta, na ausência do foco de hemorragia previamente conhecido e efeito de massa intra-abdominal, confere maior segurança. Esta atitude está em conformidade com outros estudos que defendem a cirurgia aberta na presença de volumosos hematomas retroperitoneais, pelo risco de hemorragia incontrolável [5,13].

Contrariamente a outros casos descritos de hemorragia da glândula suprarrenal, em que apenas a adrenalectomia foi realizada [3,7,8], no caso apresentado, dada a extensão do hematoma ao rim homolateral, não permitindo individualizar as estruturas ou confirmar qual a responsável pela hemorragia, foi imperativo proceder à excisão em bloco.

A adolescente provavelmente já teria uma história de hemorragia lenta, intratumoral que se tornou sintomática devido às dimensões e efeito de massa do hematoma, que à entrada, media 10cm.

O tratamento dos quistos suprarrenais não é consensual, particularmente devido à ausência de estudos randomizados e à falta de consistência e uniformização nas classificações das lesões quísticas suprarrenais. O conhecimento actual sobre esta patologia mantém-se escasso e baseado na descrição de uma série de casos pertencentes a instituições isoladas [14].

De uma forma geral, é colocada indicação cirúrgica perante:

1. lesões associadas a sintomatologia ou hormonalmente activas;
2. lesões com dimensão superior a 5cm e/ou;
3. lesões que revelem carácter maligno [6, 15].

No presente caso, a instabilidade hemodinâmica ditou a cirurgia.

Relativamente à técnica cirúrgica, gradualmente tem sido implantada a laparoscopia, pelos bons resultados obtidos no tratamento de tumores suprarrenais não complicados [14].

Após a adrenalectomia, com a confirmação histológica de benignidade e confirmação laboratorial de ausência de actividade hormonal irregular, é esperado um bom prognóstico, tendo sempre presente o facto de se tratar de um rim único.

Concluimos que a hemorragia da glândula suprarrenal unilateral não traumática é muito rara, tem uma apresentação clínica inespecífica e na sua avaliação devem ser excluídas lesões neoplásicas, não só através de um exame de imagem, como de uma avaliação analítica com marcadores tumorais e perfil endocrinológico específicos.

Este caso realça a importância da vigilância e monitorização do paciente até ao esclarecimento da situação clínica, pois de outra forma não seria possível o reconhecimento precoce das situações catastróficas, como a crise adrenérgica, choque e morte, que podem estar associadas à hemorragia da suprarrenal.

Agradecimentos

Agradecemos a preciosa colaboração do Dr. José Rocha e dos colegas do Instituto Português de Oncologia de Lisboa.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Sunga KL, Bellolio MF, Gilmore RM, Cabrera D. Spontaneous retroperitoneal hematoma: etiology, characteristics, management and outcome. *J Emerg Med* 2012; (43)2:e157-e161
- [2] Caleo O, Bocchini G, Paoletta S, Ierardi AM, Scionti A, Tonerini M et al. Spontaneous non-aortic retroperitoneal hemorrhage: etiology, imaging characterization and impact of MDCT on management. A multicentric study. *Radiol med* 2015; (120):133-148
- [3] Kashiwagi S, Amano R, Onoda N, Noda S, Hirata K, Asano Y et al. Nonfunctional adrenocortical carcinoma initially presenting as retroperitoneal hemorrhage. *BMC Surg* 2015; 15:46
- [4] Marti JL, Millet J, Sosa JA, Roman SA, Carling T, Udelsman R. Spontaneous adrenal hemorrhage with associated masses: etiology and management in 6 cases and review of 133 reported cases. *World J surg* 2012; 36(1):75-82
- [5] Da Silva EC, Viamontez F, Silva VS, Andrade A, Neto GJ, Gomes CP et al. Hemorrhagic adrenal cyst. *Einstein* 2012; 10(1):96-9
- [6] Lyu X, Liu L, Yang L, Gao L, Wei Q. Surgical management of adrenal cyst: a single-institution experience. *Braz J Urol* 2014; 40:656-65
- [7] White CM, Greenberg H, Davis BR, Plavsic SK. Giant hemorrhagic adrenal pseudocyst in pregnancy. *DSJUOG* 2014; 8(1):105-108
- [8] Khan MR, Ajmal S, Saleem T. Giant adrenal endothelial cyst associated with acute and chronic morbidity in a young female: a case report. *Cases Journal* 2009; 2:8841
- [9] Sönmez BM, Yilmaz, F, Özkan FB, Ongar M, Öztürk D, Cesur F. Retroperitoneal Haematoma due to spontaneous rupture and haemorrhage of adrenal cyst presenting with Grey Turner's sign. *J Pak Med Assoc* 2015; (65)7:788-789
- [10] Jordan E, Poder I, Courtier J. Imaging of non-traumatic adrenal hemorrhage. *Arj am roentgenol* 2012; 199(81):w91-98
- [11] Simforoosh N, Majidpour HS, Basin A, Ziaee SA, Behjati S, Beiji FM et al. Laparoscopic adrenalectomy: 10-year experience, 67 procedures. *Urol J* 2008; 5(1):50-4
- [12] Amarillo HA, Bruzoni M, Loto M, Castagneto GH, Mihura ME. Hemorrhagic adrenal pseudocyst: laparoscopic treatment. *Surg Endosc* 2004; 18(10):1539
- [13] Basile G, Buffone A, Cicciarella G, di Mari P, Cirino E. Hemorrhagic adrenal pseudocyst: case report. *Ann Ital Chir* 2004; 75:487-490.
- [14] Major P, Pedziwiatr M, Matlok M, et al. Cystic adrenal lesions – analysis of indications and results of treatment. *Polski Przegląd Chirurg* 2012; 84(4):184-189
- [15] Bellantone R, Ferrante A, Raffaelli M. Adrenal cystic lesions: report of 12 surgically treated cases and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:109-114

# HEMATÚRIA REFRACTÁRIA DE ETIOLOGIA MULTIFATORIAL: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

## Refractory and Multifactorial Hematuria: A Diagnostic and Therapeutic Challenge

Tiago Oliveira, Pedro Oliveira, Sandro Gaspar, Paulo Pé-Leve, Sérgio Pereira; Tomé Lopes

Serviço de Urologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Centro Académico Médico de Lisboa

### RESUMO

Descreve-se o caso clínico de um doente do sexo masculino, fumador, que se apresentou com hematúria recorrente. Após a investigação inicial, foi identificado um tumor da próstata localizado, tratado com prostatectomia radical e posteriormente submetido a radioterapia de salvação por se encontrar localmente avançado. A recorrência da hematúria conduziu à deteção de um tumor vesical não musculo-invasivo, removido por via transuretral e, concomitantemente, à identificação de um tumor do aparelho urinário alto, submetido a nefroureterectomia. A recidiva subsequente da hematúria, devida à presença de cistite rádica grave, refractária às terapêuticas conservadoras, tornou necessária a realização de cistectomia de salvação.

Trata-se de um caso que evidencia a multiplicidade de etiologias com prognósticos potencialmente desfavoráveis que podem estar na origem de um episódio de hematúria, pretendendo-se desta forma reforçar a importância de uma abordagem diagnóstica sistemática e sequencial, que permita a implementação das estratégias terapêuticas mais adequadas.

### ABSTRACT

We report a case of a male patient, with smoking habits, which presented with recurrent hematuria. The initial investigation revealed a localized prostate cancer, treated with radical prostatectomy followed by salvage radiotherapy due to locally advanced status. Hematuria recurrence led to the detection of a non-muscle-invasive bladder cancer, treated by transurethral resection and, concomitantly, to the identification of an upper urinary tract urothelial cell carcinoma, that underwent radical nefroureterectomy. Hematuria relapse due to severe and refractory radiation-induced cystitis, resistant to conservative techniques, made salvage cystectomy the only valid option to achieve hematuria control.

The considered case demonstrates the variety of potentially severe conditions that may lead to an episode of hematuria, and intends to stress the importance of a systematic and sequential diagnostic approach, that can allow the implementation of the most adequate therapeutic techniques.

## INTRODUÇÃO

A hematúria constitui um dos sintomas mais importantes do aparelho urinário. Por hematúria entende-se a presença de sangue na urina, sendo significativa quando superior a 3 eritrócitos por campo microscópico de alta potência [1,2]. O espectro clínico da hematúria varia da microhematúria assintomática à presença de hematúria grave, com anemia grave e compromisso hemodinâmico. Apesar de poderem ser diversas as causas de hematúria, até prova em contrário a sua presença deve ser encarada como sinal de neoplasia do aparelho urinário, pelo que deve sempre desencadear um processo diagnóstico rigoroso e estruturado, de forma a poder estabelecer um diagnóstico definitivo correto, que permita implementar a estratégia terapêutica mais eficaz e adequada [2].

A caracterização semiológica da hematúria engloba a diferenciação entre microhematúria e hematúria macroscópica, as fases da micção em que se evidencia, a associação com dor referida ao aparelho urinário, a presença de coágulos e a sua caracterização, assim como outros sintomas e sinais do aparelho urinário ou constitucionais [2]. Os achados semiológicos permitem estabelecer as hipóteses diagnósticas e orientar a caracterização subsequente com recurso a exames complementares, como análises séricas e urinárias, ecografia vesical e uretrocistoscopia para avaliação do aparelho urinário baixo e ecografia renal e urografia por tomografia computadorizada (Uro-TC) para avaliação do aparelho urinário alto [1,3,4].

Apesar de a etiologia da hematúria poder ser hematológica ou nefrológica, as principais causas são urológicas. Entre estas, destacam-se a infeção, a litíase, o trauma e as neoplasias do aparelho urinário [1-6]. Pela sua gravidade e frequência, salvo raras exceções, as neoplasias do aparelho urinário devem ser sempre excluídas de forma exaustiva antes de assumir outro diagnóstico em adultos com hematúria [2,4,6].

Apresenta-se o caso de um doente com hematúria recorrente e de etiologia multifactorial, cuja investigação diagnóstica permitiu a identificação de várias patologias urológicas com prognóstico potencialmente desfavorável, abordadas de forma multidisciplinar.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 74 anos de idade, com antecedentes pessoais de doença pulmonar obstrutiva crónica de predomínio enfisematoso e etiologia tabágica (70 Unidades-Maço-Ano), sem medicação habitual e sem antecedentes familiares relevantes.

Encaminhado para consulta de Urologia por episódios de hematúria macroscópica, sem outros sintomas acompanhantes e sem alterações ao exame objetivo. Efetuou ecografia renal e vesical, que não revelaram alterações para além de pequenos quistos corticais renais simples, e análises com PSA (Prostate Specific Antigen) 6,38 ng/ml. Realizou ecografia prostática transretal com próstata com 40cc e nódulo hipocogénico na zona periférica direita. Perante o achado, foi submetido a biópsia prostática transretal ecoguiada, cuja análise anatomopatológica identificou adenocarcinoma da próstata Gleason 6 (3+3), ocupando 30% da base, 60% do terço médio e 5% do ápex à direita (cT2aNxMx), sem imagens de invasão perineural, tendo o doente optado por tratamento com prostatectomia radical.

Submetido a prostatectomia radical retropúbica, tendo o procedimento e o período pós-operatório decorrido sem intercorrências, com recuperação da continência e da função erétil. Verificou-se descida do valor do PSA pós-operatório para 0,038ng/ml. A análise anatomopatológica da peça operatória revelou adenocarcinoma da próstata Gleason 7 (3+4), estendendo-se do ápex ao colo vesical, predominantemente na zona anterior, ocupando 20% do volume total, com invasão perineural e neoplasia prostática intraepitelial (PIN) de alto grau, infiltrando a cápsula, sem atingir os tecidos periprostáticos, com tumor na margem cirúrgica no terço médio esquerdo, base direita e colo vesical (pT3aNxMx). Avaliação subsequente bi-mensal do PSA com 0,108ng/ml, 0,176ng/ml e 0,246ng/ml, tendo sido proposto para radioterapia externa. Submetido a radioterapia externa conformacional pélvica (65Gy),

sem toxicidade vesical ou intestinal imediatas, com descida do PSA para 0,05ng/ml aos 6 meses e <0,04ng/ml aos 9 meses.

Cerca de 6 meses após o término da radioterapia, recorreu ao serviço de urgência por hematúria com 2 dias de evolução, sem outros sintomas acompanhantes. Avaliação analítica e ecografia vesical sem alterações, mas ecografia renal com preenchimento ecogénico ao nível do complexo central do rim esquerdo, com componente polipóide e adjacente a formação quística, com conteúdo em topografia dependente, de etiologia a esclarecer (Figura 1). Efetuou Uro-TC em ambulatório, que confirmou a presença de quistos corticais renais e parapiélicos simples, sem quaisquer alterações compatíveis com neoplasia do aparelho urinário, e imagens compatíveis com enfisema moderado.

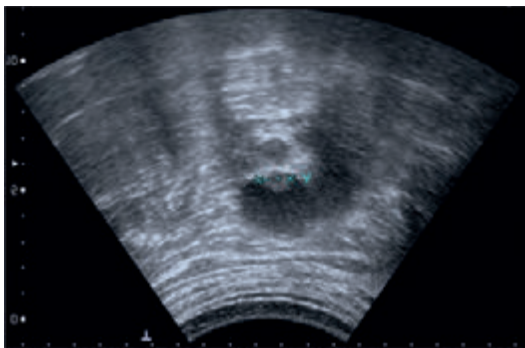


Figura 1: Ecografia renal esquerda com formação polipóide adjacente a formação quística do complexo central.

Por reaparecimento de hematúria alguns dias depois, de agravamento progressivo, com coágulos e associada a palidez e cansaço fácil, recorreu novamente ao serviço de urgência. Foi algaliado e submetido a evacuação de coágulos, seguida de lavagem vesical contínua. Análises com anemia normocítica normocrômica (Hb (Hemoglobina) 7,8g/dL), sem alteração dos parâmetros inflamatórios ou da função renal. Efetuou reposição com unidades de concentrado eritrócitário, com evolução favorável da Hb. Ficou internado para vigilância, terapêutica de suporte e investigação diagnóstica.

Durante o internamento verificou-se progressiva melhoria da hematúria sob lavagem vesical, tendo efetuado uretrocistoscopia, que revelou alterações inflamatórias dispersas pela mucosa vesical, em possível relação com algaliação, e lesão polipóide infracentimétrica suspeita na parede vesical direita, sangrante, sem envolvimento do meato ureteral homolateral. Submetido a ressecção transuretral, sendo a análise anatomopatológica compatível com carcinoma urotelial de alto grau de malignidade histológica, variante “em ninhos”, com invasão da lâmina própria mas sem atingimento da camada muscular (pT1 de alto grau). Efetuou ecografia renal, que confirmou a presença de formações quísticas corticais simples e conteúdo ecogénico ao nível do grupo calicial inferior, esboçando eventual imagem nodular a esclarecer por Uro-TC (Figura 2). Por apresentar melhoria clínica e analítica, sem novos episódios de hematúria, teve alta após desalgaliação, com agendamento dos exames complementares subseqüentes a curto prazo.



Figura 2: Ecografia renal esquerda com evidência de conteúdo ecogénico ao nível do grupo calicial inferior, esboçando eventual imagem nodular, podendo corresponder a coágulos mas não se podendo excluir processo primitivo do urotélio.

Submetido a ressecção transuretral de restadiamento, que não identificou qualquer evidência de neoplasia. Realizou Uro-TC, que identificou dilatação do pielão inferior do rim esquerdo, com imagem espontaneamente densa no seu interior, com captação de contraste, associada a ectasias caliciais inferiores e diminuição da espessura parenquimatosa circundante, compatível com processo neofornativo urotelial, sem evidência de adenopatias e com rim direito, ureteres e bexiga sem alterações suspeitas (Figura 3). Tomografia computadorizada de

tórax, abdômen e pélvis, de estadiamento, evidenciou enfisema centrilobular e paraseptal bilateral, sem imagens compatíveis com metastatização.

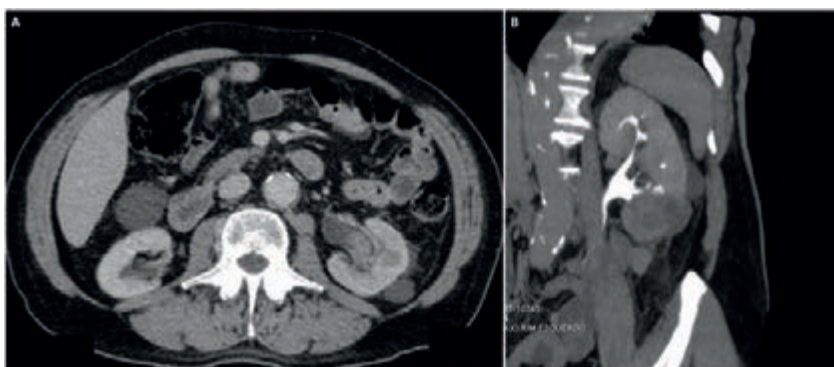


Figura 3: Uro-TC com imagem espontaneamente densa e hipercaptante no interior do piélo inferior do rim esquerdo, associada a ectasia calicial e diminuição da espessura parênquimatosa circundante (A: axial em fase nefrográfica; B: oblíquo em fase pielográfica).

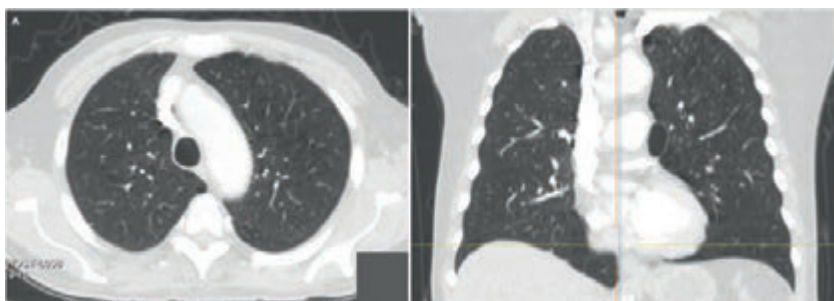


Figura 4: TC de tórax com enfisema centrilobular e paraseptal bilateral (A: axial; B: coronal).

Submetido a nefroureterectomia esquerda, tendo o procedimento cirúrgico decorrido sem intercorrências. A Análise anatomopatológica da peça operatória revelou carcinoma urotelial de alto grau, que infiltra o parênquima renal em forma de carcinoma urotelial sarcomatóide, sem imagens de invasão vascular mas com infiltração do tecido adiposo do hilo e da cápsula (pT3b).

Durante o internamento, apresentou novo episódio de hematúria, tendo sido submetido a uretrrocistoscopia, que revelou alterações da mucosa vesical compatíveis com cistite rádica. Efetuou ferro endovenoso e instilação intravesical de sulfato de alumínio por um período de 3 dias, com resolução da hematúria. Foi avaliado em consulta de medicina hiperbárica, que considerou que, apesar da indicação para realização de tratamento com oxigênio hiperbárico pelo diagnóstico de cistite rádica, a presença de enfisema pulmonar e a presença de neoplasia do urotélio em seguimento constituíam contraindicação para o mesmo.

Discutido o caso em reunião multidisciplinar de oncologia urológica, tendo-se optado por não efetuar terapêutica adjuvante do tumor vesical não musculo-invasivo com imunoterapia intravesical, devido ao risco de infecção e hematúria decorrentes da presença concomitante de cistite rádica, mantendo avaliação periódica trimestral com uretrrocistoscopia e citologia urinária, assim como realização de TC para vigilância do carcinoma urotelial do aparelho urinário alto. Proposto para terapêutica intravesical com ácido hialurônico para prevenção de novos episódios de hematúria.

Cerca de 1 mês após o internamento anterior, apresenta novo internamento por hematúria grave com coágulos, retenção urinária e anemia com necessidade de suporte transfusional, em relação com infecção urinária. Cumpru 10 dias de antibioterapia dirigida, com



urocultura de controlo negativa. Por manter hematúria com necessidade de suporte transfusional apesar da lavagem vesical e da instilação intravesical de sulfato de alumínio, foi submetido a cistectomia de salvação e derivação urinária com ureterostomia cutânea direita. Pós-operatório com progressiva melhoria clínica e sem intercorrências. Análise anatomopatológica da peça operatória compatível com cistite hemorrágica extensa, com áreas de necrose e ulceração da mucosa, assim como atipia nuclear em relação com radioterapia, sem tecido de neoplasia residual.

Observação em ambulatório algumas semanas depois, com agravamento progressivo do estado geral, astenia, anorexia e perda ponderal significativa (15% do peso corporal total). TC de seguimento revelou imagens compatíveis com metastização ganglionar e pulmonar bilateral extensa. Discutido novamente caso em reunião multidisciplinar de oncologia urológica, tendo-se optado por medidas de suporte e terapêutica paliativa, considerando-se não haver condições para realização de quimioterapia, vindo a falecer cerca de dois meses depois.

## DISCUSSÃO

---

A grande variedade de entidades nosológicas que pode estar na origem de um quadro de hematúria torna essencial a adoção de uma estratégia diagnóstica rigorosa, baseada na colheita de anamnese cuidada e na realização de exame objetivo abrangente, que permitam orientar, de forma sequencial, a realização dos exames complementares adequados [2,4,6]. A hematúria está frequentemente associada a patologias graves e nas quais se impõe um diagnóstico precoce para evitar um prognóstico desfavorável, constituindo as neoplasias do aparelho urinário um exemplo paradigmático. Qualquer caso de hematúria deve desencadear um processo estruturado de diagnóstico, que possibilite a identificação da etiologia em causa em tempo útil para implementar as opções terapêuticas adequadas. Como o presente caso demonstra, este pressuposto é relevante não só para os casos de hematúria inaugural, mas também para os quadros de hematúria refractária. O caso clínico em causa descreve um doente com hematúria recorrente de etiologia multifatorial, cujas causas subjacentes necessitaram de tratamento diferenciado a curto prazo.

Perante o quadro inaugural de hematúria, sem outros sintomas ou sinais acompanhantes, a realização de exames complementares iniciais permitiu levantar a hipótese de adenocarcinoma da próstata, sem evidência de outras alterações suspeitas do aparelho urinário. A ecografia prostática transretal apresentou alterações compatíveis com cancro da próstata, confirmado posteriormente por biópsia prostática transretal, que detetou adenocarcinoma da próstata localizado de baixo risco de recorrência (cT2aNxMx), não tendo por isso indicação para realização de exames complementares de estadiamento [7]. A análise anatomopatológica da peça de prostatectomia radical revelou tratar-se efetivamente de adenocarcinoma da próstata localmente avançado (pT3aNxMx), associado a evidência de recidiva bioquímica, pelo que teve indicação para realização de radioterapia de salvação [7]. Não houve indicação para realização de exames complementares de estadiamento dada a reduzida probabilidade de identificação de metástases para os valores de PSA presentes [7]. Os níveis de PSA atingidos após a radioterapia constituem um fator de bom prognóstico, estando associados a baixo risco de progressão [7].

O reaparecimento da hematúria desencadeou nova investigação diagnóstica, tendo a uretroscopia identificado uma lesão suspeita, submetida a ressecção transuretral, que se revelou um tumor vesical não musculo-invasivo de alto risco (pT1AG), estando a variante histológica “em ninhos” associada a pior prognóstico [8]. Tendo em conta o resultado anatomopatológico descrito, foi efetuada nova ressecção transuretral do leito de ressecção prévia, que confirmou a ausência de neoplasia remanescente. Apesar de o plano de seguimento do respetivo grupo de risco de tumor vesical preconizar a realização de imunoterapia intravesical, pelo elevado risco de infeção e de novos episódios de hematúria (devido ao diagnóstico simultâneo de cistite rádica), optou-se por manter apenas vigilância de eventuais recorrências com uretroscopia e citologia urinária trimestral (associadas à avaliação do

aparelho urinário alto com Uro-TC) [8]. Coincidentemente, a necessidade de realização de cistectomia de salvação por cistite rádica refractária permitiu excluir a presena de neoplasia remanescente e evitar a progressão para tumor musculo-invasivo.

Adicionalmente ao estudo do aparelho urinário baixo, foi efetuada avaliao do aparelho urinário alto através de Uro-TC, com identificao de imagem compatível com carcinoma urotelial do aparelho urinário alto, sem evidência de metastizao, pelo que foi submetido a nefroureterectomia. A análise anatomopatológica da pea operatória revelou tratar-se de um carcinoma urotelial do aparelho urinário alto, com infiltrao do parênquima renal (pT3b) [9]. Os hábitos tabágicos, a presena concomitante de tumor vesical, a presena de hidronefrose, a variante sarcomatóide e a invasão do parênquima renal e do hilo constituem fatores de mau prognóstico e estão associados a maior risco de aparecimento de metástases [9]. Efetivamente, passados alguns meses após o diagnóstico e tratamento de carcinoma urotelial do aparelho urinário alto, foram identificadas várias metástases pulmonares e verificou-se um agravamento rapidamente progressivo do estado geral, culminando no falecimento do doente a curto prazo.

Paralelamente ao diagnóstico e tratamento do tumor vesical não musculo-invasivo e do carcinoma urotelial do aparelho urinário alto, foi identificado um quadro de cistite rádica. Trata-se de uma complicao pouco frequente da radioterapia pélvica, mas estando associada a morbidade e mortalidade consideráveis, podendo instalar-se até 10 anos após a realizao de radioterapia [10]. O espectro semiológico da cistite rádica pode variar desde a presena de sintomas ligeiros do aparelho urinário baixo e microhematúria até quadros de hematúria grave com necessidade de suporte transfusional e tratamento urgente [10]. É importante referir que o diagnóstico de cistite rádica não está estabelecido apenas pela presena de hematúria num doente submetido previamente a radioterapia pélvica, sendo por isso essencial excluir de forma sistemática outras causas para a presena de hematúria. No entanto, perante a suspeita de cistite rádica, a adoo de uma estratégia terapêutica sequencial e padronizada é essencial, de forma a evitar a progressão para quadros graves com necessidade de tratamento cirúrgico [10,11]. Apesar da variedade de técnicas terapêuticas conservadoras para instilao vesical disponíveis ( cido hialur nico, ácido aminocapróico, sulfato de alumínio ou formalina), utilizadas em associao com hidratao, lavagem vesical e medidas de suporte (correo de coagulopatia, reposio de ferro e suporte transfusional), infelizmente o sucesso destas medidas é habitualmente limitado e insuficiente para controlo da doena a médio prazo [10,11]. Nos últimos anos, a terapêutica com oxig nio hiperbárico tem-se revelado eficaz e segura no tratamento da cistite rádica, constituindo atualmente a técnica conservadora mais eficaz, tanto na fase aguda como na preveno de recidiva, devendo idealmente ser iniciada a curto prazo após o início dos sintomas [10]. Apesar da eficácia da oxigenoterapia hiperbárica, a presena de enfisema e de neoplasia ativa contraindicaram a sua utilizao no doente descrito. Perante o quadro refractário e com necessidade diária de suporte transfusional, verificou-se a necessidade urgente de tratamento definitivo com cistectomia de salvao. Dada a história prévia de prostatectomia radical, radioterapia, resseo transuretral e nefroureterectomia, para além da agressividade associada à fase ablativa e das complicao subsequentes associadas à fase reconstrutiva do procedimento em caus, o mesmo é utilizado apenas como última opo, após a falência das medidas conservadoras [10]. No doente descrito, foi um procedimento bem sucedido, com a vantagem de permitir simultaneamente o controlo local do tumor vesical.

Tratando-se de um caso inusitado de hematúria multifatorial, com várias etiologias associadas a elevada morbidade e mortalidade considerável, o caso clínico descrito constitui um exemplo paradigmático da importância da implementao de uma estratégia diagnóstica sequencial e sistemática. Destaca-se ainda a pertinência de uma abordagem multidisciplinar, não só na fase diagnóstica, mas principalmente na fase terapêutica, permitindo a utilizao das técnicas terapêuticas mais adequadas a cada caso.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. American Urological Association. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol*. 2012;188(6 Suppl):2473-81.
- [2] Wein A, Kavoussi L, Partin A, Peters C. *Campbel-Walsh Urology*. Eleventh edition. Philadelphia: Elsevier; 2011.
- [3] Dooley RE, Pietrow PK. Ureteroscopy for benign hematuria. *Urol Clin North Am*. 2004;31(1):137-43.
- [4] Moloney F, Murphy KP, Twomey M, O'Connor OJ, Maher MM. Haematuria: an imaging guide. *Adv Urol*. 2014;2014:414125.
- [5] Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am*. 2004;31(3):559-73.
- [6] Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician*. 2013;88(11):747-54.
- [7] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology;2016.
- [8] Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology;2016.
- [9] Rouprêt M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract. European Association of Urology;2016.
- [10] Liem X, Saad F, Delouya G. A Practical Approach to the Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Drugs*. 2015;75(13):1471-82.
- [11] Chong JT, Dolat MT, Klausner AP, Dragoescu E, Hampton LJ. The role of cystectomy for non-malignant bladder conditions: a review. *Can J Urol*. 2014;21(5):7433-41.

### Agradecimentos

A todos os profissionais de saúde dos Serviços de Urologia, Imagiologia, Radioterapia, Oncologia, Anatomia Patológica, Imunohemoterapia, Cuidados Paliativos e Urgência, sem os quais os cuidados prestados a estes doentes seriam insuficientes.

# HIPOMELANOSE DE ITO: UM CASO CLÍNICO

## Hypomelanosis of Ito: A Case Report



Ana Miguel Amaral<sup>1</sup>, Juliette Dupont<sup>1</sup>, Oana Moldovan<sup>1</sup>, Sónia Custódio<sup>2</sup>,  
Ana Sousa<sup>2</sup>, Ana Berta Sousa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Genética, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria,  
Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa

<sup>2</sup>Laboratório de Genética, Serviço de Genética, Departamento de Pediatria,  
Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa

### RESUMO

A Hipomelanose de Ito (HI), é uma doença neurocutânea multisistémica caracterizada por áreas hipopigmentadas da pele ao longo das linhas de Blaschko, que se apresenta fenotipicamente de uma forma variável. A HI não é uma entidade particular, senão a expressão fenotípica de um evento pós-zigótico, cromossómico ou génico.

Reportamos o caso de uma menina com HI por trissomia parcial do 6p em mosaico. O fenótipo caracteriza-se por: dismorfias faciais, úvula bífida, manchas hipopigmentadas no tronco e membros que seguiam as linhas de Blaschko. Uma hidrocefalia no contexto de malformação de Chiari, sinostose lambdóide e um atraso ligeiro do desenvolvimento foram também documentados.

Foi realizado um array-Comparative Genomic Hybridization (arrayCGH) em DNA extraído do sangue periférico e em DNA extraído da cultura de fibroblastos, após biópsia cutânea (pele). Foi encontrada uma duplicação terminal no braço curto do cromossoma 6, na região 6p25.3-p22 responsável pelo fenótipo descrito apenas no DNA extraído da cultura de fibroblastos.

A maioria dos casos de HI permanecem subdiagnosticados, em parte devido a diferentes etiologias citogenéticas/moleculares e à variabilidade fenotípica associada.

Este caso evidencia o valor de uma biópsia cutânea na população pediátrica com manifestações clínicas sugestivas de HI para confirmação de diagnóstico e para evitar custos e tempo em estudos adicionais.

### ABSTRACT

Hypomelanosis of Ito (HI) is a multisystemic neurocutaneous disorder with the distinctive feature of hypopigmented skin areas following the lines of Blaschko, associated with variable extracutaneous manifestations. It is not a single condition but rather a phenotypic expression of genetic mosaicism.

We report a 2 year-old girl with HI due to partial 6p trisomy mosaicism. Features include: unspecific facial dysmorphisms, bifid uvula, and macular hypopigmented whorls and patches along the Blaschko lines. A supratentorial obstructive hydrocephalus due to Chiari malformation and lambdoid synostosis, and a mild developmental delay were also documented.

Array-Comparative Genomic Hybridization was performed in peripheral blood lymphocytes and in cultured fibroblasts from a skin biopsy. A clinically significant terminal duplication at 6p25.3-p22 was found only in DNA extracted from fibroblasts.

Most cases of HI remain underdiagnosed in part due to different cytogenetic/molecular etiologies and wide phenotypic variability. This case emphasizes the value of a cutaneous biopsy in the pediatric population with clinical features suggestive of HI for diagnostic confirmation, avoiding additional cost and time consuming etiological investigations.

## INTRODUCTION

---

Hypomelanosis of Ito was first described by Ito in 1951 [1]. It is a rare neurocutaneous disorder characterized by its distinctive feature of hypopigmented and striking patterns of skin involvement along the Blaschko lines. A large constellation of extracutaneous abnormalities and variable neurological involvement have been recognized as part of its clinical picture [2,3]. Prevalence is unknown due to a large number of cases which remain underdiagnosed, but incidence has been estimated to be 1 in 8000 to 10000 live-births [2]. The severity of manifestations appears similar in both sexes, with approximately 2:1 female preponderance [3].

HI is the phenotypic result of a post-zygotic chromosomal or monogenic event rather than being a distinct disease. HI is usually sporadic, although different modes of inheritance have been reported [4, 5, 6, 7].

The skin phenotype usually develops in the first two years of life as unilateral or bilateral cutaneous macular hypopigmented whorls, streaks and patches following the Blaschko lines. Extracutaneous anomalies involving the central nervous, ocular, cardiac, genitourinary and musculoskeletal systems have been described in 75% of cases [8].

Manifestations at the central nervous system may include microcephaly or macrocephaly, cognitive and motor delay, seizures, ataxia, hyperkinesias and hypotonia. Ophthalmological abnormalities as strabismus, nystagmus, hypertelorism, ptosis, myopia, cataracts, corneal opacity, microphthalmia, macrophthalmia, optic nerve hypoplasia and retinal degeneration could be present. Musculoskeletal defects namely short stature, facial and limb asymmetry, tooth abnormalities, pectus carinatum or excavatum, scoliosis and limbs anomalies as clinodactyly, polydactyly, and syndactyly are frequently noticed [8]. Several minor defects have also been described: cleft lip and palate, epicanthal folds, low set ears, small nose and nail abnormalities [9].

We report a pediatric case of HI with wide phenotypic manifestations since the neonatal period.

## CASE PRESENTATION

---

A 2 years old girl was referred to the Genetics Department at the 36th day of life with failure to thrive and cleft palate. She was the second child of a non-consanguineous couple, with relevant past medical history: mother diagnosed with dermatomyositis and obesity; father with facial dysmorphism, morbid obesity, suspicion of Stargardt disease and major depression. The older sibling was healthy.

Pregnancy and delivery were unremarkable. Birth weight was 2890g (P15), length 47cm (P3) and head circumference 33cm (P15). Apgar score 10/10.

On physical examination she was found to have unspecific facial dysmorphism (figure A), plagiocephaly, cleft palate and bifid uvula and macular hypopigmented whorls and patches over the trunk and limbs along the Blaschko lines (figures B, C). Psychomotor development was apparently normal. The skin findings were very striking and highly suggestive of HI.

Array-Comparative Genomic Hybridization was performed in peripheral blood lymphocytes to exclude chromosomal copy number variants that may explain the clinical features. Skin biopsy was delayed until the infant was older.

On follow-up, at 4 months of age she had been developed a supratentorial obstructive hydrocephalus due to Chiari malformation and lambdoid synostosis, and a mild developmental delay was documented. An echocardiogram revealed: atrial septal defect, patent foramen ovale with left-to-right shunt and a pulmonary valvular stenosis. Eye examination showed

bilateral blepharophimosis, ptosis, telecanthus and epicanthus with microcornea, without papilloedema.

During an elective surgery under general anesthesia for removal of the posterior cranial vault distractor, at 21 months she underwent cutaneous biopsy for Array-Comparative Genomic Hybridization in cultured fibroblasts.

Elective subsequent surgeries repaired most defects.

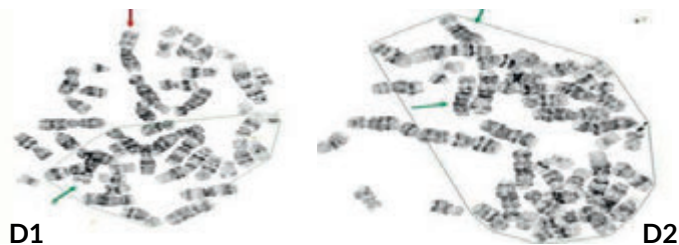


Figure A: Down-slanting palpebral fissures, plagiocephaly, low-set prominent ears

Figures B-C: Hypopigmented whorls and patches over the trunk and limb following the Blaschko lines

## Results

A clinically significant terminal duplication at 6p25.3-p22 was found in DNA extracted from fibroblasts, but not from peripheral blood. Karyotype analysis on fibroblast performed subsequently confirmed that the duplication occurred in tandem (figure D1) in 40% of the metaphases analyzed: mos 46,XX,dup(6)(p22.1p25.3)[6]/46,XX[9].



Figures D: Metaphases on fibroblasts showing metaphases from two different cellular lines; D1 the abnormal 6 chromosome - dup(6)(p22.1p25.3) (red arrow) and the normal (green arrow); D2 normal metaphase.

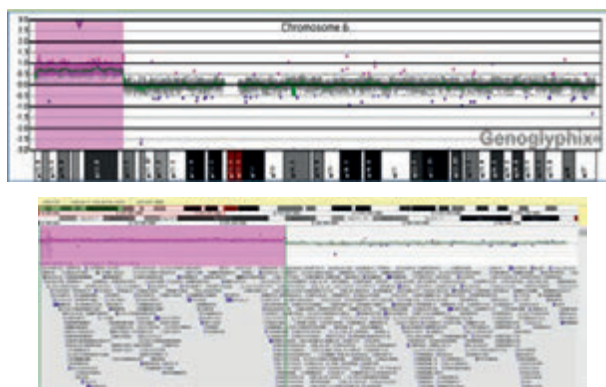


Figure E: Array Comparative Genomic Hybridization profile of the 26.87 Mb duplication at 6p25.3-p22.1 region (arrayCGH analysis with 180K CGX-HD platform by PerkinElmer using NCBI build hg19).

## DISCUSSION

---

HI is the third most common neurocutaneous syndrome, next to neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis. Studies of the epidemiology of HI were conducted in Spain and Italy. The estimated prevalence is 1 case per 7540 births and 1 in 82 000 people in the total population of Catania, Italy. Of patients admitted to a pediatric hospital in Spain, there was 1 case per 8000-10000 new patients [10].

The differential diagnosis comprises other disorders with hypopigmentation following the lines of Blaschko as the 4th stage of Incontinentia Pigmenti (IP) of the Bloch-Sulzberger type, Goltz Syndrome (focal dermal hypoplasia) and the systemic form of Nevus Depigmentosus (ND). In our case, the diagnosis of IP was excluded since the hypopigmented lesions, which usually appear on the extremities, are preceded by a progressive (multistage) pattern of cutaneous lesions [ie, erythematous/vescicobullous (stage 1), pustular/verrucous (stage 2), and hyperpigmented (stage 3)]. Goltz syndrome diagnosis was excluded by the absence of other cutaneous findings, such as linear areas of telangiectasias, hyperpigmentation and dermal atrophy which were not present in our patient. The systemic form of ND in its unilateral form may be difficult to differentiate from pigmentary mosaicism, but it is usually not associated with systemic manifestations [11, 12, 13].

The wide heterogeneity of systemic features in HI results from the fact that almost any chromosome can be affected. Cytogenetic abnormalities including polyploidy, aneuploidy, chromosomal deletions, insertions, and translocations have been reported [14].

It has been hypothesized that the pigmentary pattern that follows Blaschko's lines is the result of the migration of 2 different clones of cells during embryogenesis, and the clinical findings of pigmentary mosaicism (of the Ito type) is a nonspecific manifestation reflecting genetic mosaicism which may be found in skin cells but not in lymphocytes and most likely disrupts expression or function of pigmentary genes [14, 15].

A large number of cases of HI remain underdiagnosed in part due to different cytogenetic and molecular etiologies and wide phenotypic variability. Nonspecific skin lesions were reported in 20-40% of the cases, mostly café-au-lait spots and hair abnormalities including generalized hirsutism, facial hypertrichosis, coarse and curly hair, and low hairline. 90% of patients with this condition were found to have neurological involvement: seizures (50%), cognitive impairment with IQ < 70 (one half to two thirds of the cases), autistic behavior (11%), hypotonia, macrocephaly (3-23%) or microcephaly (8%). Other neurological problems include ataxic gait, sensory neuropathy, chronic distal spinal muscular atrophy, torticollis, auditory conduction defect, spina bifida occulta. Approximately one fifth of patients present with ocular abnormalities (tessellated fundus, radial hypopigmented streaks, unilateral heterochromatic iris with hypopigmentation of the cornea, epicanthal folds, hypertelorism, megalocornea, scleral melanosis, strabismus, micro and macrophthalmia). Facial dysmorphisms, cleft lip, cleft palate, and bifid uvula could be present. Limb anomalies such as hemi-overgrowth, arm and leg length discrepancy, genu valgus, unguis hypoplasia and scoliosis are frequently within the clinical picture of HI. Ventricular septum defects, pulmonary artery stenosis, tetralogy of Fallot belong to the spectrum of possible cardiac anomalies seen often in HI. Genitourinary anomalies as hypospadias, micropenis, urethral duplication, cryptorchidism, and single kidney have been found in some cases. Asymmetrical breasts, gynecomastia and precocious puberty may also be present. Abnormal sweat glands were also reported [16].

The extracutaneous abnormalities involving the central nervous, ocular, cardiac, musculoskeletal systems and genitourinary systems determine the prognosis and the need for a multidisciplinary follow-up in these patients [8].

An early diagnosis is extremely important in such complex cases with multiple anomalies encapsulating the multisystemic disorder of HI. The early diagnosis allows the prevention of potential complications such as epilepsy, hemihypertrophy and ensures a regular and individual follow-up suitable to each manifestation.

This case emphasizes the value of a cutaneous biopsy in the pediatric population with clinical features suggestive of HI for diagnostic confirmation, allowing a proper genetic counseling and avoiding additional cost and time consuming etiological investigations.

## BIBLIOGRAPHY

---

- [1] Ito M. A singular case of naevus depigmentosus systematicus bilateralis. *Jpn J Dermatol.* 1951; 61:312.
- [2] Chen H, Furia EN. Hypomelanosis of Ito. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling.* New Jersey: Humana Press Inc. 2006; 528-531.
- [3] Ponti G, Pellacani G, Tomasi A. Hypomelanosis of Ito with a trisomy 2 mosaicism: a case report. *Journal of medical case reports* 2014; 8:333.
- [4] Michiko H, Satio K, Yajima K, Fukuyama Y. Clinico-pathological study on hypomelanosis of Ito. A neurocutaneous syndrome. *Brain and Development* 9:141-53.
- [5] Griebel V, Krägeloh-Mann I, Michaelis R. Hypomelanosis of Ito-report of four cases and survey of the literature. *Neuropediatrics* 1989; 20:234-7.
- [6] Hatchwell E. Hypomelanosis of Ito and X; autosome translocations: a unifying hypothesis. *J Med Genet* 1996; 33:177-83.
- [7] Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martínez-Bermejo A, Arcas J, López-Martin V, Tendero A, et al. Hypomelanosis of ITO. A study of 76 infantile cases. *Brain and Development* 1998; 20:36-43.
- [8] Kentab AY, Hassan HH, Hamad MHA, Alhumidi A. The neurologic aspects of hypomelanosis of Ito: Case report and review of the literature. *Sudan J Paediatr* 2014; 14(2):61 -70.
- [9] Araújo C, Silva H, Resende C, Fernandes JC, Brito C. Hypomelanosis of Ito-A Case of Pigmentary Mosaicism Associated with Partial Trisomy of Chromosome 20. *J Dermatol Clin Res* 2014; 2(2): 1014.
- [10] Ream, M. Hypomelanosis of Ito. *Neurocutaneous Syndromes.* In: Islam MP, Roach ES, *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 132 (3rd series). Amsterdam, Elsevier B.V, 281-287.
- [11] Scheuerle AE, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. 1999 Jun 8 [Updated 2015 Feb 12]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472/>
- [12] Bostwick B, Van den Veyver IB, Sutton VR. Focal Dermal Hypoplasia. 2008 May 15 [Updated 2016 Jul 21]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1543/>
- [13] Samujjala D, Rashmi S, Asit Baran, S. A brief review of nevus depigmentosus. *Pigment Int* 2014; 1:56-8.
- [14] Taibjee SM, Bennett DC, Moss C. Abnormal pigmentation in hypomelanosis of Ito and pigmentary mosaicism: the role of pigmentary genes. *British Journal of Dermatology* 2004; 151:269-282.
- [15] Pavone V, Signorelli S.S, Praticò AD, et al. Total Hemi-overgrowth in Pigmentary Mosaicism of the (Hypomelanosis of) Ito Type - Eight Case Reports. *Medicine* 2016; 95: 1-7.
- [16] Janniger KC, De Menezes SM., Pediatric Hypomelanosis of Ito (Jun 24, 2016). Medscape. Retrieved 22/08/2016 from <http://emedicine.medscape.com/article/909996-overview>



# HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO E ANEMIA FERROPÉNICA- A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

## Subclinical Hypothyroidism and Iron Deficiency Anemia- A Clinical Case Report



Catarina Mota, Inês Leite, Luís Leite, André Martins, Marisa Teixeira da Silva

Clínica Universitária de Medicina 2, Centro Hospitalar Lisboa Norte

### RESUMO

O hipotiroidismo subclínico tem sido associado a efeitos cardiovasculares adversos, infertilidade e hiperlipidemia. As indicações clínicas para o tratamento são ainda controversas.

O impacto das hormonas tiroideias na eritropoiese é inequívoca e a anemia normocítica normocrômica é relativamente comum em doentes com hipotiroidismo, devido a diminuição da massa eritrocitária e hipoproliferação de progenitores eritróides. Mais recentemente, a anemia ferropénica tem sido associada ao hipotiroidismo e ao hipotiroidismo subclínico. Estudos recentes mostram que a anemia ferropénica não responde adequadamente a reposição oral de ferro em doentes com hipotiroidismo subclínico e que a correção da função tiroideia permite a normalização da hemoglobina.

Os autores apresentam um caso de hipotiroidismo subclínico e anemia ferropénica coexistentes, ilustrando o benefício da levotiroxina na normalização dos depósitos de ferro, da hemoglobina e dos índices eritrocitários. A terapêutica de reposição hormonal é necessária para obter uma resposta completa à suplementação com ferro neste contexto.

### ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism has been associated with adverse cardiovascular outcomes, infertility and hyperlipidemia. Clinical indications for treatment are still controversial.

The impact of thyroid hormones in erythropoiesis is unequivocal and normocytic normochromic anemia is relatively common in hypothyroid patients, due to a decrease in red blood cell mass and hypoproliferation of erythroid progenitors. More recently, iron deficiency anemia has been associated with hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. Recent studies show that iron deficiency anemia does not respond adequately to oral iron replacement in patients with subclinical hypothyroidism and that the correction of thyroid function provides normalization of hemoglobin.

The authors present a case of coexistent subclinical hypothyroidism and iron deficiency anemia, illustrating the benefit of levothyroxine on iron status and blood count indexes normalization. Hormonal replacement therapy is required to obtain a full response to iron therapy in this context.

## INTRODUCTION

---

Subclinical hypothyroidism is defined by elevated serum thyroid-stimulating hormone in the setting of normal total or free thyroxine concentration in serum [1]. The prevalence of subclinical hypothyroidism has been reported to be as high as 4% to 10% in different study and geographic populations [1]. The majority of patients remain asymptomatic, although some may display mild and nonspecific symptoms. Notwithstanding, subclinical hypothyroidism has been associated with undesirable outcomes, namely adverse cardiac end points (cardiac dysfunction, atherosclerotic disease, cardiovascular mortality) [2,3], increased total and low-density lipoprotein cholesterol [4], neuropsychiatric symptoms [5] and infertility [6].

Thyroid hormones have a clear impact on hematopoiesis [7]. Among patients with hypothyroidism, normocytic normochromic anemia is relatively common, due to a decrease in red blood cell mass and hypoproliferation of erythroid progenitors [8]. Additionally, iron deficiency anemia has been more recently reported in patients with hypothyroidism and subclinical hypothyroidism [6,9,10,11]. Importantly, recent work has suggested that treatment of subclinical hypothyroidism with levothyroxine in patients with iron deficiency anemia has beneficial effects on iron status and blood count parameters [6,10].

The authors present a case of iron deficiency anemia in the setting of subclinical hypothyroidism, that document the beneficial effect of levothyroxine on iron status and blood count indices, overcoming the previous resistance to iron therapy.

## CLINICAL CASE

---

A 45-years old woman with primary biliary cirrhosis, treated with ursodeoxycholic acid, was seen in an Internal Medicine Outpatients Clinic with fatigue on moderate exertion and iron deficiency anemia detected three years before in routine laboratory tests. Iron deficiency anemia was unexplained and unresponsive to ferrous sulfate therapy.

Physical examination revealed pallor, with reasonable general condition, blood pressure 115/72 mm Hg and pulse rate 70/min. There were no rashes or skin lesions nor palpable lymphadenopathy. Cardiovascular and pulmonary examination was normal, as well as the abdomen and the remaining examination.

The blood tests revealed a microcytic anemia with hemoglobin of 9.2 g/ dl and mean corpuscular volume of 76.1 fl, iron of 16.5 mg/dl, ferritin of 5.3 ng/dl, normal transaminases, alkaline phosphatase of 138 U/L (reference range 45-129 U/L), gamma glutamyl transferase of 80 U/L (reference range <73 U/L), normal bilirubin, C-reactive protein of 1.61 mg/dl and sedimentation rate of 61 mm/h. Thyroid function tests revealed a subclinical hypothyroidism with thyroid stimulating hormone of 7.17 uU/ml and free thyroxine of 0.98 ng/dl. Thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody were markedly increased and thyroid ultrasound revealed a diffusely heterogeneous thyroid.

Considering the differential diagnosis of iron deficiency anemia, the upper endoscopy revealed unspecific chronic gastritis and duodenitis. The colonoscopy showed no abnormalities. Abdominal ultrasound revealed a diffusely hypoechoic heterogeneous liver structure. Abdominal CT-scan was normal.

Assuming subclinical hypothyroidism in the absence of other relevant findings, the patient was started on levothyroxine 50 ug/day, along with the previously prescribed oral iron replacement therapy. Three months after starting levothyroxine, there was a complete normalization of iron status and blood count indexes (hemoglobin of 12.2 g/ dl, mean corpuscular volume of 81.3 fl, iron of 57.8 mg/dl, ferritin of 22.4 ng/dl), along with hypothyroidism correction.

## DISCUSSION

---

Usual indications to treat patients with subclinical hypothyroidism with levothyroxine comprise thyroid-stimulating hormone > 10 mU/L or thyroid-stimulating hormone > 4.5 mU/L with one of the following: symptoms suggestive of hypothyroidism, presence of high titers of antithyroid peroxidase antibodies, thyroid enlargement or pregnancy [12,13,14]. Along with the recognition of different complications and a variety of negative outcomes associated with subclinical hypothyroidism, new indications for initiating early treatment are currently under discussion.

Subclinical hypothyroidism has a known and recently emphasized association with iron deficiency anemia [6,8,9,10,11]. Subclinical hypothyroidism may cause iron malabsorption due to decreased gastric acid secretion, abnormal intestinal absorption or decreased iron incorporation [10]. In this regard, early replacement with levothyroxine has been proposed to correct the deleterious impact of thyroid hormone deficiency on iron kinetics. In a randomized controlled trial involving 50 patients with coexisting iron deficiency anemia and subclinical hypothyroidism, Cinemre et al have shown a statistically significant increase in hemoglobin, red blood cells, hematocrit, and serum ferritin levels in patients treated with iron and levothyroxine when compared with exclusive iron intake, suggesting that subclinical hypothyroidism should be treated in iron deficiency anemia patients when both conditions coexist [6]. More recently, in a randomized, double-blind, active-controlled trial involving 60 patients with subclinical hypothyroidism and iron deficiency anemia, Ravanbod et al have shown a superior increase in hemoglobin and ferritin in patients treated with levothyroxine and iron salt group when compared with patients receiving iron or levothyroxine alone [10]. These recent findings stress the relevance of excluding subclinical hypothyroidism in patients with iron deficiency anemia with no clear cause of blood loss or iron malabsorption and a poor response to iron replacement. Importantly, in patients with subclinical hypothyroidism and iron deficiency anemia, a clear benefit arises from the combined treatment with iron and levothyroxine. Despite the growing recognition of the association between thyroid dysfunction and anemia, there is still some controversy regarding the increase in the prevalence of anemia in subclinical hypothyroidism, with some studies questioning the systematic assessment of thyroid function in the work-up of anemia [15].

In conclusion, we present a case of iron deficiency anemia in the context of subclinical hypothyroidism successfully treated with the combination of levothyroxine and iron replacement. The reported case illustrates the beneficial impact of levothyroxine on iron status and hemoglobin in the presence of coexistent subclinical hypothyroidism and iron deficiency anemia. Thus, subclinical hypothyroidism should be considered in the etiological investigation of iron deficiency anemia and can be responsible for the resistance to iron therapy in these cases.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 581-585.
- [2] Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 904- 914.
- [3] Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 861- 865.
- [4] Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2993-3001.
- [5] Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2002; 112: 348 -354.
- [6] Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 151-156.
- [7] Horton L, Coburn RJ, England JM, Himsworth RL. The haematology of hypothyroidism. *Q J Med.* 1976; 45: 101-123.
- [8] Green ST, Ng JP. Hypothyroidism and anemia. *Biomed Pharmacother.* 1986; 40: 326.
- [9] Gokdeniz E, Demir C, Dilek I. The effects of iron deficiency anemia on thyroid functions. *J Clin Exp Invest.* 2010; 1: 156-160.
- [10] Ravanbod M, Asadipooya K, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Omrani GR. Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2013; 126: 420-424.
- [11] Duntas LH, Papanastasiou L, Mantzou E, Koutras DA. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999; 107: 356-360.
- [12] Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004; 291: 228-238.
- [13] Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1342-1345.
- [14] Gokdeniz E, Demir C, Dilek I. The effects of iron deficiency anemia on thyroid functions. *J Clin Exp Invest.* 2010; 1: 156-160.
- [15] M'Rabet-Bensalah K, Aubert CE, Coslovsky M et al. Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84: 627-31.

### Acknowledgements

We are indebted to Professor Doutor Rui M. M. Victorino for fruitful discussions.

# DISRAFISMO ESPINHAL OCULTO - IMPORTÂNCIA DAS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

## Closed Spinal Dysraphism - The Importance of Cutaneous Lesions



Filipa Jalles<sup>1</sup>, Marta Janeiro<sup>2</sup>, Claudia C. Faria<sup>3</sup>, José Miguéns<sup>4</sup>, Miroslava Gonçalves<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Internato complementar de Cirurgia Pediátrica, <sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Cirurgia Pediátrica,

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar de Neurocirurgia, <sup>4</sup>Diretor do Serviço de Neurocirurgia

<sup>5</sup>Diretora do Serviço de Cirurgia Pediátrica

### RESUMO

O disrafismo espinhal oculto é um defeito do encerramento do tubo neural, cuja lesão resultante apresenta revestimento cutâneo intacto, sem exposição de tecido neural. A apresentação clínica é variável, podendo englobar anomalias cutâneas, malformações ortopédicas, neurológicas ou urológicas. Os autores apresentam o caso clínico de uma criança de dez anos de idade com um apêndice caudal que iniciou quadro de sintomas do foro urológico. Por suspeita de lesão espinhal subjacente, fez investigação imagiológica da coluna lombossagrada, tendo sido diagnosticado lipomielomeningocele com ancoramento medular. Foi submetida a cirurgia de desancoramento medular, evidenciando evolução clínica favorável. Os autores pretendem reforçar a importância do exame objectivo rigoroso, da elevada suspeita diagnóstica, assim como da investigação imagiológica da coluna lombossagrada, para prevenir lesões neurológicas e urológicas graves. Salienta-se ainda a importância da abordagem multidisciplinar como factor determinante na evolução favorável destes doentes.

### ABSTRACT

Closed spinal dysraphism is a neural tube defect, with unexposed neural tissue; the skin overlying the defect is intact. The clinical spectrum vary widely, and range from lumbosacral skin findings, neurologic, genitourinary or musculoskeletal anomalies. The authors present the case of a ten-year-old child with a caudal appendage that began urinary symptoms. On suspicion of underlying spinal injury, did imaging investigation of the lumbosacral spine, and was diagnosed with lipomyelomeningocele and cord tethering. Underwent neurosurgical intervention with lipomyelomeningocele resection and release of the tether, showing postoperative clinical improvement. The authors aim to reinforce the importance of rigorous clinical examination, high clinical suspicion, as well as radiological investigation of the lumbosacral spine, in order to prevent further neurological and urological deterioration. Additionally, multidisciplinary approach is of greatest importance in the management of these children, as a determining factor leading to better outcomes.

## INTRODUÇÃO

Os disrafismos espinhais ocultos resultam de anomalias do encerramento do tubo neural, durante o desenvolvimento embrionário. Estão associados a uma conjunto de sinais e sintomas, nomeadamente anomalias cutâneas, malformações ortopédicas, neurológicas ou urológicas.[1] O quadro clínico apresenta instalação insidiosa e progressiva, sendo que os sintomas aumentam com a idade, podendo ter características irreversíveis. Desta forma, a elevada suspeita clínica e o diagnóstico precoce são factores determinantes no prognóstico destes doentes. O diagnóstico é realizado recorrendo a exames imagiológicos, sendo a ecografia o exame de primeira linha até aos 6 meses de idade, e a ressonância magnética lombosagrada o exame de eleição a partir dessa idade. O tratamento é cirúrgico.

O caso clínico descrito reflecte o carácter progressivo e subtil desta entidade patológica, assim como a importância da elevada suspeita clínica no diagnóstico etiológico.

## CASO CLÍNICO

Trata-se do caso clínico de uma criança do género feminino, com dez anos de idade, sem antecedentes familiares de relevo e com antecedentes pessoais de duas infecções urinárias baixas na primeira infância, aos 3 e 4 anos de idade. Na altura, por isolamento no exame microbiológico da urina de *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*, cumpriu antibioticoterapia dirigida, em regime de ambulatório, e realizou ecografia renal e vesical, que não revelou alterações.

Manteve-se clinicamente assintomática até aos nove anos de idade, altura em que iniciou quadro de dor persistente na região lombar esquerda, sem irradiação, de predomínio diurno, sem febre ou outra sintomatologia associada. Neste contexto, iniciou investigação etiológica no seu médico assistente, tendo realizado ecografia renal e vesical que revelou dilatação pielocalicial bilateral, ligeira à direita e acentuada à esquerda, e bexiga de parede espessada. Simultaneamente, iniciou quadro de dificuldade de esvaziamento vesical, só conseguindo urinar após manobras de pressão da região pélvica (manobras de Credé), referindo ainda enurese nocturna, com cerca de três a quatro episódios por semana, sem perdas diurnas ou outra sintomatologia urinária.

Não apresentava alterações do padrão do trânsito gastro-intestinal, mantendo dejeções diárias de fezes de consistência dura.

Face a estes achados ecográficos, foi referenciada à consulta de Urologia Pediátrica. À observação, apresentava massa palpável ao nível do hipogastro, de consistência elástica, indolor, com cerca de 10 cm de maior diâmetro; ao toque rectal, apresentava ampola cheia de fezes duras e estrutura tensa palpável na parede anterior, indolor - achados clínicos sugestivos de bexiga distendida - ; na região sagrada paramediana direita, acima do sulco inter-glúteo, apresentava pequeno apêndice tipo pigtail, com cerca de 1cm de comprimento, sem drenagem de conteúdo ou sinais inflamatórios associados (Fig.1); ao exame neurológico, apresentava hiperreflexia patelar à esquerda e reflexo aquilino direito diminuído, marcha sem alterações e sem deformidade dos pés. Não apresentava alterações da curvatura da coluna.



Fig.1: Apêndice caudal (lesão polipóide do tipo pigtail na região sagrada).

Por suspeita de disrafismo lombossagrado com repercussão na função renal, iniciou investigação nesse sentido. Dos exames complementares de diagnóstico realizados, destaca-se:

Repetição de ecografia renal e vesical, que confirmou a presença de moderada ureterohidronefrose bilateral, mais acentuada à esquerda; diâmetro ântero-posterior do bacinete aproximado de 17,8 mm à direita e 21,5 mm à esquerda; dilatação dos ureteres até à inserção vesical, o esquerdo tortuoso, com calibre ântero-posterior na pelve de 6,7 mm à direita e 15,5 mm à esquerda; bexiga com alguns ecos no interior, com parede espessada de forma difusa, com aspecto pseudotrabeccular, com imagens diverticulares milimétricas na sua vertente direita, com volume inicial de 257cc e resíduo pós-miccional de 205,8cc. (Fig.2)



Fig.2: Ecografia renal e vesical: bexiga com alguns ecos no interior, com parede espessada de forma difusa, com aspecto pseudotrabeccular, com imagens diverticulares milimétricas na sua vertente direita.

Cistografia retrógrada, que revelou bexiga com capacidade ligeiramente inferior à esperada para o grupo etário, de contornos ligeiramente irregulares e bosselados, de aspecto pseudodiverticular; colo vesical fechado durante todo o exame; sem refluxo vesico-ureteral bilateralmente; presença de importante resíduo vesical pós-miccional.

Renograma com  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3, que revelou função renal globalmente conservada, com hipofunção moderada do rim esquerdo (28%) compensada por rim direito vicariante (62%).

Cintigrafia Renal com  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA, que revelou rim esquerdo de dimensões discretamente menores, com hipocaptação do radiofármaco e afilamento polar superior, correspondente a lesões corticais; rim direito de dimensões normais com distribuição homogénea do radiofármaco e imagem sugestiva de discreta dilatação da árvore excretora.

Ressonância magnética lombo-sagrada, que revelou alterações hipogenésicas da coluna sacro-coccígea e presença de lipomielomeningocelo com extensão longitudinal de aproximadamente 7 cm e transversal de 16 mm, na região da transição sacro-coccígea, com ancoramento medular a este nível; sem alterações da fusão dos corpos vertebrais lombares. (Fig.3)

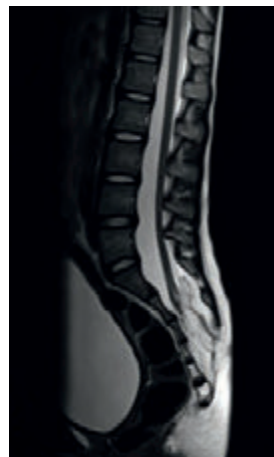


Fig.3: Ressonância magnética lombossagrada (corte sagital T2): lipomielomeningocelo sacro-coccígeo com extensão longitudinal de aproximadamente 7 cm e transversal de 16 mm, na região da transição sacro-coccígea, e com medula ancorada a este nível.

Avaliação analítica, com creatinina 0,7 mg/dL e ureia 38 mg/dL.

Exame sumário de urina, com densidade 1.015, pH 6.5, leucócitos 500/uL, hemoglobina de 80/uL, proteínas de 10mg/dL, nitratos positivos.

Face aos resultados dos exames imagiológicos, evidenciando quadro de retenção urinária crónica, foi internada para instituição de plano terapêutico.

Realizou urofluxometria antes de algaliada, que revelou 'micção em dois tempos, com perfil regular, mas de pequeno volume e com resíduo igual ao urinado'. Procedeu-se então à

algaliação permanente no 1º dia de internamento, mantendo débito urinário aproximado de 4-5cc/kg/h, com hidratação endovenosa para 2/3 das necessidades e reforço hídrico oral. A ecografia renal e vesical após 24 horas de algaliação, revelou bexiga vazia e melhoria da ureterohidronefrose bilateral previamente identificada.

Iniciou impregnação de baclofeno e, 72 horas após o seu início, realizou estudo urodinâmico que constatou 'bexiga de compliance mínima, hipertónica a partir do início do preenchimento, com pressões de risco e esfíncter fixo, sendo o esvaziamento realizado provavelmente por fenómeno de overflow e à custa do relaxamento perineal voluntário adequado.

Perante este resultado, optou-se então por alterar a terapêutica, baclofeno para oxibutinina, que realizou durante quatro dias. Durante o internamento manteve-se clinicamente estável, com débitos urinários adequados e a tolerar períodos de clampagem da sonda vesical (3 em 3 horas), permanecendo em drenagem contínua no período nocturno. Teve alta ao sétimo dia de internamento, com indicação para manter terapêutica iniciada com oxibutinina e avaliações periódicas.

No período pós-alta, manteve seguimento em consulta de Urologia e Nefrologia Pediátricas. Iniciou algaliações intermitentes, vigilância periódica da função renal, com identificação de episódios de infecção do trato urinário, tendo sido medicada de acordo com agentes isolados. Simultaneamente, foi encaminhada a consulta de Neurocirurgia Pediátrica, tendo-se considerado haver indicação para tratamento cirúrgico do lipomielomeningocelo e do ancoramento medular, face à repercussão na função renal e vesical. Assim, foi submetida sob anestesia geral a laminectomia de L5 a S3, desancoramento medular e remoção subtotal de lipoma sob monitorização com electromiografia intra-operatória. A cirurgia e o pós-operatório decorreram sem complicações e sem defeitos neurológicos acrescidos, com melhoria da função renal e vesical.

Actualmente mantém-se estável do ponto de vista uro-nefrológico e neurológico, a realizar algaliações intermitentes, medicada com oxibutinina e sem novos episódios de infecção do trato urinário.

## DISCUSSÃO

---

O presente caso clínico aborda um tema complexo que são os defeitos do tubo neural, malformações congénitas resultantes do anormal encerramento do tubo neural nas primeiras semanas do desenvolvimento embrionário.[1] O termo disrafismo espinhal serve para designar o fenómeno de fusão incompleta ou ausência de fusão das estruturas da linha média durante a 4ª semana de embriogénese, podendo associar malformações das estruturas ósseas e neurais da coluna vertebral. Tem uma incidência estimada de 0,5-5 por 1000 nascimentos[1] e uma prevalência maior no género feminino. Podem ser classificados como defeitos abertos ou fechados (ocultos), com base na presença ou ausência de tecido neuronal exposto. Os disrafismos espinhais ocultos encontram-se subdivididos em 4 tipos: diastomielia, sinus dérmico, medula ancorada e lipomielomeningocelo.[2]

O caso clínico descrito insere-se nos disrafismos espinhais ocultos incluindo alterações hipogénicas do sacro e a presença de lipomielomeningocelo com ancoramento medular. O lipomielomeningocelo consiste numa massa fibroadiposa subcutânea que infiltra e ancora a medula espinhal. É a tracção caudal e a fixação patológica congénita da medula ao filum terminale que induzem a lesão neurológica dos segmentos distais da medula espinhal.[2] [3][4] Estudos em modelos animais identificaram uma cascata complexa de eventos a nível celular, culminando em alterações metabólicas e vasculares, como a causa fisiopatológica dos défices neurológicos.[5]



Assim, os síndromes da medula ancorada têm um vasto leque de manifestações clínicas, estando frequentemente associados a malformações da coluna vertebral, malformações anorrectais, alterações do foro ortopédico, sintomas neurológicos, urológicos, intestinais, dor lombar ou dos membros inferiores. Por esse motivo, importa realçar que o exame físico da criança com suspeita de síndrome da medula ancorada deve incluir a avaliação do abdómen, nomeadamente se existe massa palpável no hipogastro correspondente à bexiga, ou corda cólica; da coluna, para exclusão de escoliose; da região genital e perineal, com avaliação do tónus do esfíncter anal; dos membros inferiores, para exclusão de atrofia dos membros, assimetria ou deformidade dos pés; exame neurológico, nomeadamente a avaliação da força e sensibilidade dos membros inferiores, a presença de radiculopatia, espasticidade, hiperreflexia ou alterações da marcha; e ainda a presença de disfunção urológica ou intestinal.[1][2][6][13] A história natural da doença é variável, podendo manter-se estável ao longo de vários anos ou evoluir com deteriorização neurológica progressiva com o crescimento da criança.

No presente caso, predominavam sintomas relacionados com o quadro de bexiga neurogênea, nomeadamente retenção urinária crónica e enurese nocturna secundária. Imagiologicamente, o espessamento da parede vesical e a presença de divertículos reflectem uma resposta compensatória à obstrução, e são consequência de pressões elevadas intra-vesicais; a presença de resíduo vesical pós-miccional reflecte uma incapacidade de esvaziamento vesical eficaz. No estudo urodinâmico, confirmou-se a presença de hipertonia e compliance mínima da bexiga, assim como a presença de esfíncter fixo e fenómeno de esvaziamento vesical por overflow.

Estes achados, estão relacionados com o quadro de descoordenação vesical e a actividade esfíncteriana (dissinergia detrusor-esfíncteriana), característicos dos quadros de bexiga neurogênea e resultantes da alteração da função dos neurónios motores da bexiga.[1] A presença de ureterohidronefrose bilateral e de hipofunção do rim esquerdo, estão em relação com quadro de disfunção vesical e lesão renal secundária.

Paralelamente, a presença de estigmas cutâneos axiais lombossagrados acima do sulco inter-glúteo, encontram-se associados a disrafismos espinhais ocultos em 43 a 95% dos casos [2][11][13], uma vez que a pele e o sistema nervoso derivam ambos da ectoderme. Estes sinais cutâneos podem englobar hemangiomas, sinus dérmicos, fossetas sacrococcígeas, lipomas subcutâneos, áreas de hiper ou hipopigmentação, tufo piloso e apêndices caudais. [2][7][9][10][13] Encontram-se presentes desde o nascimento, podendo ser o sinal clínico mais precoce - prévio ao aparecimento de outras manifestações clínicas, pelo que o seu reconhecimento é fundamental para a elevação da suspeita diagnóstica. Neste contexto, torna-se imperativo que a sua presença conduza à realização de exames complementares para exclusão de quadro de disrafismo espinhal oculto, sendo a ressonância magnética lombossagrada o exame de eleição para o diagnóstico.[1][2][7]

No caso clínico apresentado, foi a presença do apêndice cutâneo em pigtail, presente desde o nascimento e não valorizada anteriormente, que levantou a suspeita de disrafismo oculto e desencadeou a subsequente investigação imagiológica.

A cirurgia de desancoramento medular tem como principal objectivo a estabilização da função neurológica, renal e urológica. Sendo a instalação dos défices insidiosa e progressiva, a elevada suspeição clínica e o diagnóstico precoce são factores determinantes para uma evolução favorável.

No seguimento destes doentes, é fundamental uma avaliação regular da função renal, vesical e do exame neurológico, uma vez que se encontram descritos quadros de recidiva do ancoramento medular em 15% dos casos. [1][12] Atendendo à complexidade desta patologia, o acompanhamento dos doentes com disrafismo espinhal deve ser feito no âmbito de uma equipa multidisciplinar e experiente.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Coran A., Adzick N., Krummel T., Laberge J., Caldamone A., Shamberger R. *Pediatric Seventh Edition*. Philadelphia: Elsevier Inc. 2012; Páginas 1453-1465 e 1673-1680.
- [2] Sarris C., Tomei K., Carmel P., et al. Lipomyelomeningocele: pathophysiology, treatment, and outcomes. *Neurosurg Focus*. 2012; 33(4): E3.
- [3] Yamada S., Kneruym D., Mandybur G. et al. Pathophysiology of tethered cord syndrome and other complex factors. *Neurol Res*. 2004; 26; 722-726.
- [4] Yamada S., Won D., Yamada S.M. Pathophysiology of tethered cord syndrome: correlation with symptomatology. *Neurosurg Focus*. 2004; 16(2): E6.
- [5] Filippidis A., Kalani M., Theodore N., Rekate H. Spinal cord traction, vascular compromise, hypoxia, and metabolic derangements in the pathophysiology of tethered cord syndrome. *Neurosurg Focus*. 2010; 29(1): E9.
- [6] Cuong B., Tubbs R., Oakes J. Tethered cord syndrome in children: a review. *Neurosurg Focus*. 2007; 23(2): E2.
- [7] Silva H., Carvalho C., Carreira L. Disrafismo espinhal oculto - acuidade para o diagnóstico. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2012; 43: 263-267.
- [8] Safavi-Abbasi S., Mapstone T., Archer J. et al. History of the current understanding and management of tethered spinal cord. *J Neurosurg Spine*. 2016. 0:0, 1-10.
- [9] Zywicke H., Rozzele C. Sacral dimples. *Pediatr Rev*. 2011; 32: 109-14.
- [10] Thompson D. Spinal dysraphic anomalies; classification, presentation and management. *J Paediatr Child Health*. 2010; 20:9.
- [11] Monteagudo B., Cabanillas M., León-Muiños E., Romarís R., González-Vilas D., Martínez-Rodríguez P. Importance of the sacral dimple: cutaneous marker of occult spinal dysraphism. *Acta Paediatr Esp*. 2010; 68(8): 421-423.
- [12] Cochrane DD: Cord untethering for lipomyelomeningocele: expectation after surgery. *Neurosurg Focus*. 2007; 23(2):E9.
- [13] Mankahla N., Figaji A. Occult spinal dysraphism. *S Afr Med J*. 2014; 104 (4): 316.
- [14] White J., Samples D., Prieto J., Tarasiewicz I. Systematic Review of Urologic Outcomes from Tethered Cord Release in Occult Spinal Dysraphism in Children. *Curr Urol Rep*. 2015; 16(11):78.
- [15] Frainey B., Yerkes E., Menon V., et al. Predictors of urinary continence following tethered cord release in children with occult spinal dysraphism. *J Pediatr Urol*. 2014; 10(4): 627-633.

# MELANOMA PRIMÁRIO DO PULMÃO - UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

## Primary Lung Melanoma - A Diagnostic Challenge.



Christine Costa<sup>1</sup>, Ana Filipa Matos<sup>1</sup>, Inês Claro<sup>1</sup>, Fernanda Mendes<sup>2</sup>,  
Pedro Barradas<sup>1</sup>, Cristina Bárbara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte

<sup>2</sup>Serviço de Medicina 1 C, Hospital Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte

### RESUMO

O melanoma maligno do pulmão é uma entidade rara e extremamente agressiva. O diagnóstico assenta sobretudo em critérios clínicos e histológicos, tendo sido recentemente proposto a inclusão da tomografia de emissão de positrões sem captação extra-pulmonar como um critério válido. Nos casos operáveis, a ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição, podendo efectuar-se terapêutica com dacarbazina nos restantes. Apresenta-se um caso de uma senhora de 79 anos, com um quadro de evolução progressiva de tosse, dispneia e toracalgia cujo estudo imagiológico revelou presença de massa pulmonar única e histologia compatível com melanoma, e que após estudo, se verifica compatível com diagnóstico de melanoma primário do pulmão.

### ABSTRACT

Malignant melanoma of the lung is a rare and extremely aggressive condition whose diagnosis relies mostly on clinical and histological criteria, though positron emission tomography with no extrapulmonary captation has recently been proposed as a valid criterion. In operable cases, surgical removal is the preferred treatment ; dacarbazine therapy can be used in all other cases. We present the case of a 79-year-old female, with a progressive cough, dyspnea and chest pain whose imaging study showed a single lung mass and histology compatible with melanoma. After study, it revealed to be compatible with the diagnosis of primary melanoma of the lung.

## INTRODUÇÃO

---

O melanoma maligno do pulmão (MMP) é uma entidade rara estimando-se ser responsável por 0,01% de todas as neoplasias pulmonares [1-4]. É mais frequente na 5ª década de vida [2-4] e, por ser extremamente agressiva, apresenta mau prognóstico. O primeiro relato remonta a 1888, e em 1967, Jensen propôs os primeiros critérios de diagnóstico, tendo sido posteriormente complementados por Allen e Drash [2, 3]:

- Nenhum antecedente conhecido de melanoma cutâneo, ocular ou da mucosa;
- Massa ou nódulo pulmonar único;
- Histologia compatível com tumor primário (sem polimorfismos);
- Ausência de outro tumor na altura do diagnóstico;
- Autópsia sem outra localização de melanoma primário identificável (se realizada).

Apesar destes critérios terem sido descritos há vários anos, estes encontram-se amplamente aceites e atualizados, no entanto, pelo facto de incluir sobretudo critérios clínicos, alguns autores têm defendido a inclusão de uma tomografia de emissão de positrões (PET) sem captação metastática ou ganglionar como um critério válido [3].

O diagnóstico diferencial entre MMP e melanoma cutâneo com metastização pulmonar única poderá ser difícil, uma vez que existem relatos de regressão espontânea da lesão cutânea após a metastização, permanecendo assim um nódulo/massa pulmonar sem aparente lesão cutânea primária [1, 3].

Dado tratar-se de uma neoplasia rara e de diagnóstico difícil, não se encontra estabelecido um tratamento de eleição [4], estando descritos casos de lobectomia ou pneumectomia [1] ou de quimioterapia com dacarbazina [2].

Os autores relatam este caso clínico de provável melanoma primário do pulmão dado a sua raridade.

## CASO CLÍNICO

---

Mulher de 79 anos de idade, reformada, não fumadora e sem exposição conhecida a pneumo-poluentes ou animais. Recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Santa Maria por um quadro com cerca de 4 meses de evolução de tosse seca, toracalgia esquerda de tipo pleurítico e dispneia para pequenos esforços de agravamento progressivo. Negava febre, suores noturnos, ortopneia, dispneia paroxística noturna, edema dos membros inferiores ou outra sintomatologia de outros aparelhos ou sistemas. A doente era seguida regularmente no seu médico assistente de Medicina Geral e Familiar por hipertensão arterial e refluxo gastro-esofágico. Referia também colocação de pacemaker no passado e uma lesão cutânea na hemiface esquerda que tinha sido biopsada no ano anterior e cujo resultado anatomo-patológico era inconclusivo. Encontrava-se medicada há vários anos com um anti-hipertensor e protetor gástrico desconhecendo, no entanto, os princípios ativos dos mesmos assim como alergias medicamentosas.

À observação no Serviço de Urgência, a doente encontrava-se consciente, orientada e colaborante, com mucosas coradas e hidratadas, anictérica e acianótica. Eupneica em repouso e ar ambiente com saturação de oxigénio periférica de 98%. A avaliação torácica revelou uma diminuição da expansibilidade torácica do hemitórax esquerdo, macicez à percussão e abolição completa do murmúrio vesicular na nessa mesma localização. Os exames complementares de diagnóstico realizados no serviço de urgência não revelaram alterações analíticas, no entanto, na radiografia torácica em postero-anterior, era visível uma hipotransparência

homogénea em toalha de todo o hemitórax esquerdo, condicionando um desvio contralateral do mediastino (Figura 1).

Figura 1: Radiografia torácica efectuada no serviço de urgência - Hipotransparência homogénea em toalha de todo o hemitórax esquerdo, condicionando um desvio contralateral do mediastino.



A doente ficou assim internada no Serviço de Pneumologia para investigação de derrame pleural unilateral. Durante o internamento, efetuou toracocentese com saída de 2250 mL de líquido sero-fibrinoso cujo exame cito-químico se revelou compatível com exsudado (Figura 2). Os exames bacteriológicos, micológicos e micobacteriológicos do líquido pleural foram negativos, assim como a anatomia patológica foi negativa para células neoplásicas. Efectuou biópsia pleural percutânea cuja anatomia patológica era compatível com pleurite crónica inespecífica, sem presença de neoplasia na amostra.

Citologia derrame pleural		Exame químico líquido pleural	
Aspecto	Hemático	Glucose	124 mg/dL
Nº células nucleadas	1965 /uL	Proteínas totais	4,8 g/dL
Nº de eritrócitos	20000 /uL	Albumina	3,0 g/dL
Neutrófilos	4%	LDH	1925 U/L
Linfócitos	71%	Colesterol	124 mg/dL
Células mesoteliais/macrófagos	25%	Triglicéridos	33 mg/dL
		ADA	30,0 U/L

Figura 2: Resultado cito-químico do líquido pleural - dado apresentar LDH sérico 600 U/L, proteínas totais 7,3 g/dL e albumina 3,4 mg/dL, concluiu-se tratar-se de um exsudado (razão LDH pleural/LDH sérico >0,6; LDH pleural superior a 2/3 do valor do limite superior da LDH sérica, razão proteínas totais pleural/proteínas totais séricas >0,5).

Continuou assim a investigação com a realização de tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica (Figura 3), tendo-se verificado presença de massa heterogénea com 16x13 cm com componente líquida e sólida no hemitórax esquerdo, a condicionar colapso pulmonar homolateral, associado a abundante derrame pleural com abaixamento da hemicúpula diafragmática e desvio contralateral do mediastino; Não eram visualizados quaisquer adenopatias ou outras lesões de órgão.

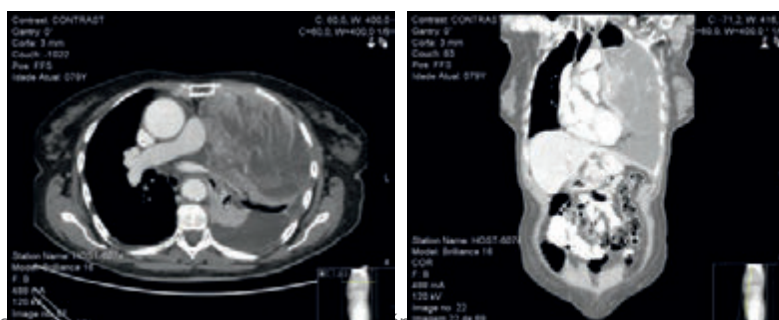


Figura 3: TC toraco-abdomino-pélvica - massa heterogénea com componente líquida e sólida no hemitórax esquerdo.

Perante o resultado da tomografia computadorizada, procedeu-se a broncofibroscopia, que não demonstrou alterações valorizáveis, e biópsia pulmonar transbrônquica. A anatomia patológica da biópsia pulmonar demonstrou presença de neoplasia composta por células pouco coesas com anisocariose e hiper cromasia nuclear com numerosas mitoses. O perfil

imuno-histoquímico revelou positividade difusa para HMB-45, positividade focal para S100 e Melan-A e negatividade para AE1/AE3, CK8/18, CK5, CK7, CK20, p63, TTF-1, actina, CD34 e CD45 - aspectos morfológicos e imunofenotípicos compatíveis com melanoma maligno. Para exclusão de lesão tumoral à distância, efetuou PET (Figura 4), cuja única captação valorizável foi a massa pulmonar à esquerda com Standardized Uptake Value (SUV) de 18 e TC crânio-encefálica que demonstrou apenas uma lesão de tipo lacunar protuberancial paramediana esquerda, não apresentando outras lesões focais do parênquima cerebral, do cerebelo ou do tronco cerebral.

Assim, de modo a excluir metastização pulmonar de um possível melanoma cutâneo, pediu-se a revisão da lâmina da biópsia efectuada no ano anterior e cujo resultado anatomo-patológico tinha sido inconclusivo. Esta, após estudo imuno-histoquímico com Melan-A, demonstrou hiperplasia lentiginosa da epiderme com aumento do número de melanócitos isolados nas camadas inferiores da epiderme, sem invasão da derme, tratando-se de assim de um lântigo solar, sem critérios de malignidade. Mediante este resultado, em conjunto com os achados imagiológicos anteriormente descritos, concluiu-se estar perante um caso de melanoma maligno do pulmão de origem primária. A doente acabou por falecer por falência respiratória aguda poucos dias após o diagnóstico definitivo, pelo que não foi possível propor-lhe tratamento dirigido.

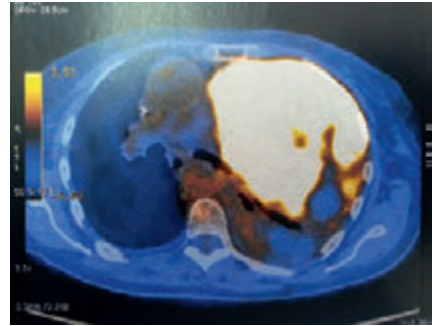


Figura 4: PET- Massa pulmonar ao nível do hemitórax esquerdo com intensa captação (SUV:18).

Discussão e Considerações finais: Uma vez que o melanoma metastiza frequentemente para o pulmão, a presença de uma lesão pulmonar deverá, até prova em contrário, ser assumida como um caso de metastização pulmonar [4]. No presente caso, a revisão da lâmina da biópsia cutânea realizada no passado foi fundamental, tendo sido possível excluir uma metastização pulmonar de um melanoma maligno cutâneo. De facto, apesar de não ter sido realizado autópsia, todos os critérios de diagnóstico encontram-se presentes, tendo até sido excluído outra localização tumoral por PET.

A patogénese do MMP não se encontra completamente esclarecida, uma vez que nunca foi possível demonstrar a presença de melanócitos em tecido pulmonar são. Assim, foram propostas as seguintes hipóteses para o aparecimento de uma neoplasia melanocítica a nível pulmonar:

- Migração de melanócitos em conjunto com sistema respiratório primordial durante a embriogénese [1-3, 5];
- Transformação metaplásica das células epiteliais do trato respiratório para melanócitos [3-5] por possível irritação crónica [3];
- Diferenciação de células precursoras neuroendócrinas em células melanocíticas [3, 5].

Uma vez que se trata de uma neoplasia rara, não se encontra bem estudado qual será o melhor tratamento para estes casos [2, 3]. No entanto, alguns estudos sugerem a ressecção cirúrgica por pneumectomia ou lobectomia como sendo o tratamento de eleição [1, 2]. Uma vez que o melanoma apresenta fraca sensibilidade à quimioterapia [3], alguns autores sugerem a realização de dacarbazina em casos inoperáveis ou sem condições operatórias.

Assim, aquando a presença de um melanoma maligno com uma localização extra-cutânea, deverá sempre inspecionar-se toda a superfície corporal do doente de modo a verificar a presença de lesão cutânea [2]. No entanto, dado a possibilidade de regressão espontânea da lesão cutânea, o correto diagnóstico de melanoma maligno do pulmão poderá ser complexo.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Seitelman, E., et al., Successful treatment of primary pulmonary melanoma, in J Thorac Dis. 2011. p. 207-8.
- [2] Gong, L., et al., Primary pulmonary malignant melanoma: a clinicopathologic study of two cases. Diagn Pathol, 2012. 7: p. 123.
- [3] Riviere, F., et al., [Pulmonary malignant melanoma: primary or metastatic?]. Rev Mal Respir, 2010. 27(1): p. 88-92.
- [4] Ost, D., et al., Primary pulmonary melanoma: case report and literature review. Mayo Clin Proc, 1999. 74(1): p. 62-6.
- [5] Neri, S., et al., Malignant melanoma of the lung: report of two cases. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2011. 17(2): p. 170-3.

# MENINGITE BACTERIANA COMO MANIFESTAÇÃO DE MUCOPIOCELO ESFENOIDAL ISOLADO

## Isolated Sphenoid Sinus Mucopyocele Presenting as Acute Bacterial Meningitis

Paulo Rocha Pereira, Marta Canas Marques, Paulo Borges Dinis, António Marques Pereira

Interno do Internato Complementar em Otorrinolaringologia do Hospital de Santa  
Assistente Hospitalar em Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria, CHLN  
Assistente Hospitalar em Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria, CHLN  
Diretor do serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria, CHLN

### RESUMO

**Introdução:** Mucocelos do seio esfenoidal são raros, representando apenas 1% de todos os mucocelos dos seios perinasais. Denominam-se mucopiocelos quando infectados, tratando-se igualmente de entidades raras, nomeadamente no envolvimento isolado do seio esfenoidal, representando apenas 1 a 2% de todas as infeções dos seios perinasais.

**Caso clínico:** Um adolescente de 16 anos recorreu ao serviço de urgência por um quadro com 2 semanas de evolução de cefaleias, foto e sonofobia e rigidez da nuca. Punção lombar confirmou o diagnóstico de meningite bacteriana, ficando internado para antibioticoterapia endovenosa. A Tomografia computadorizada crânio-encefálica revelou opacificação isolada de ambos os seios esfenoidais, com erosão das paredes ósseas do sifão carotídeo, sela turca e septo interesfenoidal. Submetido a drenagem e marsupialização do mucopiocelo esfenoidal por via endoscópica transnasal, com melhoria significativa. *Parvimonas micrae*, *Fusobacterium nucleatum* e *Streptococcus anginosus* foram isolados no exame bacteriológico.

**Discussão:** Patologia do seio esfenoidal é de difícil diagnóstico e tratamento devido à sintomatologia vaga, dificilmente reconhecida. Baseando-se neste caso clínico, os autores fazem uma revisão da literatura enfatizando as manifestações clínicas da patologia isolada do seio esfenoidal.

**Palavras-chave:** mucopiocelo, esfenoide, meningite bacteriana

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Sphenoid sinus mucocèles are relatively rare, accounting for only 1% of all paranasal sinus mucocèles. When infected is termed mucopyocele. Isolated sphenoid mucopyocèles are rare entities, representing only 1 to 2% of all sinuses infections.

**CASE REPORT:** A 16 year-old teenager presented at the emergency room with a 2 weeks history of deep-seated headache, phonophobia, photophobia and neck rigidity. Lumbar puncture confirmed the diagnosis of bacterial meningitis and was admitted for intravenous antibiotics. CT imaging revealed isolated opacification of both sphenoid sinuses with erosion of the bony walls in the carotid siphon, sella turcica and intersphenoid septum. Transnasal endoscopic drainage and marsupialization of the mucopyocele resulted in rapid regression. *Parvimonas micrae*, *Fusobacterium nucleatum* and *Streptococcus anginosus* were isolated.

**DISCUSSION:** Sphenoid sinus diseases are difficult to diagnose and treat, because initial symptoms are vague and difficult to recognize. Based on this case report the authors reviewed the literature, emphasising clinical presentation.

**Key-words:** mucopyocele, sphenoid, bacterial meningitis



## INTRODUÇÃO

O mucocelo isolado do seio esfenoidal constitui uma entidade rara, correspondendo a cerca de 1 a 2% das infeções dos seios perinasais, sendo muitas vezes negligenciado devido à sua localização remota e difícil acesso [1]. A sua inacessibilidade ao exame objetivo otorrinolaringológico, assim como a sua sintomatologia inespecífica, justifica o reduzido número de diagnósticos de patologia do seio esfenoidal peviamente ao advento de exames complementares de diagnóstico mais sofisticados. O seu acometimento isolado resulta na maioria dos casos de situações inflamatórias e, muito raramente, de situações neoplásicas [2-4].

Infeções do seio esfenoidal manifestam-se clinicamente por cefaleias (maioritariamente retroorbitárias), rinorreia purulenta, gotejamento pós-nasal, obstrução nasal, diminuição da acuidade visual e envolvimento de outros pares cranianos. O atraso no seu diagnóstico e tratamento poderá resultar em complicações graves, devido à sua relação privilegiada com o cérebro, meninges, nervo ótico, artéria carótida interna, seio cavernoso e outros pares cranianos (motor ocular comum, patético, ótico, ramos maxilares do nervo trigémeo e motor ocular externo) [5].

A introdução da cirurgia endoscópica nasosinusal e o uso de métodos de imagem mais sofisticados permitiram um diagnóstico e tratamento mais frequentes destas entidades raras [6,7].

O caso clínico apresentado demonstra a sintomatologia inespecífica da patologia envolvendo o seio esfenoidal, levando a que o seu diagnóstico tardio resulte muitas vezes em complicações potencialmente fatais.

## CASO CLÍNICO

Adolescente do género masculino, com 16 anos, recorreu ao serviço de urgência por quadro de cefaleias holocranianas intensas com duas semanas de evolução e melhoria parcial com a toma de anti-inflamatórios. O agravamento progressivo da sintomatologia, associado a sono e fotofobia, náuseas e vómitos alimentares, motivou múltiplas idas ao serviço de urgência, onde foi medicado sintomaticamente, sem resolução da sintomatologia.

Por manutenção das queixas associadas a cervicalgias recorreu ao Hospital de Santa Maria. Apresentava-se febril, com cefaleia de predomínio temporal e sinais meníngeos. Analiticamente apresentava leucocitose de 15.000/ul (82% neutrofilia) e proteína C reativa (PCR) de 6.2 mg/dL. Realizada punção lombar que evidenciou saída liquor turvo, 1200 eucócitos com predomínio neutrofílico, glicorráquia de 54 mg/dL, proteínas 99, cloro 121 e pesquisa de antigénios capsulares negativos. Na tomografia computadorizada dos seios perinasais apresentava mucopiocelo esfenoidal com erosão da parede óssea da sela turca, sifão carotídeo direito e septo interesfenoidal (Figura 1).

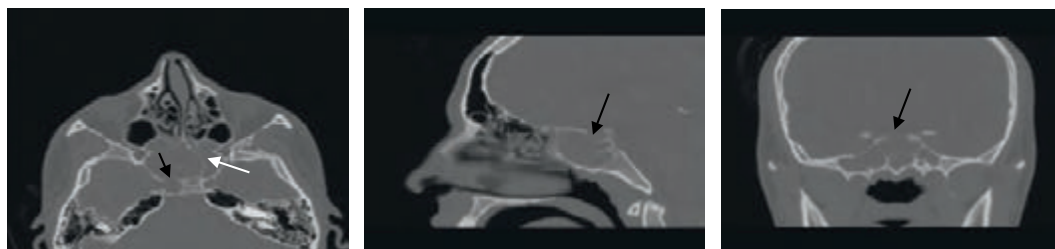


Figura 1 – evidência de mucopiocelo esfenoidal em cortes axial (A), sagital (B) e coronal (C). A salientar erosão da parede óssea do sifão carotídeo à direita (seta preta) e septo interesfenoidal (seta branca) (A); erosão da parede óssea da sela turca (seta preta) (B); erosão da parede óssea da sela turca (seta preta) (C).

Admitiu-se meningite bacteriana de ponto de partida esfenoidal, pelo que foi submetido a esfenoidotomia por via transnasal com remoção alargada da parede anterior e inferior do seio esfenoidal e saída de conteúdo purulento em grande quantidade. No exame bacteriológico foi isolado *Parvimonas micrae*, *Fusobacterium nucleatum* e *Streptococcus anginosus*. Cumpriu dez dias de ceftriaxone endovenoso com regressão completa da sintomatologia.

## DISCUSSÃO

---

O mucocelo dos seios perinasais é definido pela acumulação e retenção de secreções mucoides, levando à distensão e erosão das paredes ósseas dos seios perinasais. Ocorrendo sobreinfecção bacteriana passa a denominar-se como mucopiocele. Este envolve mais frequentemente o seio frontal e etmoidal, localizando-se raramente no seio esfenoidal (1-2%) [8]. Normalmente acomete doentes na quarta década de vida sem predileção por género [8,9]. A sua apresentação é variável, manifestando-se mais comumente por cefaleias, tendencialmente retro-orbitárias ou supraorbitárias. As perturbações visuais são o segundo sintoma mais comum, devido ao envolvimento do nervo ótico, que pode levar à diminuição da acuidade visual e eventualmente cegueira irreversível [9,10].

No caso clínico apresentado as cefaleias surgiram como principal sintoma tal como descrito na literatura, apesar de a sua localização não ser a mais típica. Existem, contudo, relatos de cefaleias holocranianas ou occipitais como manifestação de mucopiocele esfenoidal associada a diversas complicações oftalmológicas como manifestação inicial [11]. A manifestação inicial do mucopiocele esfenoidal isolado como cefaleia complicada de meningite bacteriana não surge descrita na literatura, pelo que a apresentação clínica do caso clínico descrito é extremamente rara, obrigando a um alto grau de suspeição.

O tratamento dos mucopioceles esfenoidais é cirúrgico [11-13]. O propósito da cirurgia passa pela criação de grande ostium que permita a drenagem do conteúdo purulento para o recesso esfenoetmoidal, tal como foi realizado no caso clínico descrito. Tradicionalmente a abordagem destas situações passava pela remoção completa do mucopiocele por via transfacial ou transcraniana. Contudo, a abordagem endoscópica tem vindo a substituir a abordagem tradicional, com excelentes resultados. Assim, as recomendações mais recentes sugerem a realização de esfenoidotomia endoscópica transnasal com drenagem do mucopiocele e remoção alargada da parede inferior e anterior do seio esfenoidal de forma a permitir uma drenagem adequada e evitar a recorrência [11-13]. A abordagem cirúrgica deverá ser realizada o mais precocemente de forma a prevenir lesões neurológicas permanentes [9,10].

O caso clínico descrito relata as dificuldades inerentes a esta patologia, resultado da sua sintomatologia inespecífica, obrigando a um alto grau de suspeição para se estabelecer o diagnóstico.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Grillone GA, Kasznica P. Isolated sphenoid sinus disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37(2):435–451
- [2] Lew D, Southwick FS, Montgomery WW, Weber AL, Baker AS. Sphenoid sinusitis. A review of 30 cases. *N Engl J Med* 1983; 309(19):1149–1154
- [3] Hnatuk LAP, Macdonald RE, Papsin BC. Isolated sphenoid sinusitis: the Toronto Hospital for Sick Children experience and review of the literature. *J Otolaryngol* 1994;23(1):36–41
- [4] Metson R, Gliklich RE. Endoscopic treatment of sphenoid sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(6):736–744
- [5] Mra Z, Roach JC, Brook AL. Infectious and neoplastic diseases of the sphenoid sinus—a report of 10 cases. *Rhinology* 2002;40(1): 34–40
- [6] Castelnuovo P, Pagella F, Semino L, De Bernardi F, Delù G. Endoscopic treatment of the isolated sphenoid sinus lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262(2):142–147
- [7] Socher JA, Cassano M, Filheiro CA, Cassano P, Felippu A. Diagnosis and treatment of isolated sphenoid sinus disease: a review of 109 cases. *Acta Otolaryngol* 2008;128(9):1004–1010
- [8] Friedman A, Batra PS, Fakhri S, et al. Isolated sphenoid sinus disease: etiology and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:544–50.
- [9] Moriyama H, Hesaka H, Tachibana T, et al. Mucocoeles of ethmoid and sphenoid sinus with visual disturbance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:142-6.
- [10] Lee LA, Huang CC, Lee TJ Prolonged visual disturbance secondary to isolated sphenoid sinus disease. *Laryngoscope* 2004;114:986–99.
- [11] Kennedy DW, Josephson JS, Zinreich SJ, et al. Endoscopic sinus surgery for mucocoeles: a viable alternative. *Laryngoscope* 1989;99:885–95.
- [12] Har-El G Endoscopic management of 108 sinus mucocoeles. *Laryngoscope* 2001;111:2131–4.
- [13] 7. Lund VJ Endoscopic management of paranasal sinus mucocoeles. *J Laryngol Otol* 1998;112:36–40.

# MENINGITE CRÓNICA NUMA DOENTE MIGRANTE

## Chronic Meningitis In A Migrant Patient



Pedro Nascimento Alves<sup>1\*</sup>, Marta Manaças<sup>2\*</sup>, Mariana Dias<sup>1</sup>, Isabel Amorim<sup>1</sup>,  
Diana Sousa<sup>1</sup>, Ana Patrícia Antunes<sup>1</sup>, Luísa Albuquerque<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurociências, Serviço de Neurologia, Unidade de Neurologia Geral,  
Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa.

<sup>2</sup>Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa.

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

\*Estes autores contribuíram de forma igual para o manuscrito

### RESUMO

A meningite crónica pode ter diversas etiologias, destacando-se a infecciosa, inflamatória/granulomatosa e neoplásica. Apresenta-se o caso de uma causa infecciosa rara.

Mulher de 27 anos, internada por cefaleia e diminuição da acuidade visual insidiosa com vários meses de evolução, e diplopia uma semana antes. Doente natural do Bangladesh, emigrada na Noruega e, nos últimos 5 meses, em Portugal. No exame neurológico apresentava edema papilar bilateral, redução da acuidade visual predominantemente à direita, diplopia binocular horizontal na levoversão e discretos sinais meníngeos. A ressonância magnética (RM) crânio-encefálica não mostrava alterações. A RM da órbita e os potenciais evocados visuais eram compatíveis com nevrite óptica direita. Laboratorialmente tinha pleocitose linfocítica do líquido. O estudo serológico e do LCR evidenciaram produção intratecal de anticorpos anti-Borrelia burgdorferi. Fez-se o diagnóstico de meningite crónica associada a polinevrite craniana por neuroborreliose.

O diagnóstico definitivo de neuroborreliose é raro em Portugal. O conhecimento da história migratória foi determinante.

### ABSTRACT

Chronic meningitis has several aetiologies. Infection is one of the most frequent ones. We present the case of a rare cause of chronic meningitis in Portugal.

A 27 year-old female was admitted due to an insidious onset of headache and reduced vision several months ago, and diplopia one week before. She was born in Bangladesh and lived in Norway for five years, before coming to Portugal five months beforehand. Neurological examination disclosed bilateral papilledema, reduced visual acuity predominantly on the right eye, binocular diplopia in levoversion and mild meningeal signs. Brain MRI was normal: Orbital MRI and visual evoked potentials suggested right optic neuritis. Cerebrospinal fluid examination revealed lymphocytic pleocytosis with intrathecal production of anti-Borrelia burgdorferi antibodies. Neuroborreliosis with chronic meningitis and cranial polyneuritis was established.

With this case, we intend to highlight the importance of epidemiologic information for the diagnosis of Lyme disease.

## INTRODUÇÃO

---

A meningite crónica é definida como um processo inflamatório das meninges com duração superior a 4 semanas [1]. As causas são variadas e podem ser agrupadas de uma forma geral em etiologia infecciosa, inflamatória/granulomatosa, neoplásica, iatrogénica ou idiopática [2]. O estado imunológico do doente, a história de contactos sexuais e medicamentosos, a ocorrência de manifestações dermatológicas, reumatológicas ou oftalmológicas acompanhantes, e a região geográfica de origem ou de viagens recentes são fatores importantes no diagnóstico diferencial.

Apresenta-se o caso de uma doente internada no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, e discutem-se os aspetos de diagnóstico diferencial e definitivo de uma causa rara de meningite crónica em Portugal.

## CASO CLÍNICO

---

Doente do sexo feminino, de 27 anos de idade, casada, internada por queixas de cefaleia, diplopia e diminuição da acuidade visual.

Referia desde há cinco anos o aparecimento insidioso de cefaleia fronto-parietal bilateral, pulsátil, com uma intensidade ligeira, com períodos de exacerbação com duração de algumas horas até três a quatro dias, atingindo intensidade moderada, e que piorava ligeiramente com as manobras de Valsalva mas sem agravamento com o decúbito, sendo por vezes acompanhada de fotofobia. Nos dois meses mais recentes tinha havido um agravamento significativo da intensidade da cefaleia com necessidade de recorrência por diversas vezes a cuidados médicos. Realizou medicação analgésica variada, sem melhoria. Queixava-se ainda de diminuição da acuidade visual do olho direito com alguns meses de evolução e de diplopia binocular horizontal, sem flutuação ao longo do dia e que agravava na levoversão, com uma semana de evolução.

Negava história de outros sintomas neurológicos e sistémicos, nomeadamente febre, perda de peso, suores noturnos, alterações cutâneas, sintomas respiratórios ou sintomas gastro-intestinais.

Não tinha antecedentes médicos ou cirúrgicos relevantes. Negava hábitos alcoólicos, tabágicos ou toxifílicos, e contactos sexuais de risco.

A história epidemiológica era de nascimento em área rural do Bangladesh, emigração para a Noruega cinco anos antes e mudança para Portugal cinco meses antes do internamento. Nos últimos quatro meses na Noruega tinha sido residente numa zona florestal junto à costa sul. Em Portugal tinha vivido sempre na grande região de Lisboa. Não tinha visitado o Bangladesh desde a emigração.

Negava picadas de carraça e desconhecia contacto com pessoas com tuberculose ou doenças infecciosas. Vivia numa casa com água canalizada e com as condições de saneamento padrão. Desconhecia-se a vacinação.

No exame neurológico observava-se doente vigil, orientada e colaborante, com edema papilar bilateral, diminuição bilateral da acuidade visual mais marcada no olho direito (AV OD 2/10, AV OE 9/10; com correção); diplopia binocular horizontal que agravava na levoversão, embora sem paresia oculomotora claramente definida, e que regredia na dextroversão; discreta rigidez terminal da nuca e manobra de Jolt positiva. Sem outras alterações.

Admitiram-se como diagnósticos sindromáticos hipertensão intracraniana com edema papilar por estase e paresia secundária compressiva do VI par craniano esquerdo ou meningite com envolvimento da base do crânio e lesão direta de nervos craniano (nevrite óptica bilateral e paresia do VI nervo craniano esquerdo).

Laboratorialmente o hemograma e a proteína C reativa eram normais, e a velocidade de sedimentação era de 60mm/h.

A tomografia axial computadorizada e ressonância magnética crânio-encefálicas com estudo venoso excluíram a existência de lesão focal, inclusive trombose venosa cerebral. Com a administração de gadolínio não se verificou realce anômalo, focal ou difuso, nomeadamente dural ou leptomeníngeo. No estudo dirigido às órbitas verificou-se realce após administração de contraste do segmento intracraniano do nervo óptico direito (figura 1) e, nos potenciais evocado visuais documentou-se um atraso de condução pré-quiasmática ipsilateral (figura 2), compatíveis com o diagnóstico de nevrite óptica direita.

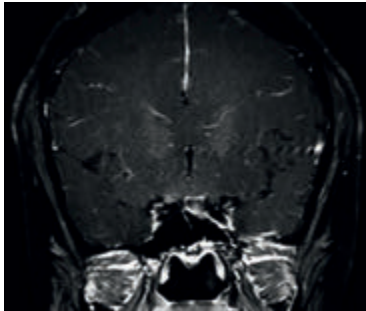


Figura 1 – Ressonância magnética das órbitas. T1 com saturação de gordura após gadolínio, mostra realce do segmento intracraniano do nervo óptico direito (seta).

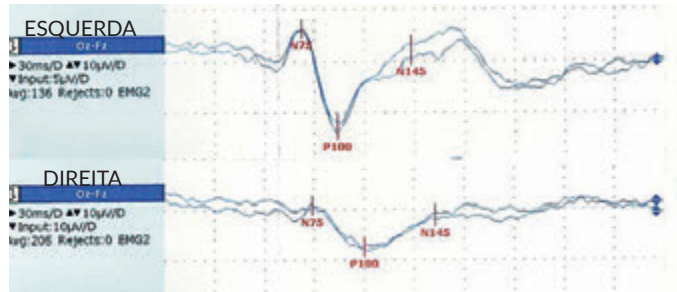


Figura 2 – Potenciais evocados visuais: à esquerda, respostas corticais de morfologia e latência conservadas; à direita, aumento do tempo de latência e distorção da morfologia da resposta cortical. Padrão compatível com lesão pré-quiasmática da via óptica direita.

As duas punções lombares realizadas revelaram uma pressão de abertura normal. O exame citoquímico revelou pleocitose de 170 células/mm<sup>3</sup>, hiperproteinorráquia de 140mg/dL, concentração normal de cloretos e glicorráquia de 50% relativamente à glicemia. O índice de IgG LCR/soro estava aumentado (2.74, valor normal 0.3-0.6). O índice MAU LCR/albumina LCR era de 24.65 (normal <9; 14-30 – alteração moderada), sugerindo aumento da permeabilidade/disrupção da barreira hemato-encefálica.

Quadro 1. Investigação laboratorial realizada no líquido, sangue e urina.

Líquor	Exame direto com técnica de Ziehl-Neelsen	Negativo	Sangue	Teste IGRA	Negativo
	PCR de Mycobacterium tuberculosis	Negativa		Adenosina deaminase	Normal
	Exame cultural de Mycobacterium tuberculosis	Negativo		Anti-Treponema pallidum	Negativo
	TPHA	Negativo		Reação de Huddleson	Negativa
	Exame bacteriológico	Negativo		Reação Rosa de Bengala	Negativa
	Exame micológico	Negativo		Hemoculturas	Negativas
	Antigénio Cryptococcus	Negativo		Serologias VEB	IgG positiva IgM negativa
	PCR de vírus neurotrópicos	VEB positivo		Anti-VIH 1/2	Negativo
	Pesquisa de células neoplásicas	Negativa		Antigénio VIH	Negativo
Úrina	Cálcio	Normal	Electroforese de proteínas	Ligeira alteração fração $\gamma$ , policlonal	
			Enzima Conversora Angiotensina	Normal	
			Auto-anticorpos	Negativos	

PCR - Polymerase Chain Reaction; TPHA - Treponema pallidum hemagglutination assay; VEB - Vírus Epstein-Barr; IGRA - Interferon gamma release assay; VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana.

Definiu-se o diagnóstico sindrômico de meningite crónica associada a polinevrite craniana. No estudo etiológico os exames laboratoriais realizados não mostraram alterações significativas (Quadro 1), à exceção de serologias positivas para *Borrelia burgdorferi* (Bb) no soro e líquido, com evidência de síntese intratecal de anticorpos, (Quadro 2), e PCR positiva para vírus Epstein-Barr (EBV) no líquido.

Quadro 2. Serologias *Borrelia burgdorferi* (Bb)

Amostra	Método	Anti-corpos anti-Bb	
		IgM	IgG
Soro	ELISA indirecto (PLATELIA™ BIO-RAD®)	3,51 (R)	5,12 (R)
	ELFA (Vidas BioMerieux®)	0,12 (NR)	4,69 (R)
	Western Blot (Anti- <i>Borrelia</i> EUROLINE-WB®)	Ligeiramente reativo	Não realizado*1
Líquor	ELFA (Vidas BioMerieux®)	Não realizado*1	16,73 (R)
Índice de síntese intratecal *2	18,5		

R – reativo. NR – não reativo.

\*1 Doseamentos não são realizados por não fazem parte do protocolo.

\*2 Aproximação de Tibbling:  $[(VIDAS\ IgG\ LCR\ \acute{I}ndex / VIDAS\ IgG\ Soro\ \acute{I}ndex) / 9]$   
 $[(concentra\c{c}o\ \acute{a}lb\ u\ m\ i\ n\ a\ LCR / concentra\c{c}o\ \acute{a}lb\ u\ m\ i\ n\ a\ Soro)]$

A radiografia e a tomografia computadorizada de tórax não revelaram alterações.

Foi feito o diagnóstico definitivo de meningite crónica por neuroborreliose e reativação inespecífica de Vírus de Epstein-Barr nesse contexto. Foi iniciado tratamento com ceftriaxona 2g 12/12h IV.

Clinicamente houve regressão da diplopia ao quinto dia de internamento e melhoria progressiva da cefaleia com o início da antibioterapia. A acuidade visual normalizou ao 4º dia de antibioterapia (AV OD 10/10, AV OE 10/10; com correção). Teve alta ao fim do 8º dia de antibioterapia, sem sinais focais nem sinais meníngeos e completou 21 dias de ceftriaxona 2g IV 1id em regime de hospital de dia.

Repetiu punção lombar em consulta, quatro meses depois, tendo o exame citoquímico revelado uma redução marcada da pleocitose para 7 células/mm<sup>3</sup> e proteinorráquia normal. Verificou-se uma redução do índice de anticorpos IgG anti-Bb no soro de 4,69 para 0,81 (método ELFA - Vidas).

## DISCUSSÃO

O caso apresentado ilustra a investigação e o diagnóstico definitivo e raro de meningite crónica por neuroborreliose. Apesar de se tratar de uma doença muito reportada na literatura norte-americana e europeia, a neuroborreliose definitiva parece ser rara em Portugal. Estima-se que a incidência de doença no nosso país seja de 0,04 por 10000 habitantes [3]. Trata-se de uma doença de declaração obrigatória à Direcção Geral de Saúde.

De acordo com as recomendações europeias, para ser feito o diagnóstico definitivo de neuroborreliose é necessário cumprir três critérios: a) sintomas neurológicos sugestivos de neuroborreliose que não possam ser explicados por outra etiologia; b) pleocitose no líquido c) evidência de produção intratecal de anticorpos anti-*Borrelia burgdorferi* [4]. A doente descrita preenchia os três critérios.

As normas internacionais (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) recomendam uma investigação laboratorial bifásica. Numa primeira fase deve ser utilizado um ensaio imunoenzimático de rastreio pelas técnicas EIA (Enzyme ImmunoAssay) ou ELISA (enzyme-linked

immunosorbent assay). Numa segunda fase, os resultados positivos ou equívocos devem ser confirmados pela técnica de Western immunoblot. O índice de síntese intratecal de IgG específicas complementa o diagnóstico de neuroborreliose, tendo uma especificidade de 97% e uma sensibilidade de 75%. Permite comprovar a formação de IgG específicas anti-Bb no líquido, descartando a sua difusão passiva através do soro. É feito um cálculo baseado nos índices de IgG específicas obtidas no soro e líquido do doente, com correção das variações proteicas entre as duas colheitas, através da aproximação de Tibbling (com doseamento da albumina) ou aproximação de Reiber (com doseamento das IgGs totais). Um índice superior a 1,0 sugere produção de anticorpos no Sistema Nervoso Central o que reforça a hipótese de diagnóstico de neuroborreliose. O índice de 18,5 da doente apresentada revelava uma clara síntese intratecal de anticorpos anti-Bb.

Em termos etiológicos neste caso de meningite crónica, pelo tempo de evolução e frequência relativa das patologias, consideraram-se como hipóteses a infecciosa, inflamatória/granulomatosa e neoplásica, por ordem decrescente de probabilidade e de entre as muitas causas possíveis (quadro 3). A tuberculose foi inicialmente admitida como a mais provável, tendo-se considerado ainda sífilis, doença de Lyme, brucelose e fungos. O exame direto com coloração Ziehl-Neelsen foi negativo, bem como as restantes serologias, culturas e pesquisa de células neoplásicas.

A doença de Lyme é a doença transmitida por caracça mais frequente na Noruega [5], com incidência anual de uma a duas centenas de casos por ano. A incidência varia de acordo com o período do ano, começando a aumentar no mês de Maio e tendo um pico no mês de Agosto. A localização geográfica é também importante, sendo o risco superior nas regiões costeiras do sul e centro da Noruega [5], particularmente em áreas florestais [6]. A doente tinha vivido entre Abril e Julho de 2015 numa zona florestal junto à costa sul da Noruega.

É uma doença multissistémica, sendo as manifestações mais frequentemente cutâneas, articulares, cardíacas e neurológicas. O único agente etiológico conhecido de doença na América do Norte é *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, enquanto que na Europa outras espécies de *Borrelia burgdorferi* têm sido associadas a doença, nomeadamente *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. spielmanii*, and *B. bavariensis* [7].

As manifestações neurológicas podem ser divididas em precoces e tardias [8], dependendo da duração de sintomas inferior ou superior a seis meses, respectivamente [4]. A manifestação precoce mais frequente na Europa é a meningorradiculite linfocítica ou Síndrome de Bannwarth [9], sendo na América do Norte a meningite linfocítica [10]. Outras manifestações precoces da doença são as nevrites

<b>Infeciosa</b>
Tuberculose e micobactérias atípicas
Fungos (Cryptococcus, Coccidioides, Histoplasma, Blastomyces, etc)
Nocardia
Vírus Imunodeficiência Humana
Vírus Herpes Simplex 2
Doença de Lyme
Sífilis
Brucelose
Meningite bacteriana tratada ineficazmente
Abcesso epidural
<b>Inflamatória/granulomatosa</b>
Sarcoidose
Granulomatose com poliangeite (G. de Wegener)
Doença de Behçet
Vasculite
Paquimeningite IgG4
<b>Neoplásica</b>
Carcinomatosa
Linfomatosa
Leucémica
<b>Alérgica ou química</b>
Anti-inflamatórios não esteroides
Imunoglobulina endovenosa
Antibióticos
Rotura de tumores epidermóides, quistos dermóides, teratomas ou craniofaringiomas.
Contactos com substância irritativas administradas durante cirurgia, punção lombar ou anestesia raquidiana.
<b>Idiopática</b>
Doença de Vogt-Koyanagi-Harada
Sem causa determinada

Quadro 3. Causas de meningite crónica e asséptica recorrente



cranianas, a plexite braquial ou lombo-sagrada, a mononeuropatia múltipla e a mielite e/ou encefalite, sendo estas duas últimas raras [8].

As manifestações tardias são mais raras, correspondendo a cerca de 2% dos casos de neuroborreliose [8]. Pode ocorrer meningite crónica, como no caso apresentado, envolvimento do sistema nervoso periférico (mononeuropatia, radiculopatia e polineuropatia) e do SNC (encefalite, encefalomielite e vasculite) [4].

A doente apresentava sinais clínicos, imagiológicos e neurofisiológicos de nevrite óptica do olho direito. A associação entre doença de Lyme e neuropatia do nervo óptico, em particular nevrite óptica, está descrita [11]. O envolvimento dos nervos ópticos está mais associado a formas crónicas da doença [9], tal como aconteceu com a doente. Desconhece-se se a nevrite óptica resulta de lesão direta provocada pela B. Burgdorferi, ou se é consequência da resposta imunológica associada.

A doente negava história de picada de carraça e alterações cutâneas sugestivas do eritema migrans classicamente associado à doença de Lyme. Estudos europeus mostram contudo que apenas aproximadamente um terço dos doentes se recorda de terem sido mordidos por um carraça e apenas metade reporta alterações cutâneas sugestivas de eritema migrans [12,13].

O tratamento da doença de Lyme consiste em antibioterapia com ceftriaxona endovenoso (em alternativa doxiciclina oral se ausência de envolvimento do SNC), durante 14 ou 21 dias, de acordo com neuroborreliose precoce ou tardia, respetivamente [4]. A maioria dos doentes apresenta uma melhoria significativa dentro de semanas a meses após início do tratamento.

O diagnóstico definitivo de neuroborreliose é raro em Portugal e o conhecimento da história migratória da doente foi determinante neste caso.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Ellner J, Bennet J: Chronic meningitis. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:341–369.
- [2] Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E: Chronic meningitis. *J Neurol* 2009; 256:168–175.
- [3] Lopes de Carvalho I, Norte AC, Nuncio MS: Borreliose de Lyme em Portugal. IV Congr Nac Saúde Pública 2015;
- [4] Mygland Å, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I: EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010; 17:8–16.
- [5] Nygård K, Broch Brantsæter A, Mehl R: DISSEMINATED AND CHRONIC LYME BORRELIOSIS IN NORWAY, 1995 – 2004. *Eurosurveillance* 2005; 10:568.
- [6] IAMAT - International Association for Medical Assistance to Travellers: For Specific Travellers: Lyme Disease 2004;
- [7] Wilhelmsson P, Lindblom P, Fryland L, Ernerudh J, Forsberg P, Lindgren PE: Prevalence, diversity, and load of *Borrelia* species in ticks that have fed on humans in regions of Sweden and island islands, Finland with different Lyme borreliosis incidences. *PLoS One* 2013;8. DOI: 10.1371/journal.pone.0081433
- [8] Koedel U, Fingerle V, Pfister H-W: Lyme neuroborreliosis—epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol* 2015; 11:446–456.
- [9] Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schäfer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW: Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998; 245:262–272.
- [10] Pachner A, Steere A: The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology* 1985; 35:47–53.
- [11] Trašiska F, Lindquist L: Optic nerve involvement in Lyme disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23:485–490.
- [12] Hansenne K, Lebech A-M: The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. *Brain* 1992;1 15:399–423.
- [13] Henningsson AJ, Malmvall B, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P: Neuroborreliosis — an epidemiological , clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden Linköping University Post Print Neuroborreliosis-an epidemiological , clinical and healthcare cost study from an endemic area in th. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1245–51.

# MENINGITE BACTERIANA A LISTERIA MONOCYTOGENES EM DOENTE IMUNOSSUPRIMIDO

## Listeria Monocytogenes Meningitis In Immunocompromised Patient

---



Daniela Lages<sup>1</sup>, Marisa Araújo<sup>1</sup>, Cláudia Silva Franco<sup>1</sup>, Luís Caldeira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar Lisboa Norte E.P.E – Hospital de Santa Maria

### RESUMO

A *Listeria monocytogenes* é a terceira principal causa de meningite bacteriana no adulto, sendo considerada a primeira causa em grupos de risco, nomeadamente em doentes imunodeprimidos.

Apresentamos o caso de um doente com diagnóstico de Doença de Crohn, sob tratamento com fármacos imunossupressores, que desenvolveu meningite a *L. monocytogenes*.

Alertamos assim o leitor para esta hipótese diagnóstica e para a importância de início precoce de tratamento dirigido, uma vez que se trata de uma entidade com importantes taxas de morbilidade e mortalidade associadas.

### ABSTRACT

*Listeria monocytogenes* is the third most common cause of bacterial meningitis in adults, and is considered the first cause in certain high risk groups, namely the immunocompromised patients.

We present a case of a patient with Crohn's disease that was taking immunosuppressive drugs, and developed *L. monocytogenes* meningitis.

We alert the reader to this diagnosis, given the importance to start correct treatment and its high morbidity and mortality rates.

## INTRODUÇÃO

---

*Listeria monocytogenes* é uma bactéria patogénica de distribuição ubiqüitária, responsável por casos isolados e por surtos de listeriose em humanos e animais.

Trata-se de um bacilo gram-positivo, flagelado, não esporulativo, aeróbio facultativo, pertencente à família *Listeriaceae*, a única espécie patogénica desse grupo. [1]

A principal forma de transmissão é através de consumo de alimentos contaminados (vegetais crus, queijos, patés, leite pasteurizado). No entanto, é de referir também contaminação do recém-nascido durante o parto, infeção cruzada no ambiente hospitalar e contacto com animais. [2] [3]

A listeriose manifesta-se, na maioria dos doentes, como gastroenterite aguda com náuseas, vômitos, diarreia e febre. No entanto, em doentes específicos (imunodeprimidos, idosos, grávidas) pode se manifestar como meningite bacteriana, apresentando sintomas clássicos de meningite (febre, rigidez da nuca, cefaleia, alteração do estado de consciência, sinais neurológicos focais incluindo ataxia, convulsão e mioclonias). Ao contrário das outras causas comuns de meningite, como *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, e *Streptococcus* do grupo B, pode causar também encefalite ou abscesso cerebral. [4, 5]

O diagnóstico laboratorial passa pela cultura de líquidos estéreis, nomeadamente sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR), não sendo recomendado a cultura de fezes. Também é possível a deteção do gene *hyl* da listeriolisina O por Polimerase Chain Reaction no LCR, técnica de importância cada vez maior. A serologia para anticorpos listeriolisina O, o maior factor de virulência, não é útil na doença invasiva. [6]

A ampicilina é o antibiótico de eleição no tratamento de meningite por *Listeria*, sendo que alguns propõem a associação com aminoglicosídeo na primeira semana de tratamento, no entanto essa recomendação é questionável. O período de tratamento recomendado é de 21 dias. [7]. A mortalidade é de aproximadamente 15-29%. [9]

Apresentamos um caso de Meningite bacteriana aguda a *L. monocytogenes* em doente imunossuprimido dado considerarmos importante o clínico ter em conta este diagnóstico para início precoce de tratamento dirigido, uma vez que se trata de uma entidade com importantes taxas de morbidade e mortalidade associadas.

## CASO CLÍNICO

---

Doente de 43 anos, sexo masculino, leucodérmico. Como antecedentes pessoais relevantes, tinha diagnóstico recente de doença de Crohn, já intervencionado por fistula perianal, medicado com infliximab 8/8 semanas, azatioprina 175mg id, messalazina 4.5g id. Sem referência a viagens recentes, apenas com contacto com cão (animal doméstico).

O doente iniciou queixas de cefaleia de predomínio frontal, intensa, acompanhada de febre (temperatura timpânica 38-39°C), e fotofobia, de agravamento progressivo, com cinco dias de evolução, ainda que medicado com levofloxacina à por indicação médica. Negava tonturas, visão turva, tosse, dispneia, dor abdominal, náuseas, vômitos, disúria, polaquiúria, ou quaisquer outros sintomas. Referia também quadro de diarreia auto-limitada alguns dias antes do início desta sintomatologia, que associava a consumo de um queijo seco.

Ao exame objetivo, doente orientado, prostrado, apirético com TT 37.0°C, TA 122/61mmHg, FC 86bpm. Pele corada, mucosa oral seca e saburrosa, anictérico, acianótico. Sem sinais de dificuldade respiratória, com SatO<sub>2</sub> (ar ambiente) 96%. Auscultação cardíaca com tons rítmicos, sem sopros. Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios. Abdómen mole, depressível, indolor à palpação, sem massas ou organomegalias palpáveis; ruídos hidroaéreos presentes. Sem edemas dos membros inferiores e sem sinais de flebotrombose. Sem lesões cutâneas. Sem adenomegalias palpáveis. Exame neurológico com lentificação psicomotora, pupilas isocóricas/isorreativas, movimentos oculares mantidos, mímica facial mantida, língua em protusão na linha média, sem disartria, força e sensibilidade mantidas nos membros superiores e inferiores, grau 5/5, rigidez da nuca franca, com sinais de Kernig e Brudzinski negativos, sem sinais focais.

Analicamente, Hb 14.0g/dL, leucócitos 16.180x10<sup>6</sup>, neutrófilos 71.7% (11.600x10<sup>6</sup>), plaquetas 399.000x10<sup>6</sup>, INR 1.04, ureia 26mg/dL, creatinina 0.8mg/dL, Na<sup>+</sup> 138mmol/L, K<sup>+</sup> 4.7mmol/L, Ca<sup>2+</sup> 9.3mg/dL, AST 37U/L, ALT 79.9U/L, GGT 25U/L, Bilirrubina total 0.4mg/dL, CK 78U/L, LDH 481U/L, PCR 2.5mg/dL. Gasimetricamente em ar ambiente, pH 7.566, pCO<sub>2</sub> 23.5mmHg, pO<sub>2</sub> 79.2mmHg, SatO<sub>2</sub> 97.9%, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.3mmol/L, lactatos 10mg/dL. Radiografia de tórax e tomografia computadorizada crânioencefálica (TC-CE) sem alterações de relevo.

Foi efetuada punção lombar, cujo exame citoquímico revelou líquido turvo, incolor, mais de 1000 células (polimorfonucleares), hipoglicorráquia de 35.3mg/dL, proteinorráquia aumentada de 192.7mg/dL.

Perante a evidência de meningite purulenta em doente imunossuprimido, foram colhidas hemoculturas e iniciada antibioterapia empírica com dose de carga de ceftriaxone e ampicilina.

Foi admitido no Serviço de Doenças Infecciosas – unidade de internamento ( piso 5), tendo-se mantido ceftriaxone 2g (12/12h) e ampicilina 2g (4/4h).

O líquido revelou resultados negativos para Ag Pneumococcus, Ag Criptococcus, TPHA, VDRL, reação de Huddleson e Ac anti-B. burgdorferi (IgG). Ao 4º dia de internamento, teve-se conhecimento de isolamento de *Listeria monocytogenes* em cultura de líquido, com sensibilidade à ampicilina, gentamicina e co-trimoxazol. Neste contexto, foi feita descalação antibiótica, com suspensão do ceftriaxone.

Por se colocar hipótese de endocardite por *Listeria*, introduziu-se gentamicina. O ecocardiograma transtorácico não revelou imagens sugestivas de endocardite. Perante isto e após resultados de hemoculturas negativas, afastou-se esta hipótese diagnóstica e suspendeu-se a gentamicina.

Realizou-se ressonância magnética crânioencefálica (RMN-CE) que não evidenciou lesões isquémicas recentes nem outras complicações do processo de meningite, nomeadamente realce anómalo ao longo dos espaços de líquido, hidrocefalia, processos de cerebrite ou abedados.

Verificou-se melhoria progressiva clínica e analítica, tendo cumprido no total 22 dias de terapêutica dirigida. A punção lombar foi repetida ao 21º dia, com saída de líquido límpido e incolor, cujo exame citoquímico revelou 24 linfócitos/mm<sup>3</sup>, com glicorráquia e proteinorráquias dentro dos parâmetros de normalidade e exame bacteriológico negativo. Repetiu também RMN-CE, que foi sobreponível à prévia.

Por segurança, manteve terapêutica antibiótica oral e eficaz para o agente previamente isolado com co-trimoxazol 1440mg 8/8h até completar 30 dias de tratamento.

Relativamente à doença de Crohn, aquando do internamento suspendeu-se terapêutica com messalazina e azatioprina, sendo a messalazina foi reintroduzida por indicação do gastroenterologista assistente. A azatioprina foi retomada após controlo seguro da meningite, ou seja, no 14º dia de internamento, numa dose mais baixa que o habitual do doente (100mg id), sem intercorrências, aumentada para a dose habitual (175mg id) à data de alta.

Durante o internamento, não se verificaram complicações da doença inflamatória intestinal. Conforme recomendações, o tratamento seguinte com infliximab foi protelado para 30 dias após o fim da terapêutica para a meningite.

## DISCUSSÃO

---

A meningite bacteriana é uma doença com importante mortalidade e morbidade associadas. A incidência estimada é de 5 a 10 casos por 100.000 habitantes por ano em países desenvolvidos, sendo cerca de 10 vezes superiores em países em desenvolvimento. O *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* são os principais agentes de meningite bacteriana em adultos, perfazendo 85% dos casos. *Listeria monocytogenes* é a terceira principal causa de meningite bacteriana. [8]

Apesar de ser uma causa incomum de infeção na população em geral, a *Listeria monocytogenes*, é uma importante causa de intoxicação alimentar causadora de bacteriemia e infeção do sistema nervoso central em certos grupos de risco, nomeadamente recém-nascidos, idosos, grávidas, doentes com neoplasias hematológicas, alcoolismo, diabetes Mellitus, doença hepática ou renal crónica, assim como doentes sob uso de corticóides ou outros fármacos imunossupressores. [9]

A clínica é acompanhada dos sintomas clássicos de meningite: febre, cefaleias, meningismo (sinais de Kernig e Budzinsky positivos), rigidez da nuca, e sinais de disfunção cerebral como confusão mental, delírio e alteração do estado de consciência. O diagnóstico assenta nas características do LCR, com contagem de células de 1000 a 5000/mm<sup>3</sup>, com predomínio de polimorfonucleares, hipoglicorráquia (<40%) e hiperproteinorráquia.

O caso apresentado demonstra as principais características de uma meningite por *Listeria*, dado tratar-se de um doente com Doença de Crohn, medicado com terapêutica imunossupressora, cuja clínica remonta à presença de queixas gastrointestinais, posteriormente com desenvolvimento de alguns sinais clínicos de meningite. Foi também identificada o possível veículo do agente patogénico ao questionar sobre consumos alimentares nos dias prévios, no caso a ingesta de queijo.

O doente cumpriu o esquema terapêutico proposto, com melhoria clínica, não se tendo verificado complicação da meningite, nomeadamente com desenvolvimento de abscesso cerebral ou empiema.

Consideramos assim relevante a apresentação deste caso clínico, dado estar cada vez mais presente na nossa prática clínica o doente imunossuprimido, seja de causa primária ou secundária, e este tratar-se de um “caso padrão” que alerta o clínico para este diagnóstico.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Wellinghausen N. Listeria and Erysipelothrix. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al, eds. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2011; 403-412.
- [2] Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007; 9: 1236-1243.
- [3] <http://www.quali.pt/microbiologia/479-listeria-monocytogenes> consultado a 14-05-2016.
- [4] Dee RR, Lorber B. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: case report and literature review. *Rev Infect Dis.* 1988; 8: 968-977.
- [5] Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*. Five cases and a review of the literature. *Medicine.* 2001; 80: 223-235.
- [6] Le Monnier A, Abachin E, Beretti J-L, Berche P, Kayal S. Diagnosis of *Listeria monocytogenes* meningoenzephalitis by real-time PCR for the hly gene. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 3917-3923.
- [7] Jones EM, MacGowan AP. Antimicrobial chemotherapy of human infection due to *Listeria monocytogenes*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995; 14: 165-175.
- [8] Brouwer MC, van Beek B, Heckenberg SGB, Spanjaar L, de Gans J. Community- Acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clinical infectious diseases*, 2006 Nov 15;43(10):1233-8. Epub 2006 Oct 10
- [9] Antunes F, Manual sobre Doenças Infecciosas, 2ª edição, Lisboa: Permanyer Portugal, 2012, 315-317;329.

# NARIZ EM SELA – UMA NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA

## Saddle Nose – A New Treatment Approach



Gaizka Ribeiro<sup>1</sup>, Miguel Andrade<sup>2</sup>, Victor Santos Fernandes<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interno de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética – Serviço de Cirurgia Plástica  
- Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética  
- Serviço de Cirurgia Plástica - Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa

<sup>3</sup>Diretor de Serviço - Serviço de Cirurgia Plástica – Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa

### RESUMO

O nariz em sela é uma entidade bem reconhecida que se caracteriza por colapso do dorso nasal e perda de suporte da columela. Várias técnicas têm sido descritas para a sua correção, tais como a utilização de enxertos de cartilagem de forma isolada ou, tal como descrito por Erol em 2000, envoltos numa manga de Surgicel® (“Técnica Turkish Delight”). Estas técnicas têm sido progressivamente abandonadas pela visibilidade dos enxertos através da pele do nariz ou pela sua reabsorção ao longo do tempo com recorrência da deformidade nasal. Em 2004, Daniel e Calvert descrevem uma nova técnica, em que utilizam um enxerto composto cilíndrico de cartilagem e fáschia, com obtenção de bons resultados que se mantêm no tempo. Apresentamos o caso clínico de uma rinoplastia secundária numa doente com o diagnóstico de nariz em sela, utilizando a técnica descrita por Daniel e Calvert. A utilização desta técnica mostrou-se eficaz na correção da deformidade de nariz em sela aos três anos. Não ocorreu extrusão ou reabsorção do enxerto e a doente está satisfeita com o resultado estético da cirurgia.

### ABSTRACT

Saddle Nose is a well established entity characterized by collapsed nasal dorsum and loss of columellar support. Many techniques have been described for its correction, such as the use of cartilage grafts alone or, as described by Erol in 2000, wrapped in a layer of Surgicel® (“Turkish Delight Technique”). These techniques have been abandoned because of the visibility of the cartilage grafts through the nose skin or reabsorption with deformity recurrence. In 2004, Daniel and Calvert describe a new technique, where they use a cylindrical composite graft of cartilage and fascia, with good results along the time. We present the case of secondary rhinoplasty in a patient with a saddle nose deformity, using the technique described by Daniel and Calvert. This technique was effective in saddle nose correction, at three years post-operative. There was no evidence of graft extrusion or reabsorption and the patient is satisfied with the aesthetic surgery result.



## INTRODUÇÃO

O nariz em sela é uma deformidade que se caracteriza por colapso do dorso nasal e perda do suporte columelar, resultando em sobreprojeção da ponta nasal[1,2]. As principais causas são os traumatismos e a iatrogenia (rinoplastia)[2]. O tratamento desta deformidade constitui um verdadeiro desafio[2,3] e passa pela correção cirúrgica[4]. O recurso a enxertos de cartilagem faz parte integrante das técnicas de rinoplastia que se realizam na atualidade, tendo uma aplicação importante na correção de deformidades do dorso nasal[5,6]. Contudo, uma desvantagem da utilização destes enxertos é que, ao suportarem um envelope cutâneo de espessura fina, podem tornar-se visíveis ao longo do tempo[7,8]. Para ultrapassar esta limitação, Erol descreveu em 2000 a “Técnica Turkish Delight” que se baseia na utilização de pequenos fragmentos de cartilagem triturada revestidos por uma manga de Surgicel®[7]. Esta técnica tem vindo a ser abandonada pela reduzida durabilidade dos resultados obtidos, resultante da reabsorção da cartilagem secundária à reação inflamatória desencadeada pelo Surgicel[8,9]. Em 2004, Daniel e Calvert descreveram uma modificação da técnica que substitui a manga de Surgicel por uma de fásia, com a obtenção de resultados promissores e duradouros[8]. Apesar dos bons resultados obtidos pelos autores, existem poucos casos descritos na literatura utilizando esta técnica, não existindo até à data, que seja do nosso conhecimento, nenhum caso descrito a nível nacional.

Neste artigo descrevemos o caso clínico de uma doente do género feminino, 34 anos de idade, com o diagnóstico de nariz em sela resultante de uma rinoseptoplastia prévia, tratada com sucesso com enxertos de cartilagem triturada e uma manga de fásia temporal.

## CASO CLÍNICO

Doente do género feminino, 34 anos de idade, leucodérmica, sem antecedentes pessoais relevantes, submetida cerca de dois anos previamente à nossa observação a uma rinoseptoplastia para correção de desvio do septo nasal, complicada de deformidade de nariz em sela. A doente foi referenciada pelo seu médico assistente à Consulta de Cirurgia Plástica.

Objetivamente a doente apresentava uma depressão do dorso nasal supra-ponta, com perda de suporte columelar, supraprojeção da ponta nasal e um envelope cutâneo nasal de espessura fina (Fig.1A, 2A, 3A).

Perante o diagnóstico, a doente foi proposta para tratamento cirúrgico com rinoplastia secundária, utilizando a técnica descrita por Daniel e Calvert. Em decúbito dorsal e sob anestesia geral, o procedimento cirúrgico decorreu segundo os seguintes passos: a) rinoplastia fechada com criação de um pocket a nível do dorso nasal; b) colheita de um enxerto de fásia temporal com cerca de 2x4 cm de diâmetro através de uma incisão na fossa temporal esquerda; c) colheita de um enxerto de cartilagem do septo nasal, mantendo uma estrutura em L do septo para suporte; d) fragmentação do enxerto cartilágneo em pequenos fragmentos de 0.5-1 mm, utilizando uma lâmina nº 11 (Fig.4); e) sutura do enxerto



Fig.1: Pré (A) e pós-operatório (B) - vista anterior



F. 2: Pré (A) e pós-operatório (B) - vista de perfil esquerda



Fig.3: Pré (A) e pós-operatório (B) - vista oblíqua esquerda

de fásia temporal à volta de uma seringa de 1 cc (Fig.4); f) introdução dos fragmentos de cartilagem na manga de fásia temporal, obtendo-se um enxerto composto, cilíndrico, de cartilagem e fásia temporal (Fig.5); g) introdução, através da incisão de rinoplastia, do enxerto composto no pocket criado no dorso nasal; h) sutura da pele em plano único; i) ajustes do dorso nasal por moldagem percutânea digital do enxerto introduzido, de forma a eliminar irregularidades. O procedimento teve uma duração de cerca de duas horas e decorreu sem complicações. A doente esteve internada durante cerca de 24 horas e foi posteriormente seguida em consulta externa, tendo-se procedido durante a primeira semana a pequenos ajustes do enxerto por moldagem percutânea.



Fig. 4: Enxertos de cartilagem triturada; e manga de fásia temporal a envolver uma seringa

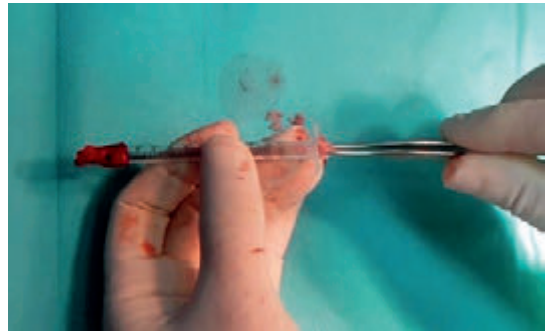


Fig. 5: Introdução dos enxertos de cartilagem triturada na manga de fásia temporal

Aos 3 anos de seguimento não se verificou extrusão ou sinais de reabsorção da cartilagem e a doente encontra-se muito satisfeita com o resultado estético obtido (Fig.1B, 2B, 3B).

## DISCUSSÃO

A utilização de enxertos de cartilagem é uma arma essencial nas rinoplastias primárias e secundárias e na cirurgia de reconstrução nasal, sendo uma ferramenta fundamental na correção de deformidades do dorso nasal; contudo, uma das principais desvantagens da sua utilização relaciona-se com a facto de poderem tornar-se visíveis com o passar do tempo. [7,8]

Como forma de ultrapassar esta limitação, Erol publica no ano 2000 um trabalho onde descreve uma nova técnica para o aumento do dorso nasal em que utiliza enxertos de cartilagem fragmentada envolvidos por uma manga de Surgicel® e molda numa estrutura cilíndrica que insere subcutaneamente no dorso nasal (“Técnica de Turkish Delight”). O autor descreve a aplicação desta técnica em 2365 doentes: 165 doentes com deformidade nasal pós-traumática, 350 doentes com deformidade nasal pós rinoplastia e 1850 doentes com deteção da deformidade durante a realização de uma rinoplastia primária. Segundo o autor, a técnica por ele descrita permite a obtenção de um bom contorno do dorso nasal e livre de irregularidades. Outra vantagem importante é a possibilidade de fazer pequenos ajustes do enxerto por manipulação percutânea durante as 3 semanas de pós-operatório, o que permite corrigir alguma irregularidade indesejada durante este período.[7]

Mais tarde, em 2004, Daniel e Calvert, utilizam a técnica descrita por Erol numa série de 22 doentes, mas abandonam este estudo ao verificarem que ocorria a reabsorção dos enxertos de cartilagem envolvidos pela manga de Surgicel® ao fim de 4 meses. Como tal, decidem estudar uma nova técnica numa série de 20 doentes, em que substituem a manga de Surgicel® por uma de fásia e verificam a obtenção de bons resultados que se mantêm ao longo do tempo (ausência de reabsorção dos enxertos de cartilagem num follow-up de 6 anos).

Os autores realizam ainda a análise histológica de amostras de cartilagem triturada e Surgicel® e de cartilagem triturada e fáschia temporal. Nas primeiras amostras verificam a presença de fibrose e infiltrados linfocitários com pequenas quantidades de Surgicel® e remanescentes de cartilagem metabolicamente inativos. Nas amostras de cartilagem triturada e fáschia temporal, observam a coalescência dos fragmentos de cartilagem triturada numa massa cartilagínea única, com células cartilagíneas viáveis e metabolicamente ativas. [8]

Em 2007, Kelly e Bullstrode, realizam um estudo numa série de 20 doentes em que utilizam a técnica previamente descrita por Daniel e Calvert para a correção de deformidades do dorso nasal de diferentes etiologias (nariz em sela congénito, refinamento racial, iatrogénico, pós-traumático). Excetuando um caso de infeção, todos os restantes enxertos mantiveram o seu volume original, não verificando reabsorção num período de seguimento de 16 meses. [9] Este estudo reforça a utilidade da técnica que recorre a enxertos de cartilagem triturada envolvidos numa manga de fáschia temporal para a correção de deformidades complexas do dorso nasal.

Apesar dos bons resultados obtidos no estudo de Daniel e Calvert, existem poucos casos descritos na literatura da utilização desta técnica. No âmbito nacional, a pesquisa bibliográfica realizada não apresentou nenhum caso publicado do tratamento da deformidade de nariz em sela com recurso a esta técnica.

Neste artigo, relatamos o caso de uma doente com uma deformidade de nariz em sela resultante de uma rinosseptoplastia prévia, tratada com a técnica descrita por Daniel e Calvert. Ao exame objetivo a doente apresentava uma depressão do dorso nasal supra ponta, com perda de suporte columelar, supraprojeção da ponta nasal e um envelope cutâneo nasal de espessura fina. Foi decidido que não se tratava de uma candidata a correção da deformidade com recurso a técnicas que utilizam enxertos de cartilagem de forma isolada pelo risco de visibilidade dos enxertos sob o envelope cutâneo de espessura fina, ou através da utilização da técnica descrita por Erol pelo risco de reabsorção da cartilagem ao longo do tempo, tal como temos verificado sempre que utilizamos a técnica descrita por este autor.

A utilização da técnica descrita por Daniel e Calvert permitiu a correção da deformidade do nariz em sela no caso clínico apresentado, possibilitando a obtenção de um dorso nasal com um bom contorno, sem irregularidades ou visibilidade dos enxertos utilizados e com persistência do resultado ao fim de 3 anos (sem evidência de reabsorção na avaliação subjetiva de dois observadores diferentes). Tanto a doente como o cirurgião ficaram satisfeitos com o resultado estético obtido, visto tratar-se de um caso desafiante, com poucas opções de tratamento disponíveis.

Concluimos que esta técnica pode ser útil no tratamento do nariz em sela, particularmente em doentes com um envelope cutâneo fino do dorso nasal, em que outras opções como os enxertos de cartilagem utilizados de forma isolada não são a melhor opção. Consideramos que por se tratar de uma técnica de execução relativamente simples, associada a uma grande flexibilidade (permite ajustes no pós-operatório), deve ser incluída nos algoritmos de tratamento das deformidades do dorso nasal.

## CASO CLÍNICO

---

Doente do género feminino, 34 anos de idade, leucodérmica, sem antecedentes pessoais relevantes, submetida cerca de dois anos previamente à nossa observação a uma rinosseptoplastia para correção de desvio do septo nasal, complicada de deformidade de nariz em sela. A doente foi referenciada pelo seu médico assistente à Consulta de Cirurgia Plástica.

Objetivamente a doente apresentava uma depressão do dorso nasal supra-ponta, com perda de suporte columelar, supraprojeção da ponta nasal e um envelope cutâneo nasal de espessura fina (Fig.1A, 2A, 3A).

Perante o diagnóstico, a doente foi proposta para tratamento cirúrgico com rinoplastia secundária, utilizando a técnica descrita por Daniel e Calvert. Em decúbito dorsal e sob anestesia geral, o procedimento cirúrgico decorreu segundo os seguintes passos: a) rinoplastia fechada com criação de um pocket a nível do dorso nasal; b) colheita de um enxerto de fásia temporal com cerca de 2x4 cm de diâmetro através de uma incisão na fossa temporal esquerda; c) colheita de um enxerto de cartilagem do septo nasal, mantendo uma estrutura em L do septo para suporte; d) fragmentação do enxerto cartilágneo em pequenos fragmentos de 0.5-1 mm, utilizando uma lâmina nº 11 (Fig.4); e) sutura do enxerto de fásia temporal à volta de uma seringa de 1 cc (Fig.4); f) introdução dos fragmentos de cartilagem na manga de fásia temporal, obtendo-se um enxerto composto, cilíndrico, de cartilagem e fásia temporal (Fig.5); g) introdução, através da incisão de rinoplastia, do enxerto composto no pocket criado no dorso nasal; h) sutura da pele em plano único; i) ajustes do dorso nasal por moldagem percutânea digital do enxerto introduzido, de forma a eliminar irregularidades. O procedimento teve uma duração de cerca de duas horas e decorreu sem complicações. A doente esteve internada durante cerca de 24 horas e foi posteriormente seguida em consulta externa, tendo-se procedido durante a primeira semana a pequenos ajustes do enxerto por moldagem percutânea.

Aos 3 anos de seguimento não se verificou extrusão ou sinais de reabsorção da cartilagem e a doente encontra-se muito satisfeita com o resultado estético obtido (Fig.1B, 2B, 3B).

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Shipchandler Z, Chung J, Alam S. Saddle Nose Deformity Reconstruction with a Split Calvarial Bone L-Shaped Strut. *Arch Facial Plast Surg.* 2008;10:305-311
- [2] Daniel K. Rhinoplasty: Septal Saddle Nose Deformity and Composite Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2007;119:1029-1043
- [3] Almeida F, Miñarro L, Píalarissi P, Shirane E. Surgical Correction of Saddle Nose: Case Report. *Intl Arch Otorhinolaryngol.* 2009;13:450-454
- [4] Emsen I. New and Detailed Classification of Saddle Nose Deformities: Step-by-Step Surgical Approach Using the Current Techniques for Eah Group. *Aesth Plas Surg.* 2008;32:274-285
- [5] Gruber P, Pardun J, Wall S. Grafting the Nasal Dorsum with Tandem Ear Cartilage. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2003;112:1110-1122
- [6] Collawn S, Fix J, Moore R, Vasconez O. Nasal Cartilage Grafts: More Than a Decade of Experience. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1997;100:1547-1552
- [7] Erol O. The Turkish Delight: A Pliable Graft for Rhinoplasty. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2000;105:2229-2241
- [8] Daniel K, Calvert W. Diced Cartilage Grafts in Rhinoplasty Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2004;113:2156-2171
- [9] Kelly M, Bulstrode N, Waterhouse N. Versatility of Diced Cartilage-Fascia Grafts in Dorsal Nasal Augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2007;120:1654-1659

# PERDA SILENCIOSA DA FUNÇÃO RENAL SECUNDÁRIA A ENDOMETRIOSE – UM CASO CLÍNICO

## Renal Function Loss Secondary To Ureteral Endometriosis – A Case Report

Inês Rato<sup>1</sup>, Catarina Castro<sup>1</sup>, Catarina Carvalho<sup>1</sup>, Sónia Barata<sup>2</sup>, Tito Leitão<sup>3</sup>,  
Tomé Lopes<sup>4</sup>, Filipa Osório<sup>2</sup>, Carlos Calhaz-Jorge<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Interna do internato complementar de Ginecologia-Obstetrícia, CHLN-HSM

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do CHLN-HSM

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar do Serviço de Urologia do CHLN-HSM

<sup>4</sup> Director do Serviço de Urologia do CHLN-HSM, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, CAML – Centro Académico de Medicina de Lisboa

<sup>5</sup> Diretor do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do CHLN-HSM, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, CAML – Centro Académico de Medicina de Lisboa

### RESUMO

A endometriose ureteral é uma patologia rara que afeta cerca de 10% das mulheres com endometriose do trato urinário (menos de 1,2% dos casos de endometriose), podendo condicionar uretero-hidronefrose persistente e perda da função renal, sendo, na maioria dos casos, assintomática. A atrofia e hipofunção renais são fatores de risco para hipertensão arterial, pielonefrite e litíase renal, estando indicada a nefrectomia. Apresentamos um caso clínico raro de endometriose profunda com envolvimento ureteral e perda silenciosa de função renal abordado por cirurgia laparoscópica. O caso apresentado mostra que, mesmo sendo uma doença benigna, a endometriose pode ter um comportamento agressivo podendo levantar dúvidas diagnósticas e necessitar de uma abordagem multidisciplinar num centro de referência.

### ABSTRACT

Ureteral endometriosis is a rare disease that occurs in approximately 10% of women with endometriosis of the urinary tract (less than 1,2% of all cases of endometriosis). Severe ureteral endometriosis can potentially lead to urinary tract obstruction, ureterohydronephrosis and, more rarely, silent loss of renal function. A nonfunctioning kidney with persistent hydronephrosis is a risk factor for hypertension, pyelonephritis and nephrolithiasis, with nephrectomy being indicated in some cases. We present a rare case of deep endometriosis with ureteral involvement and loss of renal function submitted to a laparoscopic surgical procedure involving nephrectomy. The present case shows that endometriosis is a benign disease that may have an aggressive presentation and require a multidisciplinary approach at a reference center.

## INTRODUÇÃO

---

A fisiopatologia da doença pulmonar induzida por fármacos não é ainda totalmente com a endometriose é definida pela presença de estroma e glândulas endometriais em localização ectópica. Esta patologia afeta 5-10% das mulheres em idade reprodutiva, manifestando-se na maioria dos casos por dor pélvica crônica e infertilidade, condicionando a qualidade de vida e a saúde física e psíquica destas doentes. [1]

A endometriose do trato urinário afeta cerca de 1,2% das mulheres com endometriose pélvica. [2] As localizações mais comuns, por ordem de frequência, são a bexiga (84%), ureter (10%), rim (4%) e uretra (2%), podendo em alguns casos coexistir. [3,4]

O envolvimento ureteral é mais frequente à esquerda e no seu segmento distal, coexistindo habitualmente envolvimento do ligamento útero-sagrado homolateral. [5] Dismenorreia, dispareunia e dor pélvica crônica são sintomas não específicos e os mais comuns, enquanto que os sintomas específicos – cólica renal e hematúria cíclicas – são raros. [5,6] Uma consequência tardia da endometriose ureteral é a perda silenciosa da função renal causada pela estenose progressiva do seu segmento distal, com consequente hidronefrose persistente e destruição do parênquima renal.[7] O rim não funcionante representa um fator de risco para hipertensão renovascular, pielonefrite recorrente e litíase renal.[8] Deste modo, quando a função renal calculada é inferior a 15%, a realização de nefrectomia deve ser ponderada, pois nestes casos, a ureterólise e ressecção dos nódulos de endometriose não parece associar-se a melhoria da função renal.[8]

Descrevemos um caso de atrofia cortical e perda de função renal em doente com endometriose profunda e envolvimento ureteral, bem como a abordagem cirúrgica adotada. O caso apresentado mostra que mesmo sendo uma doença benigna, a endometriose pode ter um comportamento agressivo, podendo levantar dúvidas diagnósticas e necessitar de uma abordagem multidisciplinar num centro de referência.

## CASO CLÍNICO

---

Mulher de 37 anos com infertilidade primária com 6 anos de evolução, referenciada à consulta de ginecologia cirúrgica por quadro de dismenorreia (9/10 na escala verbal de dor), dispareunia (8/10) e disquesia (6/10), sob pílula estro-progestativa em administração contínua. Negava lombalgia, febre, infeções do trato urinário ou hematúria. Dez anos antes tinha sido submetida a quistectomia laparoscópica do ovário direito por endometrioma. Ao exame objetivo apresentava-se normotensa e apirética; sem dor à palpação abdominal ou massas identificáveis. Ao exame pélvico os genitais externos eram normais; à observação com espéculo identificou-se nodularidade do fundo de saco posterior da vagina; no toque vaginal destacava-se abaulamento do fundo de saco vaginal lateral direito por massa de consistência elástica com ponto de partida aparente na área anexial direita e repuxamento doloroso do fundo de saco posterior por nódulo doloroso com cerca de 3 cm. O toque rectal não apresentava alterações.

A ecografia pélvica, realizada por via endocavitária e supra-púbica, revelou a presença de ovários aderentes entre si e à face posterior do útero (“kissing-ovaries”), um endometrioma do ovário direito com 50mm e um nódulo endometriótico do septo retovaginal com cerca de 25mm, que envolvia a face posterior da vagina e os ligamentos uterossagrados. A ecografia renal revelou a presença de ureterohidronefrose à esquerda e atrofia cortical marcada do rim esquerdo. A ressonância magnética corroborou os dados das ecografias

e permitiu localizar a estenose ureteral ao nível do paramétrio, na cavidade pélvica, em continuidade com nódulo de endometriose do septo rectovaginal. A Uro-TAC confirmou a presença de ureterohidronefrose à esquerda (Fig1) e alteração da função renal pela ausência de captação e excreção renal do contraste endovenoso administrado (Fig.2). O renograma revelou função renal residual (2%) do rim esquerdo (Fig3).

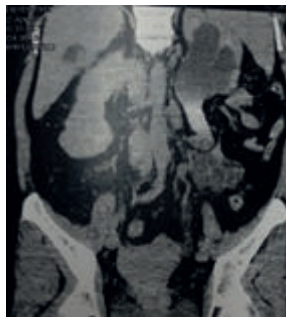


Figura 1. Imagem coronal de UroTC em fase excretora



Figura 2. Reconstrução MIP ("maximum intensive projection") no plano coronal de UroTC em fase excretora

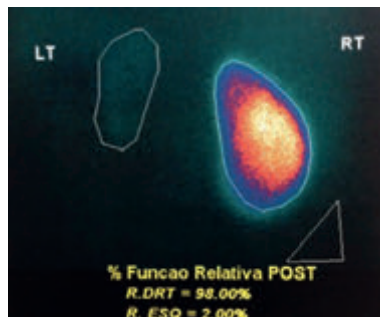


Figura 3. Renograma revelando função residual rim esquerdo de 2%

Após discussão multidisciplinar do caso clínico entre as equipas de urologia, radiologia e ginecologia e ponderados os riscos do rim não funcionante, foi proposta à doente terapêutica cirúrgica por cirurgia minimamente invasiva. A doente foi submetida a nefrectomia bem como a excisão das lesões de endometriose profunda (lise extensa de aderências, excisão de endometrioma, excisão de nódulo de endometriose do septo retovaginal e peri-ureteral esquerdo), por equipa multidisciplinar.

Sob anestesia geral a doente foi colocada em decúbito lateral direito. Foi realizado pneumoperitôneo após introdução de trocar de visão direta de 12mm, ao nível da cicatriz umbilical. Foram introduzidos três trocres adicionais (2 de 5mm e 1 de 12mm) lateralmente ao músculo reto esquerdo. O rim esquerdo foi identificado e dissecado, com identificação do pedículo renal e do ureter homolateral que foram laqueados (a glândula suprarrenal foi conservada). Seguidamente, a doente foi posicionada em decúbito dorsal com as pernas fletidas a 45° em pernas ginecológicas. Foi introduzido mais um trocar de 5mm ao nível da fossa ilíaca direita. A cirurgia prosseguiu com a excisão pélvica dos focos de endometriose profunda, tendo sido realizada adesiólise extensa, seguida de quistectomia de endometrioma do ovário direito. Foram identificados o trajeto do ureter esquerdo remanescente e a localização do nódulo de endometriose que causava a sua distorção, tendo sido realizada disseção minuciosa e excisão do mesmo e do coto do ureter, bem como do nódulo de endometriose do septo retovaginal com necessidade de "shaving" intestinal. As peças operatórias foram removidas por via vaginal e a vagina foi encerrada com sutura contínua com fio multifilamentar absorvível 00. A integridade da parede intestinal foi testada com introdução de solução salina na cavidade pélvica e introdução de ar através do ânus após clampagem do reto a montante da lesão. O tempo operatório foi de 90 minutos. Não houve complicações intraoperatórias. O pós-operatório imediato decorreu sem intercorrências e a doente teve alta ao 2º dia pós-operatório.

O exame histológico confirmou o diagnóstico de endometriose envolvendo o septo retovaginal, o ureter esquerdo e o ovário direito. O rim removido apresentava uma atrofia marcada, sinais de pielonefrite crónica e hidronefrose

## DISCUSSÃO

---

A endometriose é uma doença benigna, mas de comportamento invasivo multifocal, podendo envolver locais extra-genitais, tais como o trato urinário e o intestino. A abordagem destas doentes deve ser multidisciplinar, envolvendo cirurgiões experientes nesta patologia. Dada a complexidade desta doença e a necessidade de atitudes conservadoras, pois esta é uma condição que afeta mulheres jovens em idade reprodutiva, a cirurgia minimamente invasiva deve ser o método de eleição, quando a terapêutica cirúrgica está indicada.

O caso clínico que expomos é ilustrativo da gravidade desta doença e das suas possíveis complicações. Na literatura estão descritos casos de endometriose ureteral, na sua maioria assintomáticos, ou raramente associados a queixas de lombalgia cíclica, e a maioria das séries descreve a ureterólise para preservação da função renal.[9] No entanto, poucos são os casos publicados que descrevem perda de função renal secundária a estenose ureteral por nódulos de endometriose com necessidade de realização de nefrectomia.[7] No nosso departamento encontram-se atualmente descritos 6 casos. Pretendemos com este caso e com base na nossa experiência reforçar a importância de investigar o trato urinário e a presença de uretero-hidronefrose assintomática em mulheres com endometriose profunda do septo retovaginal com o objetivo de evitar atempadamente a perda progressiva de função renal.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Eskenazi B & Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235.
- [2] Gabriel B, Nassif J, Trompoukis P, et al. Prevalence and management of urinary tract endometriosis: a clinical case series. *Urology* 2011; 78: 1269-1274-258.
- [3] Kumar S, Tiwari P, Sharma P, et al. Urinary tract endometriosis: review of 19 cases. *Urol Ann* 2012; 4: 6-12.
- [4] Abrao M, Dias J, Bellelis P, et al. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. *Fertil Steril* 2009; 91: 1662-1667.
- [5] Miranda-Mendoza I, Kooor E, Nassif J, et al. Laparoscopic surgery for severe ureteric endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165:275-279
- [6] Seracchioli R, Mabrouk M, Montanari G, et al. Conservative laparoscopic management of urinary tract endometriosis (UTE): surgical outcome and long-term follow-up. *Fertil Steril.* 2010;94(3): 856-861.
- [7] Nezhath C, Paka C, Gomaa M, Schipper E. Silent Loss of Kidney Secondary to Ureteral Endometriosis. *JSLs.* 2012;16:451-455.
- [8] Seracchioli R, Manuzzi L, Mabrouk M, et al. A multidisciplinary, minimally invasive approach for complicated deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93(3): 1007.e1-1007.e3.
- [9] Gabriel B, Nassif J, Trompoukis P et al. Prevalence and Management of Urinary Tract Endometriosis: A Clinical Case Series. *Urology* 2011;78(6):1269-1274.



# PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE INDUZIDA PELO IMATINIB: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

## Hypersensitivity Pneumonitis Related To Imatinib: A Diagnostic And Therapeutic Challenge

Lígia Fernandes<sup>1</sup>, Vera Clérigo<sup>1</sup>, Margarida Serrado<sup>1</sup>, Leonardo Ferreira<sup>1</sup>, Ana Sofia Oliveira<sup>1</sup>, Lurdes Carvalho<sup>1</sup>, Cristina Bárbara<sup>1</sup>, Aida Botelho<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

<sup>2</sup> Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE

### RESUMO

O imatinib é frequentemente utilizado na leucemia mielóide crónica, sendo geralmente bem tolerado e com complicações pulmonares infrequentes. O objectivo é apresentar o caso com maior intervalo de tempo descrito até hoje, de desenvolvimento de pneumonite de hipersensibilidade após início de terapêutica com imatinib. Trata-se de uma doente de 54 anos com leucemia mielóide crónica, sob imatinib há sete anos, e que desenvolveu, de modo indolente, dispneia para esforços progressivamente menores, astenia e anorexia. Atendendo à suspeita prévia de patologia intersticial pulmonar secundária ao imatinib (com descontinuação do fármaco), foi assumida pneumonite de hipersensibilidade e a doente iniciou corticoterapia em altas doses, com franca resposta clínica e imagiológica. Conclui-se que o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade induzida por fármacos é, muitas vezes, desafiante, não só pela ausência de manifestações clínicas e radiológicas específicas, como também pela possível dissociação temporal entre o início do fármaco e a patologia intersticial pulmonar.

### ABSTRACT

Imatinib is widely used in chronic myeloid leukaemia and is generally well tolerated with infrequent pulmonary complications. Our (The?) objective is to present the case with the greatest interval described for hypersensitivity pneumonitis development after therapy onset with imatinib. We describe a 54 year-old patient with chronic myeloid leukaemia, under therapy with imatinib for seven years, which developed indolent dyspnoea for progressively lower efforts, asthenia and anorexia. Given the prior suspicion of interstitial lung disease secondary to imatinib (with drug discontinuation), hypersensitivity pneumonitis was considered and our patient started high doses of corticosteroids, with a significantly clinical and imaging response. We conclude that diagnosis of drug induced hypersensitivity pneumonitis is often challenging, not only by the absence of specific clinical and radiological manifestations, such as possible temporal dissociation between the onset of the drug and interstitial lung disease.

## INTRODUÇÃO

---

A fisiopatologia da doença pulmonar induzida por fármacos não é ainda totalmente compreendida mas, adicionalmente aos factores desencadeantes da doença, os factores genéticos e do hospedeiro são susceptíveis de serem importantes, na medida em que apenas uma minoria dos indivíduos expostos desenvolve doença. Os fármacos podem virtualmente induzir todos os padrões histopatológicos de pneumonia intersticial, incluindo pneumonite de hipersensibilidade (PH), pneumonia organizativa (PO), dano alveolar difuso (DAD), pneumonia intersticial não específica (NSIP), pneumonia eosinofílica, hemorragia alveolar e pneumonite granulomatosa, entre outras. Devido à ausência de um meio diagnóstico 'gold standard', o diagnóstico de PH induzida por fármacos não é linear e assenta na integração de uma série de dados, incluindo um cuidadoso histórico medicamentoso, quadro clínico, lavado bronco-alveolar e achados radiológicos e anatomo-patológicos. Deste modo, um elevado índice de suspeição é extremamente importante para o diagnóstico e pode evitar o recurso a exames mais invasivos, nomeadamente biópsias cirúrgicas. Por fim, à semelhança das outras patologias do interstício pulmonar, o diagnóstico e tratamento eficazes só são possíveis através de uma equipa multidisciplinar, composta não só pelo médico pneumologista, bem como pelo radiologista e anatomo-patologista [1].

O imatinib é um inibidor da proteína tirosina-cinase frequentemente utilizado na leucemia mielóide crónica [2]. O imatinib está igualmente indicado para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda, doenças mielodisplásicas, síndrome hipereosinofílica avançada, tumores do estroma gastrointestinal (GIST) e dermatofibrosarcoma protuberans [3]. O imatinib é geralmente bem tolerado, com toxicidades comumente ligeiras, maioritariamente gastrointestinais e cutâneas [4]. As complicações pulmonares são comparativamente menos frequentes e, quando presentes, manifestam-se sob a forma de edema pulmonar e derrame pleural. A doença pulmonar na forma de pneumonite de hipersensibilidade é uma complicação muito rara [5].

Assim sendo, os autores descrevem o caso de uma pneumonite de hipersensibilidade induzida pelo imatinib, numa doente com leucemia mielóide crónica e que ocorreu sete anos após início de terapêutica, alertando assim para a indolente evolução temporal desta entidade nosológica e consequentes desafios diagnósticos e terapêuticos da mesma.

## CASO CLÍNICO

---

Descrevemos o caso de uma doente do sexo feminino, de 54 anos, leucodérmica, natural de Angola a residir em Lisboa, professora de Educação Física e previamente autónoma nas actividades da vida diária. A doente não apresentava uma exposição ambiental relevante, nem contacto regular ou progresso com aves ou outros animais, e a sua habitação dispunha de saneamento básico. Tratava-se de uma ex-fumadora com carga tabágica de 10 unidades/maço/ano e com o diagnóstico conhecido de leucemia mielóide crónica desde 2008, tendo iniciado, nesse mesmo ano, terapêutica com imatinib na dose de 600 mg/dia e sendo regularmente acompanhada em Consulta de Hematologia. Para além do imatinib, não cumpria mais medicação habitual de ambulatório. Em Janeiro de 2015, a doente iniciou um quadro clínico agudo caracterizado por febre, tosse produtiva com expectoração purulenta e dispneia para médios esforços, acompanhado de elevação dos parâmetros inflamatórios e hipotransparência radiológica do terço inferior do campo pulmonar esquerdo. Admitiu-se, neste contexto, uma pneumonia adquirida na comunidade e a doente foi medicada empiricamente com cefuroxima e azitromicina, com melhoria clínica inicial. Manteve, contudo, dispneia para médios esforços, pelo que realizou tomografia computadorizada (TC) do tórax a qual evidenciou alteração da normal densidade parenquimatosa pulmonar envolvendo

extensamente o lobo inferior esquerdo, com área de condensação alveolar extensa acompanhada de broncograma aéreo, sem sinais de cavitação, achados estes interpretados como de provável natureza infecciosa; coexistindo infiltrados pulmonares dispersos no lobo inferior direito, admitidos como decorrentes de disseminação broncogénica da infecção respiratória, com maior expressão à esquerda; com moderado derrame pleural esquerdo e, por fim, formações ganglionares peritrapeuais e pré-vasculares, de significado indeterminado (Figura 1.).

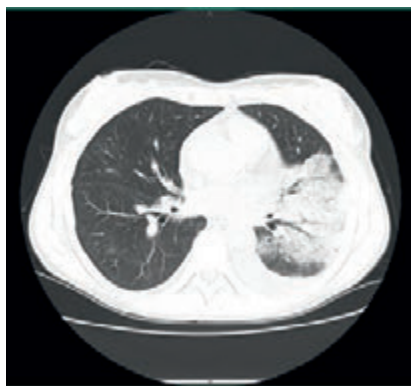


Figura 1. Tomografia computadorizada do tórax: Extensa área de condensação alveolar com broncograma aéreo ao nível do lobo inferior esquerdo associada a moderado derrame pleural esquerdo.

A doente realizou tomografia por emissão de positrões (PET-TC) que não permitiu a distinção entre patologia inflamatória/infecciosa e doença de etiologia maligna, tendo-se observado um aumento do metabolismo ao nível dos gânglios infracarinais que se prolongavam e englobavam o hilo pulmonar esquerdo; no lobo inferior esquerdo, onde se visualizava um aumento do metabolismo na área correspondente ao infiltrado pulmonar difuso; com captação ao nível ganglionar nas localizações axilar bilateral, região pré-vascular e pré-traqueal, carina e hilo direito; e com derrame pleural esquerdo sem captação de radiofármaco (Figura 2.)

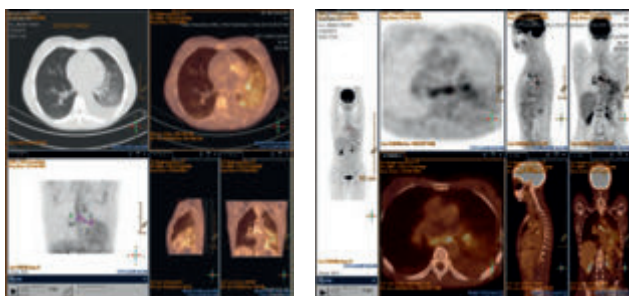


Figura 2. Tomografia por emissão de positrões (PET-TC): visualização de aumento do metabolismo em gânglios infra-carinais que se prolongam e envolvem o hilo pulmonar esquerdo. Nas imagens iniciais, apresentam SUV máximo=5,6 e nas imagens tardias aumentam para 6,8. No lobo inferior esquerdo, visualiza-se aumento do metabolismo em área que corresponde a infiltrado pulmonar irregular, com SUV máximo=3,9 no estudo inicial e que aumenta para 5,5 no estudo tardio. Existe derrame pleural esquerdo, sem captação de radiofármaco.

Subsequentemente, a doente realizou broncofibroscopia com lavado bronco-alveolar mostrando sedimento de celularidade ligeiramente aumentada à custa dos macrófagos alveolares e linfócitos, com citologia negativa para células neoplásicas e exames microbiológicos negativos. Manteve vigilância imagiológica com repetição de TC de tórax ao 3º e 6º mês pós-pneumonia, objectivando-se alterações “de novo” da densidade parenquimatosa esboçando vidro despolido, com distribuição em ambos os lobos inferiores e lobo médio, poupando apenas os lobos superiores, traduzindo, assim, um quadro morfológico pulmonar difuso, onde as alterações de natureza exsudativa foram sendo maioritariamente substituídas por fenómenos de broncoconstrição, coexistindo alterações do espaço aéreo. Adicionalmente, havia evidência imagiológica de quadro poliadenopático multifocal, com maior expressão no mediastino superior, embora isoladamente sem grandes dimensões (Figura 3.)

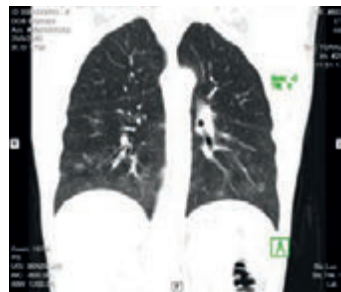


Figura 3. Tomografia computadorizada do tórax: alterações “de novo” em vidro despolido da densidade parenquimatosa, com expressividade pseudonodular, localizada em ambos os lobos inferiores, poupando os lobos superiores.

Durante os meses de Verão de 2015, a doente apresentou franco agravamento da dispneia para esforços progressivamente menores e significativa alteração do estado geral com astenia, anorexia e perda ponderal. A TC de tórax de final de Agosto de 2015 evidenciava agravamento imagiológico com exuberantes alterações em vidro despolido da densidade parenquimatosa, com confluência e expressividade pseudonodular.

No início de Setembro de 2015 e atendendo ao estudo imagiológico anteriormente descrito, a doente é internada no Serviço de Medicina Interna do Hospital Santa Maria com a suspeita diagnóstica de doença intersticial pulmonar possivelmente secundária ao imatinib, pelo que é feita a alteração da terapêutica para nilotinib, com melhoria clínica. Decorrente desse mesmo internamento, é objectivada uma pneumonia com isolamento em lavado bronco-alveolar de *Enterobacter cloacae* sensível ao cotrimoxazol, cefepime e gentamicina, sendo a doente medicada com cotrimoxazol e tendo alta hospitalar clinicamente estabilizada.

Nove dias após a alta, a doente é readmitida por novo agravamento da dispneia com o esforço que se traduzia em insuficiência respiratória parcial aguda ( $\text{PaO}_2=58\text{mmHg}$ ) com necessidade de oxigenoterapia suplementar. Na admissão no Serviço de Pneumologia do Hospital Pulido Valente, a doente apresentava-se dispneica e com uma auscultação pulmonar em que se objectivavam crepitações ao nível dos terços inferiores de ambos os hemitóraxes. Foram admitidas as seguintes hipóteses diagnósticas: pneumonia intersticial secundária a fármacos, na forma de pneumonite de hipersensibilidade ou pneumonia organizativa; pneumonia infecciosa em doente oncológica imunodeprimida e tromboembolismo pulmonar. Analiticamente, a doente apresentava aumento dos parâmetros inflamatórios com desidrogenase láctica (LDH) significativamente aumentada (930 UI/L; normal <378 UI/L), d-dímeros positivos (1.91 ng/mL; normal <0.25 ng/mL), alfa1-antitripsina normal, marcadores de auto-imunidade negativos e serologias para o vírus da imunodeficiência humana, citomegalovírus e hepatites B e C negativas. Todos os exames microbiológicos realizados (exame bacteriológico da expectoração, antigenúrias para *Streptococcus pneumoniae* e *Legionella pneumophila*, hemoculturas e lavado bronco-alveolar) foram negativos. A angio-TC do tórax excluiu fenómenos tromboembólicos e revelava um parênquima pulmonar com múltiplos focos de densificação em vidro despolido, com maior expressão em ambas as bases pulmonares e com tendência à organização (Figura 4.).

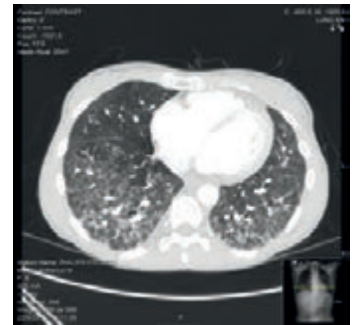


Figura 4. Tomografia computadorizada do tórax: parênquima pulmonar com múltiplos focos de densificação em vidro despolido, com maior expressão em ambas as bases pulmonares e com tendência à organização.

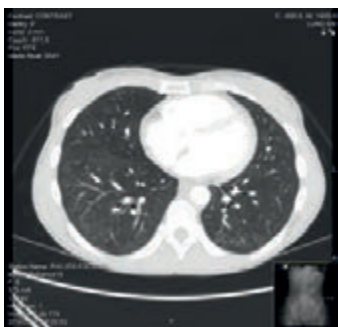


Figura 5. Tomografia computadorizada do tórax: notória melhoria das alterações intersticiais pulmonares, quando comparado com o exame anterior datado de há menos de duas semanas.

Atendendo a esta marcha diagnóstica diferencial e admitindo a hipótese diagnóstica de pneumonite de hipersensibilidade induzida pelo imatinib (com necessidade de suspensão do fármaco), a doente iniciou, de imediato, corticoterapia com metilprednisolona endovenosa na dose de 1.5 mg/Kg/dia correspondente a 80 mg/dia. Subsequentemente, a doente apresentou franca melhoria clínica e radiológica com a introdução da corticoterapia sistémica, tendo suspenso a oxigenoterapia suplementar ao sexto dia de internamento. Adicionalmente, iniciou antibioterapia com gentamicina que cumpriu durante cinco dias com negativação dos parâmetros inflamatórios. Os achados imagiológicos ao 10º dia de corticoterapia mostravam uma significativa melhoria dos achados da doença intersticial pulmonar (Figura 5.).

Após alta hospitalar, a doente foi referenciada ao Hospital de Dia Pneumológico do Hospital Pulido Valente, onde mantém o seguimento com vigilância regular e reavaliação clínica, funcional e imagiológica e mantendo a necessidade de corticoterapia oral com prednisolona em esquema de desmame lento.

## DISCUSSÃO

---

Embora a fisiopatologia da pneumonite de hipersensibilidade (PH) induzida pelo imatinib não tenha sido, até agora, totalmente compreendida, os tipos não citotóxico e citotóxico, são os mecanismos possivelmente implicados. O tipo não citotóxico, como demonstra ser o caso desta doente, manifesta-se como pneumonia eosinofílica, pneumonite de hipersensibilidade ou bronquiolite obstrutiva, enquanto o padrão citotóxico apresenta-se como edema intersticial, infiltração de linfócitos e destruição das células epiteliais alveolares [6]. A dispneia durante o tratamento com imatinib é mais frequentemente associada a edema pulmonar causado por alteração das vias de regulação da homeostase do fluido intersticial. Em 2005, autores como Jay Rajda e Pradyumna D. Phatak [5] descreviam que a PH induzida pelo imatinib se desenvolvia num período médio de 10 a 282 dias (tempo mediano de 49 dias) após o início do tratamento com imatinib (na dose de 200 a 600 mg por dia). Não existe, contudo, uma inequívoca correlação entre o desenvolvimento de patologia do interstício pulmonar e a dose ou a duração do tratamento com imatinib [6]. Um estudo mais recente datado de 2012 [7] veio demonstrar a heterogeneidade temporal da ocorrência da PH secundária ao imatinib, mostrando uma casuística de quatro casos que se desenvolveram desde os dois meses até aos quatro anos de tratamento. Do que é nosso conhecimento através da literatura consultada, este caso deve a sua originalidade pela apresentação do maior intervalo de tempo descrito (sete anos) de desenvolvimento de PH após o início de terapêutica com imatinib.

De acordo com os dados da literatura [6], a incidência de PH parece estar aumentada em doentes com patologia pulmonar prévia. No caso desta doente, a primeira pneumonia adquirida na comunidade pode, eventualmente, ter desempenhado um papel como factor desencadeante desta pneumonia intersticial. Assim, a apresentação clínica inicial pode incluir episódios de doença aguda com dispneia e sintomas constitucionais ou um aparecimento insidioso de dispneia, tosse e perda ponderal com por vezes sobreposição, por períodos de agudização, como aparenta ser o caso desta doente. O processo histopatológico consiste em inflamação crónica dos brônquios e tecido peribronquiolar, frequentemente com granulomas mal definidos e células gigantes ao nível do interstício ou dos alvéolos.

Os achados radiológicos da TC de tórax de alta resolução incluem focos de densificação do parênquima pulmonar em vidro despolido - difusos ou centrilobulares -, 'air trapping', quistos pulmonares ou enfisema. As alterações em vidro despolido da densidade parenquimatosa podem usualmente ser homogéneas, bilaterais e simétricas, apresentarem-se de forma mais heterogénea e concentradas no lobo médio e bases pulmonares ou ainda com um padrão de distribuição broncovascular. Em estádios mais avançados, podem ser observados achados relacionados com fibrose pulmonar, tais como alterações parenquimatosas reticulares e bronquiectasias de tracção. Pela verosimilhança de características histológicas e radiológicas impõe-se o diagnóstico diferencial com pneumonia intersticial usual (UIP) e/ou pneumonia intersticial não específica (NSIP). O diagnóstico baseia-se habitualmente numa combinação variável de dados: história clínica, achados imagiológicos, lavado bronco-alveolar (com predomínio linfocitário e aumento da razão de células T CD4/CD8) e, se necessário, biópsia pulmonar [8]. Paralelamente, a maioria dos doentes com PH induzida pelo imatinib apresenta resposta favorável com a descontinuação do tratamento farmacológico em associação com corticoterapia sistémica [6]. Tendo por base este pressuposto, no caso desta doente, o diagnóstico de PH ao imatinib foi, em última instância, confirmado pela melhoria clínica e imagiológica após suspensão do fármaco e início de corticoterapia sistémica.

O tratamento da doença intersticial pulmonar induzida por fármacos assenta fundamentalmente na identificação e evicção do alergénio, em conjunto com corticoterapia com prednisona na dose de 1-1,5 mg/kg/dia, em esquema de desmame, com duração variável de acordo com a gravidade e extensão da doença [9]. Pela hipótese de recidiva grave do quadro, a decisão de reiniciar o fármaco deve ser cuidadosamente ponderada de acordo com a doença subjacente e comorbilidades do doente, pelo que, sempre que possível, se deve optar por uma terapêutica alternativa [10]. Por exemplo, no tratamento da leucemia mielóide crónica desta doente, optou-se por manter suspenso o imatinib e foi iniciada terapêutica com o nilotinib. Tal como a apresentação clínica, a história da doença natural da PH varia amplamente. As formas agudas resolvem habitualmente sem sequelas, ao passo que as formas crónicas, as quais são causadas por exposições persistentes, estão associadas a mau prognóstico. Os corticosteróides podem ser úteis em episódios agudos para alívio sintomático ou na doença crónica e progressiva, mas a sua eficácia a longo prazo nunca foi validada em estudos clínicos prospectivos. Idealmente, os doentes com doença pulmonar induzida por fármacos devem ser encaminhados para centros de referência, dado o diagnóstico correcto ter implicações terapêuticas e prognósticas com impacto para a vida do doente, além da possível sobreposição com outras formas de patologia do interstício pulmonar. Assim, os doentes com PH aguda têm geralmente um excelente prognóstico, enquanto os doentes com doença subaguda ou crónica podem evoluir com achados de fibrose pulmonar e falecer poucos anos após o diagnóstico. Os factores associados a um pior prognóstico e maior mortalidade incluem a duração e intensidade da exposição, hipocratismos digital, idade mais avançada, presença de padrão de UIP ou NSIP e maior gravidade das bronquiectasias de tracção e extensão do favo-de-mel, entre outros [1]. No caso desta doente, existiram alguns factores de mau prognóstico que corroboram a apresentação subaguda/crónica progressiva desta pneumonite de hipersensibilidade, tais como: a exposição diária, prolongada, ao longo de sete anos, ao imatinib e a exuberância do padrão imagiológico, nomeadamente as alterações em vidro despolido do parênquima pulmonar, com reforço septal, confluência e expressividade pseudonodular.

Por fim, atendendo à semelhante terapêutica-alvo e estrutura química partilhadas entre o imatinib e o nilotinib, é sensato reflectir sobre a possibilidade de uma reacção adversa cruzada entre estes dois fármacos na forma de patologia do interstício pulmonar. Um estudo multicêntrico internacional de 2011 [11], cujo objectivo era determinar a reincidência de eventos adversos causados pelo imatinib, após o início de tratamento com nilotinib, mostrou uma boa tolerância ao nilotinib e que as reacções adversas cruzadas - não hematológicas - foram raras. De facto, dos 458 doentes avaliados, nenhum suspendeu o nilotinib devido à recorrência de um evento adverso não hematológico que tenha justificado a interrupção prévia do imatinib. Em suma, as reacções cruzadas entre o nilotinib e o imatinib foram predominantemente hematológicas, associando-se a mielosupressão. Perante estes dados e tendo em conta a evolução clínica desta doente, concluímos que a hipótese de reacção cruzada entre o imatinib e o nilotinib nos parece remota.

O relato deste caso clínico mostra como o diagnóstico da doença pulmonar induzida por fármacos é, muitas vezes, desafiante, devido não só à ausência de manifestações clínicas e radiológicas específicas, bem como pela possível dissociação temporal entre o início do fármaco e a patologia intersticial pulmonar. No futuro, há, sobretudo, uma necessidade urgente de consenso por parte dos especialistas na área das doenças do interstício pulmonar no que toca à optimização de: definição das formas de apresentação de doença pulmonar induzida por fármacos, estabelecimento de critérios de diagnóstico aceitáveis e validados, desenvolvimento de antigénios padronizados e facilmente disponíveis para fins clínicos e de investigação e definição de factores de prognóstico e resposta à terapêutica que permitam prever adequadamente a evolução da história natural da doença.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; Vol. 25(4): 237-250.0
- [2] Rosado MF, Donna E, Ahn YS. Challenging problems in advanced malignancy: case 3. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3171-3173.
- [3] Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: A Breakthrough of Targeted Therapy in Cancer. *Chemotherapy Research and Practice*, 2014; 1-9.
- [4] Bergeron A, Bergot E, Vilela G, et al. Hypersensitivity pneumonitis related to imatinib mesylate. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4271-4272.
- [5] Rajda J, Pradvumna DP. Reversible Drug-Induced interstitial Pneumonitis Following Imatinib Mesilate Therapy. *Am. J. of Hematology* 2005; 79: 79-82.
- [6] Seddik Y, Brahmi S, Afquir S. Interstitial Pneumonitis during Imatinib Therapy in a Patient with Gastrointestinal Stromal Tumor: A Case Report. *J Cancer Sci Ther* 2015; 7: 8.
- [7] Lazareva OV, Turkina AG. Drug-Induced Pneumonitis: A Rare Complication of Imatinib Mesylate Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia, Clinical Diagnosis and Treatment, Dr Steffen Koschmieder (Ed.) 2012.
- [8] Hirschmann J, Pipavath S, Godwin J. Hypersensitivity Pneumonitis: A Historical, Clinical, and Radiologic Review. *RadioGraphics* 2009; 29: 1921-1938.
- [9] Internal medicine at Tinsley R. Harrison, ed. A. Fauci, J. Braunwald, K. Isselbacher et al. *Practice-Mc Grow-Hill* (joint publication), 2002. - v.2., gl.253, G. Hanningheyk, J. Richerson, s.1725, gl.259, G. Reynolds, 1764-1768.
- [10] Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, Berghaus T. Drug Induced Interstitial Lung Disease. *Open Respir Med J.* 2012; 6: 63-74.
- [11] Cortes JE, Hochhaus A, le Coutre PD et al. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood.* 2011; 117(21): 5600-5606.

# SÍNDROME DA ARTÉRIA MESENTÉRICA SUPERIOR, UM DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DOR ABDOMINAL CRÓNICA

Superior Mesenteric Artery Syndrome, A Differential Diagnosis Of Chronic Abdominal Pain



Sara Lobo<sup>1</sup>, Elizabete Vieira<sup>2</sup>, Paula Mourato<sup>3</sup>, Miroslava Gonçalves<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Interna de Cirurgia Pediátrica

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Cirurgia Pediátrica

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Gastroenterologia Pediátrica

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar Graduada Sénior - Diretora de Serviço de Cirurgia Pediátrica  
Departamento de Pediatria - Diretora Prof. Doutora Maria do Céu Machado  
Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte

## RESUMO

A síndrome da artéria mesentérica superior é uma causa rara de dor abdominal recorrente, caracterizando-se por uma obstrução parcial a nível duodenal (3ª porção), devido à diminuição do ângulo entre a artéria mesentérica superior e a aorta, frequentemente associada a sintomas gastrointestinais e a perda ponderal. Descreve-se o caso de uma adolescente de 15 anos, com um quadro de dor abdominal recorrente com vários anos de evolução associada a perda ponderal progressiva e vômitos, secundária a síndrome da artéria mesentérica superior, confirmada intra-operatoriamente. Os autores alertam para este diagnóstico diferencial de dor abdominal recorrente, com apresentação clínica insidiosa.

## ABSTRACT

Superior mesenteric artery syndrome is an uncommon cause of recurrent abdominal pain, characterized by a subtotal obstruction of the third portion of duodenum as a result of flow angle between the superior mesenteric artery and aorta. Often it is associated with weight loss and other gastrointestinal nonspecific symptoms. A 15 years old girl suffered from recurrent abdominal pain for several years and also weight loss and vomiting. Superior mesenteric artery syndrome was the cause for the clinical presentation and it was confirmed during surgery. The authors alert for this differential diagnosis with an insidious evolution.



## INTRODUÇÃO

A Síndrome da Artéria Mesentérica Superior (SAMS), também designada por Síndrome de Wilkie, define-se como uma obstrução localizada na 3ª porção do duodeno causada pela diminuição do ângulo entre a artéria aorta e a artéria mesentérica superior. Tem uma incidência estimada entre 0,013 e 0,3% [1] e é mais frequente no sexo feminino [2,3]. Trata-se de uma condição clínica associada ou agravada por fatores como: perda ponderal no contexto de pós-operatório (incluindo cirurgias de correção de desvio axial da coluna vertebral) ou distúrbios de comportamento alimentar, crescimento estatural rápido sem aumento de peso compensatório e anomalias anatómicas congénitas como ligamento de Treitz curto [4-8]. Constitui uma causa de dor abdominal recorrente, devendo ser considerada após exclusão de outras causas mais frequentes.

Relata-se um caso de uma adolescente com dor abdominal recorrente, submetida a duodenojejunostomia por SAMS.

## CASO CLÍNICO

Adolescente de 15 anos, do sexo feminino, referenciada à consulta de Cirurgia Pediátrica por suspeita de SAMS. Trata-se de uma jovem que aos 8 anos inicia quadro clínico de epigastralgias persistentes, vômitos e perda ponderal (evolução do P50 para P10). Neste contexto realizou ecografia abdominal e endoscopia digestiva alta (EDA), tendo sido aferido o diagnóstico de gastrite a *H. pylori*, pelo que cumpriu terapêutica dirigida, com erradicação comprovada aos 9 anos. Assintomática até aos 13 anos, quando reinicia quadro de dor abdominal semelhante, de predomínio pós-prandial e que alivia apenas transitoriamente com inibidores de bomba de prótons (IBP). Foi requisitado o teste respiratório para pesquisa de *H. pylori* cujo resultado foi negativo e realizada nova EDA que revelou gastrite crónica antral ligeira, discreta esofagite com alguns aspectos potencialmente sugestivos de refluxo gastro-esofágico e ausência de *H. pylori*. Nesta fase a jovem apresentava um valor de Índice de Massa Corporal (IMC) de 15,2 Kg/m<sup>2</sup> (altura de 1,70 m e peso de 44 Kg) e do ponto de vista de desenvolvimento pubertário classificada em estágio 4 de Tanner. Após medidas gerais anti-refluxo e terapêutica prolongada com IBP sem melhoria, o estudo foi complementado com trânsito esófago-gastro-duodenal (EGD) que revelou “ausência de episódios de refluxo gastro-esofágico, adequado esvaziamento gástrico, com imagem de moldagem extrínseca na transição da 2ª para a 3ª porção do duodeno, condicionando atraso no trânsito duodenal e distensão do duodeno a montante, modificando de aspecto em particular com as manobras posturais, aspectos que estão de acordo com o diagnóstico de pinça mesentérica” (Fig.1).



Fig.1 – Trânsito esófago-gastro-duodenal: moldagem na transição da 2ª para a 3ª porção do duodeno (vista posterior).

Solicitada ecografia abdominal com estudo de doppler complementar que confirmou redução do ângulo entre a aorta abdominal e artéria mesentérica superior (cerca de 20°), com presença de vasos mesentéricos em topografia paramediana direita. Destaca-se ainda a presença de anemia ferropénica na avaliação analítica.

Por ausência de resposta à terapêutica médica (incluindo IBP, pró-cinéticos e aconselhamento dietético com nutricionista), com acentuada perda ponderal (14,9 Kg/m<sup>2</sup>) aos 14 anos foi referenciada à consulta de Cirurgia Pediátrica e após avaliação minuciosa do caso foi proposta cirurgia eletiva com o diagnóstico de SAMS.

Submetida, sob anestesia geral, a laparotomia exploradora, tendo-se constatado piloro espessado e 2ª e 3ª porções do duodeno dilatadas. Procedeu-se a bypass intestinal através de

duodeno-jejunostomia latero-lateral (entre o início de D3 e ansa jejunal distando cerca de 10 cm do ligamento de Treitz). Cumpriu profilaxia antibiótica na indução anestésica com cefotixina endovenosa. No período pós-operatório destacou-se uma drenagem biliosa volumosa através da sonda gástrica nos primeiros 5 dias, com melhoria após início de domperidona. Iniciou alimentação oral ao 7º dia de pós-operatório, com tolerância e restabelecimento do trânsito, tendo tido alta ao 9º dia de pós-operatório, clinicamente estável. Foi medicada com omeprazol e domperidona e manteve seguimento em consulta. No 1º mês de pós-operatório, por manter episódios de dor abdominal intermitente (embora menos frequentes e de menor intensidade), não associado a vômitos, com valores de IMC < 15 Kg/m<sup>2</sup>, decidiu-se repetir ecografia abdominal, trânsito EGD e EDA que não mostraram alterações relevantes (mantendo aspectos de gastrite com ligeira melhoria). Admitindo-se provável natureza transitória em contexto pós-operatório, manteve seguimento regular em consulta e na última observação, com cerca de 4 meses de pós-operatório, verificou-se um aumento recente de 5 Kg (no período de 6 semanas) apresentando um valor de IMC de 16.6 Kg/m<sup>2</sup>. Concomitantemente, perante a existência de um componente ansioso importante, assim como alteração na percepção da imagem corporal, suspeitou-se de um distúrbio de comportamento alimentar (anorexia nervosa) que justificaria uma recuperação ponderal menos célere, tendo sido referenciada recentemente à consulta de Psicologia e Pedopsiquiatria.

## DISCUSSÃO

A dor abdominal é um sintoma prevalente na idade pediátrica, existindo uma grande variedade de diagnósticos diferenciais. Face a situações de perda ponderal concomitante deve ser contemplada a suspeita clínica de SAMS. A apresentação clínica é geralmente insidiosa, começando as queixas álgicas numa idade precoce. A suspeita diagnóstica de SAMS pode ser corroborada por exames complementares de diagnóstico incluindo ecografia abdominal com estudo doppler, complementada ou não por tomografia computadorizada (TC) abdominal e o estudo de trânsito EGD. A ecografia com doppler permite não só a exclusão de SAMS, como também averiguar outras causas de dor abdominal recorrente, devendo ser o exame de primeira linha. É possível identificar-se a dilatação gástrica e duodenal em alguns casos, podendo ainda ser perceptível a compressão extrínseca do duodeno pela artéria mesentérica superior (identificada com segurança pelo estudo doppler). Quando a ecografia é inconclusiva e persiste elevada suspeita clínica, o estudo deve ser complementado por TC com contraste, angiografia por TC, ou angiografia por ressonância magnética. Na suspeita de SAMS pode ser efetuada a avaliação do ângulo e a distância entre a artéria mesentérica superior e a aorta, que sendo inferior a 25º e 8 mm, respetivamente, sugerem o diagnóstico. O trânsito EGD pode revelar dilatação gástrica e duodenal, com atraso de esvaziamento, com dificuldade na passagem de contraste a nível de D3 [9,10].

Neste caso não foi pedida TC por existirem exames menos invasivos que suportavam fortemente esta hipótese diagnóstica. Outras causas de dor abdominal recorrente foram excluídas como pancreatite, úlcera péptica e mal-rotação intestinal de diagnóstico tardio.

Várias complicações da SAMS encontram-se descritas na literatura, principalmente aquando do atraso de diagnóstico e em situações de apresentação aguda, englobando desequilíbrios hidroeletrólíticos, dilatação gástrica massiva com compromisso respiratório e eventual evolução para perfuração gástrica, pneumatose gástrica e aeroportia [11,12]. No caso clínico descrito não se verificou nenhuma destas complicações.

O tratamento cirúrgico da SAMS preconiza-se em situações de apresentação clínica insidiosa com perda ponderal; em situações agudas com megaduodeno na ausência de resposta a medidas conservadoras (nomeadamente descompressão e alimentação entérica através de sonda nasojejunal), na impossibilidade de passagem de uma sonda nasojejunal e quando se associa a uma cirurgia prévia [13-15]. O tratamento proposto neste caso foi cirúrgico, visto tratar-se de uma situação clínica de apresentação insidiosa, com mais de 5 anos de evolução, com perda ponderal associada e evidência imagiológica de dilatação duodenal.

Existem várias técnicas cirúrgicas disponíveis incluindo o procedimento de Strong (consistindo na secção do ligamento de Treitz), gastro-jejunostomia, duodeno-jejunostomia

latero-lateral e duodeno-jejunostomia em Y de Roux, e cuja aplicação depende da experiência do cirurgião. Atualmente a cirurgia recomendada é a duodeno-jejunostomia [9], [13], [14], [16], sendo a latero-lateral a que apresenta uma taxa de sucesso superior (superior a 90%) [2],[7],[17], correspondendo ao procedimento realizado no caso descrito. A SAMS é um diagnóstico de exclusão em situações de dor abdominal recorrente, exigindo um alto índice de suspeição. A não identificação desta patologia acarreta importantes complicações, nomeadamente situações de desnutrição grave. Não deve ser desvalorizado o crescente nível de ansiedade para a criança e respetivos cuidadores face à situação clínica e sintomatologia pós-operatória expetável, que se mantém por período de tempo variável, mesmo após a cirurgia com sucesso. Paralelamente ao tratamento cirúrgico, o acompanhamento psicológico destas crianças e jovens é fundamental quando se suspeita de uma perturbação ou disfunção psicossocial subjacente.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Blank V, Werlin S. Superior mesenteric artery syndrome in children: A 20-year experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:522-5.
- [2] Kennedy KV, Yela R, Achalandabaso MM, Martín-Pérez E. Superior mesenteric artery syndrome: Diagnostic and therapeutic considerations. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:236-8.
- [3] Mosalli R, El-Bizre B, Farooqui M, Paes B. Superior mesenteric artery syndrome: A rare cause of complete intestinal obstruction in neonates. *J Pediatr Surg* 2011;46:e29-31.
- [4] Angelis P, Iacobelli BD, Torroni F, Dall'Oglio L, Bagolan P, Fusaro F. What else is hiding behind superior mesenteric artery syndrome? *J Surg Case Rep* 2015;5:1-3.
- [5] Verhoef PA, Rampal A. Unique challenges for appropriate management of a 16-year-old girl with superior mesenteric artery syndrome as a result of anorexia nervosa: A case report. *J Med Case Rep* 2009;3:127.
- [6] Ricca RL, Kasten J, Javid PJ. Superior mesenteric artery syndrome after minimally invasive correction of pectus excavatum: Impact of post-operative weight loss. *J Pediatr Surg* 2012;47:2137-9.
- [7] Bhattacharjee PK. Wilkie's syndrome: An uncommon cause of intestinal obstruction. *Indian J Surg* 2008;70:83-5.
- [8] Tsirikos AI, Jeans LA. Superior mesenteric artery syndrome in children and adolescents with spine deformities undergoing corrective surgery. *J Spinal Disord Tech* 2005;18:263-71.
- [9] Okugawa Y, Inoue M, Uchida K, Kawamoto A, Koike Y, Yasuda H, et al. Superior mesenteric artery syndrome in an infant: Case report and literature review. *J Pediatr Surg* 2007;42:E5-8.
- [10] Ünal B, Aktaş A, Kemal G, Bilgili Y, Güllüer S, Daphan C, et al. Superior mesenteric artery syndrome: CT and ultrasonography findings. *Diagn Interv Radiol* 2005;11:90-95.
- [11] Rod J, Sarnacki S, Petit T, Ravasse P. Portal venous gas and thrombosis complicating superior mesenteric artery syndrome (Wilkie's syndrome) in a child. *J Pediatr Surg* 2010;45:826-9.
- [12] Veysi VT, Humphrey G, Leeds S. Superior mesenteric artery syndrome presenting with acute massive gastric dilatation. *J Pediatr Surg* 1997;12:1801-3.
- [13] Record JL, Morris BG, Adolph VR. Resolution of refractory superior mesenteric artery syndrome with laparoscopic duodenojejunosomy: Pediatric case series with spectrum of clinical imaging. *Ochsner J* 2015;15:74-8.
- [14] Shiyonagi S, Kaneyama K, Okazaki T, Lane GJ, Yamataka A. Anterior transposition of the third part of the duodenum for the treatment of superior mesenteric artery syndrome. *J Pediatr Surg* 2008;43:e1-3.
- [15] Shin MS, Kim JY. Optimal duration of medical treatment in superior mesenteric artery syndrome in children. *J Korean Med Sci* 2013;28:1220-5.
- [16] Merrett ND, Wilson RB, Cosman P, Biankin AV. Superior mesenteric artery syndrome: Diagnosis and treatment strategies. *J Gastrointest Surg* 2009;13:287-92.
- [17] López MT, Otero MJ, Alonso ML, Vázquez PA, Luis MT, Barros GG. Síndrome de Wilkie: A propósito de un caso. *Nutr Hosp* 2011;26:646-9.

### Agradecimentos

Agradecemos ao Serviço de Imagiologia, em particular à Dr<sup>a</sup> Luísa Lobo, pela colaboração para o diagnóstico definitivo através da realização de exames complementares de diagnóstico. Agradecemos ao Serviço de Gastroenterologia Pediátrica pelo apoio e orientação inicial.

# SÍNDROME DE CUSHING: DIFICULDADES NA ABORDAGEM DO HIPERCORTISOLISMO

## Cushing Syndrome: Difficulties In Hypercortisolism Approach



Ana Filipa Martins<sup>1</sup>, João Martin Martins<sup>1,2</sup>, Sónia do Vale<sup>1,2</sup>, Rui Esteves<sup>3</sup>

<sup>1</sup>. Serviço de Endocrinologia do Hospital de Santa Maria, CHLN

<sup>2</sup>. Clínica Universitária de Endocrinologia, Faculdade de Medicina de Lisboa

<sup>3</sup>. Serviço de Cirurgia do Hospital de Santa Maria, CHLN

### RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Cushing (SC) descreve um quadro determinado por hipercortisolismo. A principal causa são os adenomas hipofisários secretores de ACTH. O objectivo do caso descrito é ilustrar a dificuldade no diagnóstico e na abordagem terapêutica do SC que alguns casos podem constituir.

**Caso Clínico:** Uma mulher de 45 anos foi referenciada à consulta de Endocrinologia por obesidade, fraqueza muscular, hipertensão arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia com 3 anos de evolução. A avaliação analítica mostrou hipercortisolismo ACTH-dependente, sem supressão do valor de cortisolemia na prova nocturna com dexametasona 1mg. A prova prolongada com dexametasona em baixa dose excluiu pseudocushing; a prova prolongada com dexametasona em alta dose foi sugestiva de SC de origem hipofisária. No entanto, a RMN selar não identificou lesão e o cateterismo dos seios petrosos inferiores foi inconclusivo. Na ausência de melhoria clínica sob metirapona, a doente foi submetida a suprarrenalectomia bilateral, com controlo imediato da doença.

**Discussão:** A abordagem da SC representam ainda um grande desafio. A suprarrenalectomia pode estar indicada perante tumor oculto produtor de ACTH.

### ABSTRACT

**Introduction:** Cushing Syndrome (CS) refers to a clinical picture caused by hypercortisolism. Pituitary ACTH-secreting adenomas are the main cause. The objective of the case here reported is to share the difficulties in the diagnostic and treatment approach of some CS.

**Case report:** A 45-year-old women was referred to endocrine outpatient department with obesity, muscular weakness, high blood pressure, diabetes mellitus and hypercholesterolemia since 3 years before. Analytic evaluation evidenced ACTH- dependent hypercortisolism, not suppressed after Dexametasona 1mg overnight suppression test. Long low-dose dexametasona test excluded pseudocushing; Long high dose dexametasona test suggested pituitary CS. However, no lesion was identified in sellar RMN and inferior petrous sinus catheterism was inconclusive. As treatment with metyrapone did not control the disease, the patient was submitted to bilateral adrenalectomy, witch immediately controlled it.

**Discussion:** CS approach is challenging. Bilateral adrenalectomy may be the best solution when an occult tumor produces ACTH.

## INTRODUÇÃO

---

A Síndrome de Cushing (SC) designa uma constelação de sinais e sintomas causados pelo hipercortisolismo. Enquanto que a SC exógena é relativamente frequente na população que toma corticoesteróides de forma prolongada, a SC endógena é rara, com uma incidência na Europa estimada em cerca de 2 casos por milhão/ano [1].

Grandes séries de doentes demonstraram que a maioria dos casos de SC são ACTH - dependentes. Dentro deste último grupo, 70-80% são causados por adenomas hipofisários, maioritariamente microadenomas de origem monoclonal [2].

A SC associa-se a morbilidade significativa, com aumento da frequência de tromboembolismo venoso, doença cardio- e cerebrovascular; maior frequência de doença ulcerosa péptica, fracturas e infecções. Estes doentes têm ainda aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio e o dobro da mortalidade quando comparados com controlos; estes persistem além da cura da doença [3].

Apesar da clínica da SC ser bastante característica, quer a abordagem diagnóstica, quer a abordagem terapêutica, representam ainda um grande desafio. Com o objectivo de ilustrar estas dificuldades com que o clínico se depara na sua prática do dia a dia, descrevemos um caso com apresentação clínica típica e hipercortisolismo analiticamente inequívoco, cujo diagnóstico etiológico e tratamento do mesmo foram não foram lineares.

## CASO CLÍNICO

---

Uma mulher de 45 anos de idade, caucasiana, casada e com 3 filhos, foi referenciada à consulta de Endocrinologia do Hospital de Santa Maria em Maio de 2013 por SC de etiologia não esclarecida. Referia ser saudável até 3 anos antes, altura após a qual iniciara um quadro de ganho ponderal de 20kg com distribuição centrípeta, hirsutismo, fadiga e fraqueza muscular. Também desde essa altura haviam sido feitos os diagnósticos de hipertensão arterial (HTA), com várias admissões no serviço de urgência da área de residência por HTA grave, de hipercolesterolemia e de diabetes mellitus tipo 2. Não havia história de acne ou estrias, mas referia não menstruar desde os 3 meses anteriores. Encontrava-se medicada com perindopril+amlodipina 10mg+10mg id, atenolol+clortalidona 50mg+12,5mg id, rosuvastatina 10mg id e metformina 500mg bid. Os antecedentes familiares eram irrelevantes, nomeadamente sem história de endocrinopatias.

Do exame objectivo realizado à admissão, destacava-se uma TA controlada sob a medicação prescrita; tinha obesidade (Peso: 84,5 kg; altura: 1,59 m; IMC: 33,4kg/m<sup>2</sup>) com padrão andróide (Cintura: 145 cm; anca: 100cm; perímetro bicipital: 29cm; perímetro da coxa: 55cm), mas sem estrias. Apresentava aumento da deposição de gordura na região supra-clavicular bilateralmente. Eram ainda evidentes uma “face em lua cheia” com rubiose ligeira e hirsutismo com predomínio nesta localização (Figura 1). Sobre as apófises espinhosas dorsais eram evidentes lesões eritematosas correspondentes a lesões fúngicas. Ao Exame Neurológico Sumário não existia diplopia nem alteração dos campos visuais periféricos por confrontação. A doente era portadora de análises que documentavam um hipercortisolismo ACTH-dependente. Tinha uma Tomografia Axial Computorizada (TAC) selar e paraselar que demonstrava apenas um aracnoidocelo e uma Cintigrafia com análogo da somatostatina marcado com isótopo radioactivo (Octreoscan) sem captação anómala do radiofármaco.

Com a informação disponível até esta altura, foram colocadas as hipóteses diagnósticas de tumor hipofisário secretor de ACTH (DC) versus SC ectópico com várias complicações da

doença, nomeadamente, diabetes, HTA, hipercolesterolemia, obesidade e infecção fúngica cutânea secundárias.

Da avaliação analítica inicialmente realizada destacava-se uma leucocitose ( $13,86 \times 10^9/L$ ) com neutrofilia, uma diabetes mellitus não controlada [HbA1c: 8,4% (Valor referência, VR: 4-6%)] e um discreto padrão colestatático [FA: 193U/L (VR:<125); GGT: 223U/L (VR:8-65)]. Não existia alteração da função renal, ionograma ou perfil lipídico. A doente apresentava ainda hipogonadismo hipogonadotrófico, hipercortisolismo ACTH-dependente, com discreto aumento do Ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), com valores dentro da normalidade de outros metabólitos em eventual relação com tumor carcinóide (Tabela 1). A cortisolemia das 24h era 4 vezes superior ao normal [Cortisol urinário: 1237 $\mu$ g/24h (VR: 55-286)] e perdera o ritmo do cortisol (Tabela 2). O cortisol sérico não suprimiu na prova nocturna com dexametasona 1mg [Cortisol sérico-: 19,4 $\mu$ g/dL (VR:<1,8); ACTH: 87,6pg/mL (VR: 0-46 pg/mL)], assim como também não suprimiu na prova longa com dexametasona em baixa dose [Cortisol sérico: 10 $\mu$ g/dL (VR:<1,8)]. Nesta altura era inequívoco que a doente tinha Cushing ACTH-dependente, pelo que o estudo prosseguiu com o objectivo de discriminar entre etiologia central ou ectópica. Foi realizada prova longa com dexametasona em alta dose, com supressão dos valores de cortisol (Tabela 3), dado sugestivo de DC. No entanto, a RMN-Selar não identificou qualquer lesão. Por este motivo a doente foi submetida a cateterismo dos seios petrosos inferiores, o qual também não estabeleceu claramente uma etiologia central versus periférica (Tabela 4). A PET com 18FDG também não mostrou qualquer captação patológica.

De forma a avaliar outras comorbilidades da doença realizou densitometria óssea que confirmou osteoporose lombar (T-score -3.1) e no colo de fémur (T-score colo fémur -4.2).

Face ao diagnóstico de SC ACTH-dependente com repercussões clínicas importantes e sem diagnóstico etiológico, a doente foi medicada com metirapona em doses crescentes, com o objectivo de controlar a hipercortisolemia e as complicações associadas. Foram ainda tratadas as comorbilidades da doença com metformina 850mg tid, sitagliptina 100mg id, gliclazida 30mg id, perindoril+hidroclorotiazina 10mg+10mg id, atenolol+clortalidaona 50mg+12,5mg id, rosuvastatina 10mg id, alendronato+colecalfiferol 70mg+2800UI por semana, carbonato de cálcio 500mg id, omeprazol 20mg 1id. Pela forte suspeita de DC, a doente foi referenciada para observação em consulta de Neurocirurgia. Face à ausência de imagem tumoral com cateterismo dos seios petrosos duvidoso, foi protelada qualquer intervenção cirúrgica e a doente manteve seguimento regular em consulta de endocrinologia. Durante os 12 meses seguintes, a doente foi tratada medicamente, com aumento progressivo da dose de metirapona (início: 500mg/dia até 1500mg/dia), sempre com controlo dos níveis de cortisolemia e cortisolemia. Não obstante, a doença nunca esteve clinicamente controlada: a doente apresentou ao longo do período de seguimento agravamento da astenia, depressão, mau controlo da HTA e da Diabetes com necessidade de aumento da terapêutica anti-hipertensora e de instituição de terapêutica com insulina em doses crescentes, desenvolvimento de estrias, alopecia androgénica e xantelasmas das pálpebras, agravamento da obesidade e do hirsutismo facial, desenvolvimento de apneia obstrutiva do sono com necessidade de CPAP e fracturas das costelas sem trauma associado.

Um ano após a avaliação inicial, foi repetida a RMN selar, que mais uma vez não identificou lesão hipofisária. Face ao agravamento clínico, e após realização de TAC toraco-abdomino-pélvica que também não identificou qualquer lesão sugestiva de tumor produtor de ACTH ectópica, foi proposta à doente suprarrenalectomia bilateral, a qual se realizou em Dezembro de 2014. Ao 3º dia de pós-operatório a doente já apresentava bom controlo glicémico, sem necessidade de qualquer terapêutica hipoglicemiante. Ao 4º dia, e sem qualquer anti-hipertensor, mantinha TA normal.

A doente teve alta para o domicílio sob terapêutica de substituição com hidrocortisona 30mg/dia e fludrocortisona 0,1mg/dia. Nos 6 meses seguintes à suprarrenalectomia a doente não recuperou imediatamente o seu bem estar. Manteve-se sempre muito apelativa, com náuseas, com alguns episódios de vômito com necessidade de recorrer ao Serviço de Urgência, com prostração e astenia semelhantes às que reportava no pré-operatório, mas com TA normais e sem hipoglicemias que fizessem suspeitar de reposição hormonal insuficiente. Aos 6 meses de pós-operatório havia perdido 27kg e estava agora a menstruar regularmente. Um ano após a cirurgia, no final de 2015, repetiu novamente a RMN selar, onde pela primeira vez se definia pequeno foco de hipocaptção, sugestivo de microadenoma hipofisário. Foi novamente observada em consulta de Neurocirurgia, onde, face à estabilidade clínica com controlo da doença, se decidiu manter apenas o seguimento da doente.

## DISCUSSÃO

---

Apresentamos uma mulher com quadro completo de hipercortisolismo, com várias complicações do mesmo, cuja avaliação analítica foi inequívoca de SC ACTH-dependente, aparentemente hipofisária segundo a prova prolongada com Dexametasona em alta dose, mas cuja lesão não se identificou inicialmente na RMN-Selar e o cateterismo dos seios petrosos inferiores não foi conclusivo, impossibilitando a exclusão de tumor secretor de ACTH ectópico. Por este motivo, o grande dilema do caso é a diferenciação entre estes dois diagnósticos diferenciais.

Vários argumentos suportaram a hipótese de DC como a mais provável: 80% das SC ACTH-dependentes são hipofisárias [2]. Além disso, 75-90% dos casos de DC ocorrem no sexo feminino, por oposição às S. de secreção ectópica de ACTH cuja distribuição entre sexos é idêntica [4,5]. A doente apresentava o quadro clínico típico do hipercortisolismo (com obesidade, hirsutismo, HTA, DM), por oposição ao quadro consumptivo com emagrecimento e hiperpigmentação cutânea acentuada da produção ectópica de ACTH e outros péptidos derivados da Pró-opio-melano-cortina (POMC), como as  $\alpha$ - e  $\gamma$ -melanotropinas, pelos carcinomas de pequenas células do pulmão que justificam até 50% das SC ectópicas [6]. A doente também apresentava níveis moderadamente aumentados de ACTH e cortisol, mas não extremamente aumentados como é típico desta última etiologia [2]. Por outro lado, os tumores neuroendócrinos do espectro dos carcinóides são a segunda causa mais frequente de produção ectópica de ACTH e cursam também com o quadro típico do hipercortisolismo, mas a avaliação analítica mostrou níveis de marcadores destes tumores dentro do intervalo de referência, nomeadamente gastrina, serotonina, calcitonina e cromogranina A, com níveis muito discretamente aumentados de 5-HIAA. Todos estes argumentos suportaram a hipótese de DC, que foi reforçada pela supressão dos níveis de cortisol sérico na prova prolongada com dexametasona em alta dose. Esta prova consiste na administração de 2mg de dexametasona de 6 em 6 horas durante 48 horas e parte do pressuposto que os adenomas hipofisários produtores de ACTH não escapam completamente ao retrocontrolo negativo pelo cortisol, existindo apenas um limiar mais alto para o qual o mesmo acontece, motivo pelo qual se espera, ao fim das 48 horas, supressão da cortisolemia para metade do valor inicial em 80-90% das DC. No entanto, 10-25% das SC ectópicas também se comportam desta maneira [2].

Com toda a evidência clínica e bioquímica a favor de DC, a doente realizou RMN-selar, no entanto este exame não demonstrou lesão sugestiva de adenoma. Como estes tumores são geralmente microadenomas, podendo não ser identificados na RMN-selar em até 20-58% das DC [7], decidiu-se prosseguir para o cateterismo dos seios petrosos. Este exame é considerado a técnica de eleição para diferenciar DC de Cushing ectópico. Avalia-se a ACTH basal e após estimulação com CRH (aos 5, 10 e 15 minutos) em ambos os seios petrosos e

em veia periférica. Um gradiente central/periférico  $\geq 2$  para valores basais ou  $\geq 3$  para valores após estimulação com CRH tem sensibilidade de 96% e especificidade de 100% para DC. Por outro lado, um gradiente direita/esquerda ou vice versa  $\geq 1,4$  indicia lateralização da doença [8]. Numa das maiores séries publicadas, com 501 doentes, esta técnica permitiu confirmar DC em 98% dos doentes. Todos os falsos negativos apresentavam valor de ACTH  $< 400$  pg/mL, tal como a doente que descrevemos. Por outro lado, houve lateralização em 98% dos doentes, mas com valor preditivo positivo de apenas 69% [9]. Neste mesmo estudo a RMN-selar identificou correctamente os adenomas secretores de ACTH em 86% dos doentes em que este exame mostrava lesão, evidenciando a importância da prevalência dos acidentalomas da hipófise [9].

Face ao tumor oculto numa doente extremamente sintomática, decidiu-se iniciar terapêutica com metirapona. Este fármaco inibe a 11 $\beta$ -hidroxilase, que converte o 11-deoxicortisol em cortisol [10]. Os efeitos adversos mais frequentes são gastrointestinais; os restantes decorrem da acumulação de precursores do cortisol a montante, desviados para as vias de síntese de androgénios e mineralocorticóides [11]. Reduz os níveis da cortisolemia em 50-75% dos doentes [12] e deve ser iniciado na dose de 500mg/dia, com titulação progressiva, com o objectivo de normalizar a cortisolemia ou obter cortisolemia dentro do alvo de 5,4 a 10,8 $\mu$ g/dL [10]. A doente que apresentamos atingiu estes alvos, desenvolveu as complicações, nomeadamente o agravamento do hirsutismo e eventualmente o agravamento da HTA, mas nunca mostrou uma resposta clínica coincidente com a analítica. Por este motivo, decidiu-se pela suprenalectomia bilateral.

A cirurgia dirigida à lesão que determina o hipercortisolismo autónomo é considerada a terapêutica de primeira linha na SC, uma vez que elimina a disfunção endócrina, mantendo, idealmente, o eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal intacto. Esta indicação prevalece sobre a terapêutica médica face aos resultados muitas vezes precários ou com toxicidade significativa obtidos com esta última [11]. Especificamente a suprenalectomia bilateral não é a terapêutica de primeira linha na SC ACTH-dependente, mas há indicações para a mesma, nomeadamente o tumor oculto produtor de ACTH [13]. Permite o controlo imediato da hipercortisolemia, com taxa de remissão da doença superior à da cirurgia transesfenoidal ( $>95\%$  versus 82%) e menor taxa de recorrência (2% versus 11,5%), sem a complicação potencial de panhipopituitarismo. No entanto, apresenta maiores taxas de mortalidade, sobretudo no primeiro ano. Também não é negligenciável a taxa de Síndrome de Nelson durante o follow-up destes doentes (21%) [14, 15].

A cirurgia decorreu sem intercorrências e a melhoria clínica foi evidente nos primeiros dias de pós-operatório, com remissão de algumas das complicações da doença, nomeadamente da HTA e da DM. No entanto, a doente reportou, durante mais de 6 meses um quadro de astenia, perda de apetite e mal estar. Dorn et al descrevem um quadro semelhante a síndrome de privação, frequente no pós-operatório. É marcado por fadiga, mialgias, artralhas, ansiedade e depressão e pode durar até 1 ano. A fisiopatologia é desconhecida. Alguns doentes beneficiam do aumento transitório da dose de suporte glicocorticoide [16].

Em suma, apresentamos um caso clínico de SC ACTH-dependente que ilustra a dificuldade com que o clínico se pode deparar no estudo etiológico da doença, não obstante o diagnóstico claro de hipercortisolismo endógeno. Tal como para outras patologias endócrinas, várias provas podem suportar um diagnóstico presuntivo, mas o mesmo carece de evidência imagiológica e eventualmente funcional para que os diagnósticos sejam estabelecidos com segurança. A terapêutica da SC pode ser também um desafio: a dissociação entre a resposta clínica e a resposta bioquímica à metirapona precipitou a decisão de suprenalectomia. A gama de fármacos disponíveis para tratar medicamente o SC não é vasta e o resultado dos mesmos não é perfeito. A terapêutica de primeira linha é ainda cirúrgica.





FIGURA 1 - Mulher com 45 anos de idade com diagnóstico de SC. A- Obesidade com padrão andróide; B- Aumento da deposição de gordura na região supra-clavicular; C- Hirsutismo facial marcado

PARÂMETRO [VALOR DE REFERÊNCIA (VR)]	RESULTADO
TSH (0,55-4,78 uU/mL)	1,04
FT4 (0,8-1,76 ng/dL)	1,17
Calcitonina (<8,4 pg/mL)	<2
PTH (14-72 pg/mL)	46,6
Vitamina D(9-56 ng/mL)	15,2
Fósforo (2,4-5,1mg/dL)	3,8
CálcioC. (8,6-10,2 mg/dL)	9,6
GH (<3 ng/mL)	0,08
IGF-1 (101-267 ng/mL)	223
FSH (1,4-18,1 U/L)	9,2
LH (1,5-9,3 U/L)	2,09
PRL (2,1-17,7 ng/mL)	10,6
E2 (<40 pg/mL)	<19
TT (ng/dL)	62,4
ACTH (0-46 pg/mL)	108
Cortisol (4,3-23ug/dL)	30,5
OH-PG (ng/mL)	1,73
SDHEA (80-560 ug/dL)	428
D4-Androst. (ng/mL)	9,25
Renina (1,6-14,7 pg/mL)	4,9
Aldosterona (40-310 pg/mL)	49,2
5-HIAA (0,7-8,2mg/24h)	10,2
Gastrina (<115 pg/mL)	70
Serotonina(50-250ug/24h)	64
Crom.A (<3nmol/L)	2
NSE (<17 ug/L)	19,1

	9:00	19:00	24:00
ACTH (0-46 pg/mL)	108	76	102
Cortisol (4-24 ug/dL)	30.5	21.8	24

Tabela 1 - Avaliação endócrina basal: evidenciava-se hiper-cortisolismo ACTH-dependente, hipogonadismo hipogonadotrófico, com discreto aumento do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

	9:00 (0 tomas)	9:00 (8 tomas)
ACTH (0-46 pg/mL)	82	40
Cortisol (4-24 ug/dL)	10	2.8

Tabela 2 - Avaliação do ritmo do cortisol: perda de ritmo.

	SPE	SPD	VP	ratio E/D	ratio C/P
ACTH 0min	86	77.7	73.0	1,1	1,2
ACTH 5min	121	91.8	84.0	1,3	1,4
ACTH 10min	137	99.8	93.1	1,4	1,5
ACTH 15min	121	93.6	91.8	1,3	1,3

Tabela 4 - Cateterismo dos seios petrosos: valores basais e 5, 10 e 15 minutos após administração de CRH 100 ug ev. Apesar dos valores de ACTH ligeiramente mais altos no seio petroso esquerdo (SPE), a doente não cumpria critério diagnóstico de ratio central/periférico. SPD, seio periférico direito; VP, veia periférica

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):117-23
- [2] Stewart P, Newell-Price J. The Adrenal Cortex. In: Malmed S, Polonsky K, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 2011, Canada: Elsevier, 2016;
- [3] Dekkers OM, Horváth-Puho E, Jørgensen JO et al. Multisystem Morbidity and Mortality in Cushing's Syndrome: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2277–2284
- [4] Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2002 31 191–234
- [5] Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *European Journal of Endocrinology* 2006; 155: 725–733
- [6] Shepherd FA, Laskey J, Evans WK et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 21–27
- [7] Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA et al. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1565-9
- [8] Newell-Price J, Trainer P, Besser M et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19(5):647-72
- [9] Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK et al. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2285-93.
- [10] Han TS, Walker BR, Arlt W et al. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(2):115-24
- [11] Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2807-31.
- [12] Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35(2):169-78.
- [13] Wong A, Eloy JA, Liu JK. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of refractory Cushing's disease. *Neurosurg Focus* 2015;38(2):E9.
- [14] Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A et al. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(10):3939-48.
- [15] Petersenn S, Beckers A, Ferone D et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol* 2015;172(6):R227-39.
- [16] Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC et al. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:912–919.

# SÍNDROME DE SENIOR-LOKEN: UMA ASSOCIAÇÃO DE NEFRONOFTISE E DISTROFIA DA RETINA

## Senior-Loken Syndrome: An Association of Nephronophthisis and Retinal Dystrophy



André M. Travessa<sup>1</sup>, Ana Rita Sandes<sup>2</sup>, Patrícia Dias<sup>1</sup>, Lurdes Correia<sup>3</sup>,  
Eduardo Silva<sup>4</sup>, Ana Berta Sousa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Genética, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Unidade de Nefrologia Pediátrica, de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup>Centro Cirúrgico de Coimbra, Coimbra, Portugal

### RESUMO

A síndrome de Senior-Loken (SLS) é uma patologia muito rara que pertence ao grupo das ciliopatias e é caracterizada pela combinação de duas manifestações específicas: uma alteração renal designada por nefronofthisis e distrofia da retina. A SLS manifesta-se durante a primeira ou a segunda décadas de vida, progride para doença renal crónica e cegueira e é geneticamente heterogénea. Os autores relatam o caso de uma rapariga com doença renal crónica agudizada e distrofia de cones e bastonetes, em que o diagnóstico de SLS foi suspeitado. Foi realizado um painel de 5 genes por sequenciação de nova geração (NGS) que identificou duas mutações em heterozigotia composta no gene CEP290, confirmando o diagnóstico. Este caso clínico mostra que os doentes jovens com nefronofthisis devem realizar periodicamente uma avaliação oftalmológica e que a função renal deve ser avaliada regularmente em crianças com distrofia da retina, a fim de diagnosticar esta e outras ciliopatias. Esta abordagem é essencial para diagnosticar e corrigir precocemente os desequilíbrios associados à doença renal crónica e reduzir a morbilidade destes doentes.

### ABSTRACT

Senior-Loken syndrome (SLS) is a very rare disorder that belongs to the group of ciliopathies and is characterized by the combination of two specific features: a kidney condition called nephronophthisis and retinal dystrophy. The disease manifests during the first or second decades of life, progress to terminal renal failure and severe visual impairment and is genetically heterogeneous. The authors report a case of a girl with acute kidney injury and cone rod dystrophy, in which the diagnosis of SLS was suspected. A multigene next-generation sequencing panel (NGS) was performed and identified two mutations in compound heterozygous in the CEP290 gene, confirming the diagnosis. This clinical case shows that ophthalmic examination should be done periodically in all young patients with renal failure due to nephronophthisis and that children with retinal dystrophy should have regular assessments renal function, in order to diagnose SLS and other ciliopathies. This approach is essential to allow early correction of the disturbances of chronic kidney disease and reduce their morbidity.

## INTRODUCTION

---

Senior-Loken syndrome (SLS) is a very rare oculo-renal condition characterized by the combination of two specific features: a chronic kidney disease called nephronophthisis and retinal dystrophy [1]. It was first described in 1961 by Senior et al, and Loken et al, separately, who reported a combination of nephronophthisis and tapetoretinal degeneration in children [2,3]. Its worldwide prevalence is estimated at around 1/1,000,000 [4].

The disease may manifest after birth or during childhood with symptoms of nephronophthisis such as polyuria, polydipsia, secondary enuresis and anemia, but the onset is insidious and most cases aren't diagnosed until renal disease is advanced [1]. The progression of the disease leads to chronic renal disease and finally to end-stage kidney disease [5]. Ocular features include congenital or early-onset visual loss, due to retinal dystrophy. The various forms of retinal dystrophy that may be present include retinitis pigmentosa (including cone rod dystrophy), tapeto-retinal degeneration and Leber congenital amaurosis (LCA) [1,2]. In rare occasions, other additional clinical signs may be observed like liver fibrosis, obesity, and dermatological and neurological disorders [4]. Prognosis depends mostly on renal complications that represent the major cause of death if not timely diagnosed and managed.

SLS is a ciliopathy, a group of disorders associated with genetic mutations encoding defective proteins, which result in either abnormal formation or function of cilia [6]. The disease has an autosomal recessive mode of inheritance, and is genetically heterogeneous [1]. In fact, mutations in several different genes (NPHP1, Inversin/NPHP2, NPHP3, NPHP4, IQCB1/NPHP5, CEP290/NPHP6, GLIS2/NPHP7, RPGRIP1L/NPHP8, NEK8/NPHP9, SDCAAG8/NPHP10, TMEM67/NPHP11, TTC21B/NPHP12, and WDR19/NPHP1) have been documented as causing SLS [1,7]. Furthermore, SLS presents genetic and clinical overlap with other ciliopathies, in particular with isolated nephronophthisis, Joubert syndrome related diseases, mainly Joubert syndrome with oculorenal defect, Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome [6].

Here, the authors report a case of SLS due to mutations in the CEP290 gene. They aim to highlight that ophthalmic examination should be done periodically in all young patients with renal failure due to nephronophthisis and that children with retinal dystrophy should have regular assessments of blood pressure, urinary concentrating ability, renal parameters, and renal ultrasound scan.

## CASE REPORT

---

The authors report the case of a 16-year-old girl who was referred from Pediatric Nephrology Unit (Department of Pediatrics) of Centro Hospitalar Lisboa Norte to Genetic consultation due to chronic kidney disease. Her parents were non-consanguineous and she had 10-year-old sister. Her family history was unremarkable, namely there were no other cases of ocular or renal disease.

In her past history, she had a normal psychomotor and neurological development, several urinary tract infections before age 6, and the diagnosis of early-onset cone rod dystrophy from the age of 15 months. The fundoscopic examination showed atrophic changes, a beaten-bronze appearance, and abnormal vitreoretinal interface reflexes centrally localized. The central lesion was surrounded by a halo of coarse deep mottling and there were pigmentary deposits in the retinal midperiphery (Figure 1). She was being followed by an ophthalmologist and showed no significant evolution of her ophthalmic disease. When asked, she had also a

two years history of insidious onset of polyuria and polydipsia.

Initially, the patient presented at the Emergency Department of Centro Hospitalar do Oeste with a history of acute right iliac fossa pain and vomiting. She denied pain in any other locations, fever, diarrhea, dysuria, polyuria, respiratory symptoms and recent diseases. Initial laboratory investigations revealed normocytic, normochromic anemia [hemoglobin, 8.5 g/L (reference interval, 11.2–13.6 g/L)] and high serum creatinine and urea levels [creatinine, 3.3 mg/dL (GFR 20 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), urea, 82 mg/dL (reference interval, 12–20 mg/dL)]. Serum white blood cell and platelet count, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, ionogram and bilirubin values were within the reference limits. Standard laboratory coagulation tests were normal, and urinalysis showed abnormal low density. An abdominal and renal ultrasound was performed and showed hyperechogenic kidneys and no other remarkable findings.

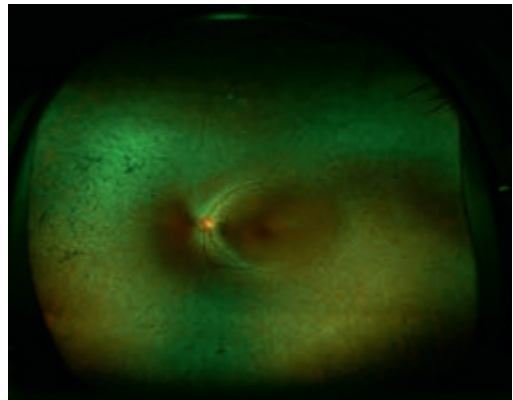


Figure 1. Retinal photographs demonstrating abnormalities suggestive of cone rod dystrophy.

After intravenous hydration and symptomatic therapy, she began to improve clinically and was transferred to Centro Hospitalar Lisboa Norte with the diagnosis hypothesis of acute kidney injury/ acute exacerbation of chronic kidney disease and was hospitalized. Physical examination showed cutaneous-mucous paleness, soft and nontender abdomen without masses or organomegaly, and negative costovertebral angle tenderness. Basic laboratory analyses were repeated, and were substantially similar. Urinary sediment analysis, autoimmunity evaluation and viral serologic testing were normal. Renal ultrasound showed a right kidney of 10.6 cm and a left kidney of 10.1 cm in diameter, both with a slightly globular configuration and mild hyperechogenicity. Renal biopsy demonstrated “fibrous thickening of the Bowman’s capsule of the glomeruli, interstitial fibrosis, tubular epithelium atrophy with thickened and doubled basement membrane; no deposits in immunofluorescence”, being compatible with nephronophthisis. A cardiac evaluation was performed by a pediatric cardiologist, and was unremarkable. No significant improvement of renal function was documented during hospitalization. The patient was discharged to pediatric nephrology and genetic outpatient clinics without symptoms and medicated with darbepoetin alpha, sodium bicarbonate and calcitriol.

On examination by a geneticist, her height and weight were 161 cm (50th percentile) and 43.2 kg (about 10th–25th percentile), respectively. She had no dysmorphic features. Her parents were also observed and were normal on examination.

The association of nephronophthisis and retinal dystrophy suggested the diagnosis of Senior-Loken syndrome. In order to confirm it, a microarray-based comparative genomic hybridization (array CGH) was first performed to exclude deletions encompassing the NPHP1 gene, and was normal. Given the genetic heterogeneity of the disease, a multigene next-generation sequencing (NGS) panel for IQCB1, NPHP1, NPHP4, SDCCAG8, CEP290 genes was performed. The variant c.2842G>C (p.Ala948Pro) and the mutation c.4090G>T (p.Glu1364\*) were identified in compound heterozygous state in the CEP290 (OMIM #610142) gene, confirming the diagnosis. The gene sequence analysis of patient’s parents subsequently showed that each parent was heterozygous for one of the mutations.

The patient is currently followed by the Pediatric Nephrology Unit and maintains follow-up on Ophthalmology consultation.

## DISCUSSION

---

Cilia are subcellular 'antenna-like' structures that project from the cell surface and play important roles in cell motility, sensory stimuli reception, and early developmental processes [8]. In humans, cilia are almost ubiquitously present on many different cell types [8]. Genetic causes of defects in structure or function of these structures lead to a wide range of diseases related with the locations in which the proteins codified by the mutated genes are expressed, resulting in diseases called ciliopathies [9]. Several of these genes are expressed in retinal photoreceptor and renal tubular epithelial cells, explaining the phenotype of SLS characterized by both juvenile nephronophthisis and retinal dysplasia [10]. Other systemic involvement may be present in patients with SLS but is variable in terms of organs affected and severity [5,11,12]. In fact, epistatic interactions, oligogenic inheritance or modifying alleles have been suggested to influence the penetrance and expressivity of the different extrarenal and extraretinal phenotypes [5,11]. Thus, the diagnosis SLS is essentially based on typical clinical presentation of a combination of chronic interstitial nephritis and retinopathy in second decade of life.

SLS dramatically impacts the lives of those it affects. The renal manifestations are identical to those of isolated nephronophthisis, and polyuria, polydipsia and impaired concentrating ability are commonly the earliest signs [13]. They are usually insidious in onset and progresses inexorably to end-stage kidney disease, and consequently the patients require a kidney transplant or dialysis by the time they reach adolescence or shortly thereafter [13]. At approximately the same time and after a history of congenital or early-onset severe visual loss, their retinas severely deteriorate, leaving them blind [14]. Early diagnosis is essential to allow early detection and correction of the disturbances of chronic kidney disease, including anemia, acidosis and bone-mineral metabolism disturbances, and reduce their morbidity, but no treatments can alter the course of both chronic kidney disease and ophthalmologic disease [1,13]. In the present case, the diagnosis was established at the age of 16 years and the first manifestation was cone rod dystrophy followed by chronic kidney disease. There was also a two years history of insidious onset of polyuria and polydipsia, but the ophthalmic symptoms were present long before the urinary manifestations, and usually this is the natural history of the disease. So, an early high degree of suspicion is required when diagnosing retinal dystrophy.

After the diagnosis of SLS, complete renal and ophthalmological evaluations are recommended, including tests of renal function, urinalysis, renal ultrasound scan, fundoscopy, electroretinography, and tests for visual acuity, color blindness, extraocular muscle motility and visual fields [15,16]. Furthermore, tests for hepatic function and an abdominal ultrasound scan are strongly recommended to exclude liver fibrosis, and a neurologic examination may also be performed in the youngest patients [15,16]. The pediatric patients with SLS must be regularly monitored by a pediatric nephrologist [1,16]. The follow-up may include regular weight and height measurements, blood pressure control, kidney function tests, and urinary concentration measurements [1,16]. The prognosis depends on the renal complications, which represent the major cause of death if not diagnosed and treated in a timely manner [17].

If clinically suspected, a genetic test is the only way to get a definitive diagnosis and provide useful information for family planning. Deletions encompassing the NPHP1 gene, namely a homozygous deletion of about 290 kb, are the most common etiology for SLS and an array CGH may be the firstly performed to exclude them [18]. In a second step, a multigene NGS panel is the best approach to improve disease diagnosis, given the variety of genes involved. In the present case, two mutations were identified in the CEP290 gene, which had already been associated with SLS [19,20]. The mutation c.4090G>T (p.Glu1364\*) was already described as pathogenic [21]. The variant c.2842G>C (p.Ala948Pro) is not described in the literature, but is located at a moderately conserved residue and, according to the bioinformatic analysis, is very likely pathogenic and clinically relevant. SLS follows an autosomal recessive pattern of inheritance, which entails a 25% recurrence risk for siblings. The patient's parents should be counseled accordingly, and reproductive options, such a molecular prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis, should be offered. The patient's 10-year-old sister should be evaluated and followed up by both a pediatric nephrologist and an ophthalmologist [16], and genetic analysis should be performed for the detection of familial mutation.

Worldwide, the prevalence of SLS is estimated at around 1/1,000,000, and single and familial cases with the condition have been mostly described in the medical literature [4,11,12]. This is the first report of SLS due to CEP290 gene mutations in Portugal. This gene has recently emerged as a major player in a wide variety of distinct phenotypes, ranging from isolated LCA to SLS, isolated nephronophthisis, Joubert syndrome and related disorders, Bardet-Biedl syndrome, and the lethal Meckel-Grüber syndrome [22]. Given that no clear genotype-phenotype correlations could yet be established and consequently the predictive power of a CEP290-related genotype remains limited, more studies and case reports about this gene are need [23].

In conclusion, the authors presented the case of a patient with SLS in which the renal manifestations were insidious and silent until the diagnosis. The genetic testing confirmed two mutations in compound heterozygous state in the CEP290 gene. The goal of this report is to show that SLS must be considered in patients who present with visual impairment and renal failure in the first two decades of life. Hence, children with retinal dystrophy should have regular assessments of blood pressure, urinary concentrating ability, renal laboratorial parameters, and renal morphology and dimensions (performing a renal ultrasound scan). Additionally, they must be referred to low-vision clinic for appropriate management. Similarly, patients with nephronophthisis should undergo detailed ophthalmic evaluation, including autofluorescence testing and an electroretinogram, periodically. The emphasis is on early diagnosis and appropriate referral in order to minimize secondary complications and gain time to find a compatible kidney donor, which is the preferred treatment for these patients.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Rivera-Valentin R, Zhu L, Hughes D. Bone Sarcomas: Progress in our understanding of tumor biology. Ronquillo CC, Bernstein PS, Baehr W. Senior-Løken syndrome: a syndromic form of retinal dystrophy associated with nephronophthisis. *Vision Res.* 2012; 75: 88-97.
- [2] Senior B, Friedmann AI, Braudo JL. Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration. A new oculorenal dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1961; 52: 625-633.
- [3] Loken AC, Hanssen O, Halvorsen S, Jolster NJ. Hereditary renal dysplasia and blindness. *Acta Paediatr.* 1961; 50: 177-184.
- [4] Orphanet. Síndrome de Senior-Loken [Internet]. Available at: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=PT&Expert=3156](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=3156).
- [5] Aggarwal HK, Jain D, Yadav S, Kaverappa V, Gupta A. Senior-loken syndrome with rare manifestations: a case report. *Eurasian J Med.* 2013; 45(2): 128-131.
- [6] Baker K, Beales PL. Making sense of cilia in disease: the human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009; 151C(4): 281-295.
- [7] Ellingford JM, Sergouniotis PI, Lennon R, et al. Pinpointing clinical diagnosis through whole exome sequencing to direct patient care: a case of Senior-Loken syndrome. *Lancet.* 2015; 385(9980): 1916.
- [8] Lee JE, Gleeson JG. A systems-biology approach to understanding the ciliopathy disorders. *Genome Med.* 2011; 3(9): 59.
- [9] Coussa RG, Otto EA, Gee HY, et al. WDR19: an ancient, retrograde, intraflagellar ciliary protein is mutated in autosomal recessive retinitis pigmentosa and in Senior-Loken syndrome. *Clin Genet.* 2013; 84(2): 150-159.
- [10] Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med.* 2011; 364(16): 1533-1543.
- [11] Abidi K, Jallouli M, Naija O, Zarrouk C, Gargah T. Acute pancreatitis: a rare complication in a patient with senior loken syndrome. *Arab J Nephrol Transplant.* 2014; 7(1): 41-43.
- [12] Fernández-Rodríguez R, Morales JM, Martínez R, Lizasoain M, Colina F, Martínez MA, Praga M, Prieto C, Rodicio JL. Senior-Loken syndrome (nephronophthisis and pigmentary retinopathy) associated to liver fibrosis: a family study. *Nephron.* 1990; 55(1): 74-77.
- [13] Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(12): 2333-2344.
- [14] Adams NA, Awadein A, Toma HS. The retinal ciliopathies. *Ophthalmic Genet.* 2007; 28(3): 113-125.
- [15] Turagam MK, Velagapudi P, Holley JL. Senior-Loken and other Renal-Retinal Syndromes: A Case Report and Review. *Int J Nephrol Urol.* 2009; 1(2): 143-152.
- [16] Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome and Related Disorders. GeneReviews® [Internet]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>
- [17] Tong H, Yue Z, Sun L, Chen H, Wang W, Wang H. Clinical features and mutation of NPHP5 in two Chinese siblings with Senior-Løken syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2013; 18(12): 838-842.
- [18] Parisi MA, Bennett CL, Eckert ML, Dobyns WB, Gleeson JG, Shaw DW, McDonald R, Eddy A, Chance PF, Glass IA. The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004; 75(1): 82-91.
- [19] Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, Nurnberg G, Kennedy MA, et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nature Genet.* 2006; 38: 674-681.
- [20] Helou J, Otto EA, Attanasio M, Allen SJ, Parisi MA, Glass I, et al. Mutation analysis of NPHP6/CEP290 in patients with Joubert syndrome and Senior-Løken syndrome. *J Med Genet.* 2007; 44(10): 657-663.
- [21] Chen Y, Zhang Q, Shen T, Xiao X, Li S, Guan L, Zhang J, Zhu Z, Yin Y, Wang P, Guo X, Wang J, Zhang Q. Comprehensive mutation analysis by whole-exome sequencing in 41 Chinese families with Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(6): 4351-4357.
- [22] Drivas TG, Bennett J. CEP290 and the primary cilium. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 801: 519-525.
- [23] Coppieters F, Lefever S, Leroy BP, De Baere E. CEP290, a gene with many faces: mutation overview and presentation of CEP290base. *Hum Mutat.* 2010; 31(10): 1097-1108.



# TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DA TÍBIA COM QUISTO ÓSSEO ANEURISMÁTICO SECUNDÁRIO

## Giant Cell Tumor of the Tibia with Secondary Aneurysmal Bone Cyst



Raquel Gaio<sup>1</sup>, João Janeiro<sup>2</sup>, Isabel Duarte<sup>2</sup>, José Fonseca Santos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interno de Radiologia Geral - Centro Hospitalar Lisboa Norte E.P.E., Hospital Santa Maria

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar Graduado de Radiologia Geral

- Centro Hospitalar Lisboa Norte E.P.E., Hospital Santa Maria

<sup>3</sup>Assistente Graduado Sênior / Diretor do Serviço de Radiologia Geral

- Centro Hospitalar Lisboa Norte E.P.E., Hospital Santa Maria

### RESUMO

O tumor de células gigantes (TCG) é um tumor ósseo relativamente comum e com evolução benigna na maioria dos casos. As características imagiológicas sugerem fortemente o diagnóstico e refletem a aparência histopatológica do tumor. No entanto, em cerca de 10-14% dos casos, o TCG associa-se a componentes quísticos secundários ou a alterações do tipo “quisto ósseo aneurismático” (QOA), podendo dificultar o diagnóstico diferencial, pelo que a biópsia óssea deve ser dirigida às áreas sólidas do tumor. No presente artigo apresentamos um caso de TCG da extremidade proximal da tibia com quisto ósseo aneurismático secundário e complicado por fractura supracondiliana patológica do fémur, procurando ilustrar a importância da correlação entre a avaliação radiológica e as características histopatológicas no diagnóstico pré-cirúrgico.

### ABSTRACT

Giant cell tumor (GCT) is a relatively common skeletal tumor and it usually has a benign course. The radiologic features strongly suggest the diagnosis and reflect its histological appearance. Cystic components from secondary cyst formation or aneurysmal bone cyst-like changes may be seen in 10-14% of cases, making differential diagnosis difficult. For that reason, biopsy should be directed at the solid areas of the tumor, which enclose diagnostic tissue. This paper reports a case of GCT of the proximal tibia with secondary aneurysmal bone cyst, complicated by a pathological supracondylar fracture of the femur. The main goal is to illustrate the importance of the correlation between imaging and histopathological findings in the pre-surgical diagnosis.

## INTRODUÇÃO

---

O TCG é um tumor ósseo relativamente comum, representando cerca de 5% de todos os tumores ósseos primários e 20% dos tumores ósseos benignos [1, 2]. É ligeiramente mais frequente no sexo feminino e o pico de prevalência situa-se na terceira década de vida, com a maioria dos casos a ocorrer entre os 20 e os 50 anos de idade [1, 3 - 5]. Apesar de ser um tumor tipicamente benigno, o TCG tem um comportamento localmente agressivo e pode recidivar após resseção cirúrgica [6].

Os sintomas são inespecíficos e incluem dor, tumefação local e diminuição da amplitude de movimento da articulação adjacente [4]. A dor, de características mecânicas, deve-se sobretudo à destruição óssea associada [2].

Na esmagadora maioria dos casos há envolvimento dos ossos longos (75-90%) e mais de metade dos casos ocorre nas proximidades da articulação do joelho. As três localizações mais comuns são, por ordem decrescente de frequência, o fémur distal, a tibia proximal e o rádio distal [1, 3, 5]. O TCG é tipicamente solitário e só em menos de 1% ocorrem lesões múltiplas [7]. Apesar da sua natureza localmente agressiva, a transformação maligna é rara e pode ser primária (progressão sarcomatosa) ou, mais frequentemente, secundária, sobretudo induzida por exposição a radiação [8].

O diagnóstico definitivo de TCG é histológico e inclui a presença de células neoplásicas mononucleadas intercaladas pelo componente não neoplásico de células gigantes multinucleadas do tipo osteoclástico [4, 9]. A aparência radiológica é frequentemente característica e sugere fortemente o diagnóstico. No entanto, quando existem características de agressividade (p.ex: zona de transição mal definida) ou quando estão presentes prominentes elementos quísticos secundários ou a alterações do tipo “quisto ósseo aneurismático” (QOA), o diagnóstico diferencial pode complicar-se [4, 9, 10].

A caracterização radiológica e distinção entre as áreas quísticas e sólidas do TCG são importantes por três motivos: em primeiro lugar, permitem evitar o diagnóstico erróneo de QOA primário (que contém apenas elementos quísticos); em segundo lugar, permitem dirigir a biópsia aos componentes sólidos da lesão, que contém tecido diagnóstico; por último, permitem excluir o QOA secundário associado a lesões malignas [4, 10].

Apesar das taxas de recorrência serem baixas após resseção em bloco (0%-16%), o tratamento standard consiste na curetagem com adjuvantes locais, uma vez que se associa a menor morbidade e compromisso funcional [11].

Neste artigo, apresentamos um caso de TCG da extremidade proximal da tibia, associado a QOA secundário e complicado por fractura supracondiliana patológica do fémur.

## CASO CLÍNICO

---

Doente do sexo masculino, com 25 anos de idade, de raça negra, natural da Guiné e sem antecedentes patológicos relevantes, dirigiu-se ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Santa Maria (HSM) por tumefação do joelho direito, com 4 anos de evolução, indolor e de crescimento progressivo, que agora impedia a deambulação. Sem história familiar de tumores ósseos. Ao exame objetivo apresentava uma massa gigante na face anterior do joelho direito, de consistência óssea, que condicionava a flexão forçada e impedia a extensão completa do membro inferior (figura 1), sem compromisso vascular ou neurológico associado.

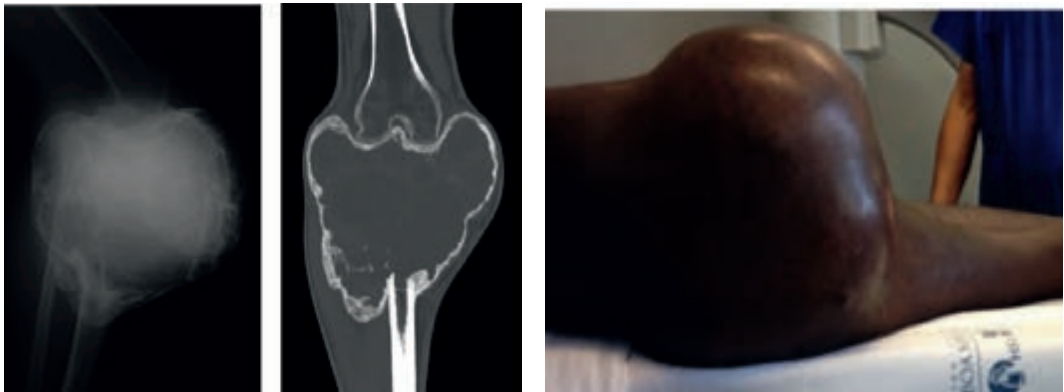


Figura 1 - A) Massa gigante localizada ao joelho direito, a condicionar flexão forçada e impossibilitando a extensão do membro inferior; B) Radiografia de perfil e C) TC sem contraste em corte coronal: ambas do membro inferior direito, onde se observa volumosa lesão óssea osteolítica e expansiva na extremidade proximal da tibia direita, com afilamento da cortical, com múltiplas septações internas e algumas calcificações; a transição para o osso íntegro da diáfise tibial é abrupta, sem esclerose circunjacente; a morfologia da superfície articular tibial está globalmente mantida; não se observa reação periosteal nem significativo componente de partes moles; o fémur distal está globalmente preservado.

A radiografia do membro inferior e a tomografia computadorizada (TC) articular (figura 1) revelaram uma volumosa lesão óssea osteolítica e expansiva na extremidade proximal da tibia direita, com: 1 - afilamento da cortical (com algumas áreas de solução de continuidade mas no geral mantida); 2 - transição abrupta para o osso da diáfise tibial; 3 - morfologia da superfície articular tibial globalmente mantida; 4 - ausência de reação periosteal nem significativo componente de partes moles; 5 - perónio e fémur distal globalmente preservados. Estes aspetos imagiológicos traduziam uma lesão óssea sem evidentes sinais de maior agressividade (p.ex.: zona de transição mal definida, destruição cortical e extensão aos tecidos moles adjacentes) e o TCG foi colocado como principal hipótese de diagnóstico.

Com o intuito de excluir TCG com transformação maligna, TCG com lesões multifocais ou TCG com metástases pulmonares, foi efetuada TC toraco-abdomino-pélvica que não mostrou quaisquer alterações.

A avaliação histopatológica do fragmento excisado por biópsia óssea percutânea guiada por TC mostrou proliferação de células mononucleadas redondas ou fusiformes, curtas, entre as quais se encontravam células gigantes multinucleadas; reconheciam-se poucas mitoses e não existia atipia citológica evidente. Os achados eram compatíveis com a suspeita clínico-imagiológica de TCG, pelo que se propôs ressecção cirúrgica da lesão.

Ainda antes da cirurgia, o doente foi admitido novamente no SU do HSM por dor intensa no joelho direito após queda da própria altura. As radiografias efetuadas mostraram fratura patológica da diáfise distal fémur direito (por provável osteopénia de desuso), cominutiva e com indicação para tratamento cirúrgico (figura 2).

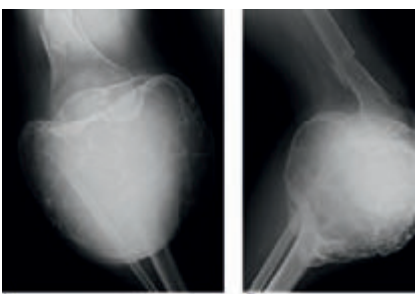


Figura 2 - Radiografia ântero-posterior A) e de perfil B) do membro inferior direito: fratura cominutiva supracondiliana da extremidade distal do fémur; afilamento da cortical e rarefação da trabeculação óssea do fémur distal, traduzindo osteopénia de desuso.

Para melhor estadiamento da lesão, a avaliação imagiológica pré-cirúrgica incluiu ainda a realização de angio-TC e ressonância magnética (RM) do membro inferior direito. Dos achados imagiológicos na angio-TC, destacava-se a vascularização abundante do tumor (figura 3). A RM confirmou a presença de uma lesão multilocular com conteúdo líquido (de aparência quística) e captação de contraste apenas à periferia das locas; os componentes sólidos, situados sobretudo à periferia da lesão, mostravam captação difusa de contraste. Este exame confirmou também a inexistência de alteração da medula do osso adjacente e a ausência de alteração de sinal das partes moles circundantes (figura 4).

Figura 3: Angio-TC do membro inferior direito, com aquisições antes A) e após B) contraste iodado, evidenciando lesão óssea lítica, de carácter expansivo e aspeto multilocular com presença de vários septos captantes no seu interior, alguns destes com calcificações na sua dependência, definindo múltiplas áreas de densidade líquida, sem evidência de níveis. C) Reconstrução 3D após administração de contraste iodado, vista anterior, onde se observam ramos provenientes da artéria femoral superficial distal e vários ramos com origem na artéria poplítea, estando esta desviada posteriormente pela presença do tumor.

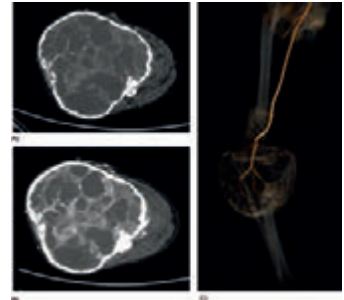
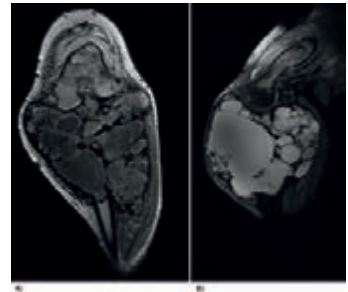


Figura 4: A) Corte coronal oblíquo em sequências ponderadas em T1, após gadolínio: lesão multilocular com conteúdo líquido e captação de contraste apenas à periferia das locas; os componentes sólidos, situados sobretudo à periferia da lesão, mostram captação difusa de contraste; B) Corte sagital em sequências ponderadas em T2 com supressão de gordura evidenciando elevada intensidade de sinal nas zonas com alterações quísticas secundárias. Sem alteração da medula do osso adjacente e a ausência de alteração de sinal das partes moles circundantes.



Antevendo-se a dificuldade de garantir acompanhamento médico pós-cirúrgico após regresso ao país de origem, o procedimento cirúrgico escolhido foi a ressecção em bloco, até ao local da fractura supracondiliana, seguida de reconstrução do membro inferior por artrotese do joelho direito com aloenxerto tibial (figura 5).



Figura 5: Radiografias ântero-posteriores do membro inferior direito após cirurgia de reconstrução do membro inferior por artrotese do joelho direito com aloenxerto tibial. Distalmente, o enxerto tibial recebeu suporte adicional de placas e parafusos de forma a aumentar as probabilidades de integração com o remanescente tibial do doente.

Na histologia da peça cirúrgica identificavam-se áreas quísticas com conteúdo hemático e paredes constituídas por septos de tecido conjuntivo fibroso onde se observavam, sobretudo nas regiões próximas à cortical, vasos ectasiados e neoformação óssea. Era ainda evidente um segundo componente de áreas sólidas constituídas por proliferação de células mononucleadas com abundantes células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto. Estes achados foram compatíveis com QOA provavelmente secundário a TCG.

Na reavaliação clínica e radiológica pós-cirúrgica precoce não foram detetadas complicações e o doente teve alta hospitalar após uma semana.

Atualmente e quase um ano após a cirurgia, apenas se verifica uma discrepância de comprimento entre os membros inferiores de cerca de 2cm, porém sem impacto funcional, sendo o doente independente nas atividades de vida diárias e tendo necessidade de apoio unilateral na marcha apenas ocasionalmente. Na avaliação imagiológica de seguimento aos 6 meses não se identificaram falhas na reconstrução, existindo fusão sólida do aloenxerto.

## DISCUSSÃO

---

Tal como descrito neste caso, as características imagiológicas do TCG sugerem fortemente o seu diagnóstico e apresenta-se tipicamente como uma lesão osteolítica meta-epifisária, de localização excêntrica, com margens bem definidas e não escleróticas, estendendo-se até ao osso subcondral e com zona de transição abrupta para o osso normal adjacente [1, 2, 4]. A articulação e a cápsula articular são raramente invadidas pelo tumor e não existe mineralização da matriz óssea [1, 9]. O afilamento da cortical é muitas vezes evidente à apresentação, assim como a remodelação óssea expansiva [4, 12], duas características de agressividade local também presentes neste caso. Menos frequentemente, o TCG pode ter outras características imagiológicas agressivas como crescimento rápido, zona de transição pouco definida, destruição da cortical óssea ou associação com massa de tecidos moles [1, 2, 4].

Quando comparada com a radiografia, a TC delimita com maior exatidão o afilamento cortical, a presença de fracturas patológicas ou de reação periosteal e confirma a ausência de mineralização no TCG [4, 9]. Por sua vez, a RM é superior à TC a delinear o envolvimento dos tecidos moles adjacentes [4]. Na RM o TCG apresenta-se como uma lesão com intensidade de sinal diminuída ou intermédia nas sequências ponderadas em T1, aumento de sinal nas sequências sensíveis a líquidos e realce após a administração de gadolínio endovenoso [3, 4, 9]. Na angiografia, a maioria das lesões é hipervascularizada (60-65%) [13 - 15].

A presença de componentes quísticos secundários ou alterações do tipo “quisto ósseo aneurismático” pode ser observada em cerca de 10-14% dos casos de TCG [4, 9, 10, 12]. Por outro lado, o TCG é a lesão precursora mais frequentemente associada ao QOA secundário, pelo que estas entidades se podem facilmente confundir [10, 16].

O QOA primário é um tumor ósseo benigno, osteolítico e de crescimento expansivo que envolve tipicamente a metáfise dos ossos longos de doentes com menos de 20 anos de idade [17]. Em 30% dos casos, QOA é secundário e desenvolve-se em associação com outras neoplasias como o TCG ósseo, osteoblastoma, condroblastoma e displasia fibrosa [18]. À semelhança do caso apresentado, os TCG com proeminentes elementos de QOA podem ter aparência radiológica mais agressiva, refletindo o componente quístico expansivo [4]. A componente de partes moles envolvente pode ajudar no diagnóstico, uma vez que poderá estar presente no TCG com QOA secundário mas não no QOA primário [3]. Se houver hemorragia intra-quística, esta é representada por níveis líquidos na TC e na RM [3], cuja deteção varia conforme o plano de aquisição da imagem, o posicionamento do doente e o tempo de imobilização prévia ao exame [19]. As áreas de QOA têm fraca atenuação na TC, intensidade de sinal baixa ou alta nas sequências de RM ponderadas em T1 e intensidade francamente aumentada nas sequências ponderadas em T2. [4, 20]. Nos casos de TCG com franca componente de QOA, as porções sólidas do TCG são frequentemente traduzidas por áreas lobuladas situadas à periferia da neoplasia [4], aspecto também presente na RM pré-cirúrgica do caso aqui retratado. O uso de contraste na TC e na RM pode ajudar a distinguir as regiões sólidas das quísticas: as áreas quísticas têm realce periférico e septal; as áreas sólidas tem realce difuso, refletindo o tecido hipervascular [4] (figuras 3 e 4).

Microscopicamente, o TCG ósseo é composto por duas populações: uma de células neoplásicas e outra de células reactivas [9]. A população neoplásica é formada por células mononucleadas estromais, de morfologia fusiforme, e por células mononucleadas precursoras de osteoclastos, de morfologia ovalóide e semelhantes a histiócitos ou macrófagos.

A população de células reactivas inclui numerosas células gigantes multinucleadas do tipo osteoclástico que causam reabsorção óssea lacunar [8]. Por sua vez, o QOA é uma lesão óssea benigna composta por espaços quísticos preenchidos com sangue separados entre si por septos de tecido conjuntivo nos quais existem fibroblastos, células gigantes do tipo osteoclástico e tecido ósseo reativo [18]. O diagnóstico diferencial histológico é extenso, o que enfatiza a importância da uma adequada correlação entre a clínica, a aparência radiológica e a avaliação histológica.

O maior desafio do tratamento prende-se com a taxa de recorrência local relativamente alta após o tratamento cirúrgico. Apesar das taxas de recorrência serem baixas após ressecção em bloco (0%-16%), o tratamento standard consiste na curetagem com adjuvantes locais, uma vez que se associa a menor morbidade e compromisso funcional [11].

Na prática clínica o tratamento cirúrgico escolhido depende sobretudo da viabilidade da curetagem com adjuvantes locais versus ressecção em bloco, mas também do risco esperado de recorrência local para cada doente individual, que é maior se, por exemplo, existir envolvimento das partes moles [21, 22]. As fracturas patológicas também são comuns e embora não aumentem o risco de recorrência local podem estar associadas a uma curetagem tecnicamente mais exigente [22].

Este caso tinha três grandes particularidades: o tamanho da lesão, que exigia uma ressecção extensa; o envolvimento da articulação do joelho com perda de função articular; e fractura supracondiliana do fémur, complicação que implicava uma dificuldade adicional à reconstrução do membro. De relevante importância para a decisão terapêutica final, devemos ainda ressaltar a nacionalidade guineense do doente, país onde o acesso a assistência médica é difícil, e o seu desejo de regressar ao país natal.

Os defeitos ósseos podem ser reconstruídos com endopróteses e/ou enxertos ósseos [23]. No presente caso optou-se por sacrificar a articulação do joelho efectuando-se a reconstrução do membro inferior por atrodese com aloenxerto tibial. Para além das particularidades descritas previamente, outros fatores foram preponderantes para o tratamento escolhido: a necessidade de uma solução definitiva (a reconstrução com prótese total do joelho implicaria cirurgia de revisão); a dificuldade de acesso a assistência médica no país de origem e a impossibilidade de regressar para consultas periódicas; por último, a necessidade de uma solução que possibilitasse ao doente manter o nível prévio de actividade física ligada ao trabalho rural.

Para o presente caso, importa ainda referir que o principal diagnóstico diferencial que aqui se coloca (QOA) teria um tratamento em tudo semelhante, uma vez que para lesões agressivas de grandes dimensões e crescimento expansivo o tratamento indicado consiste na ressecção segmentar ou em bloco seguida de reconstrução [24].

As radiografias de seguimento pós-cirúrgico têm um papel fulcral na deteção precoce de possíveis recidivas locais, traduzidas imagiologicamente por zona de radiolucência nas interfaces cimento-osso ou no interior do enxerto ósseo [3, 4]. Neste caso, a estabilidade da reconstrução final permitiu o aumento progressivo de carga sem falência do enxerto ósseo nem do material de osteossíntese. Um ano após a cirurgia o doente é funcionalmente independente e pode regressar à Guiné.

O caso apresentado realça a importância da correlação entre a imagiologia e a histopatologia no diagnóstico prospectivo e optimização do tratamento do TCG.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Turcotte RE. Giant cell tumor of bone. *Orthopedic Clinics of North America* 2006; 37(1): 35–51.
- [2] Arnold RT, van Holsbeeck MT, Mayer TG, Mott MP, Koch SR. Best cases from the AFIP: Necrotic giant cell tumor of bone manifesting with pathologic fracture. *Radiographics* 2011 Jan-Feb; 31(1): 93-8.
- [3] Chakarun CJ, Forrester DM, Gottsegen CJ, Patel DB, White EA, Matcuk GR. Giant Cell Tumor of Bone: Review, Mimics, and New Developments in Treatment. *Radiographics* 2013; 33: 197-211.
- [4] Murphey MD, Nomikos GC, Flemming DJ, Gannon FH, Temple HT, Kransdorf MJ. Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2001; 21(5): 1283–1309.
- [5] Futamura N, Urakawa H, Tsukushi S, et al. Giant cell tumor of bone arising in long bones possibly originates from the metaphyseal region. *Oncology Letters* 2016 Apr; 11(4): 2629-2634.
- [6] Kafchitsas K, Habermann B, Proschek D, Kurth A, Eberhardt C. Functional results after giant cell tumor operation near knee joint and the cement radiolucent zone as indicator of recurrence. *Anticancer Research* 2010 Sep; 30(9): 3795-9.
- [7] Bandyopadhyay R, Biswas S, Bandyopadhyay SK, Ray MM. Synchronous multicentric giant cell tumor. *J Cancer Res Ther* 2010; 6(1): 106–108.
- [8] Athanasou NA, Bansa IM, Forsyth R, et al. Giant cell tumour of bone. In: Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PC, eds. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon, France: IARC Press, 2013: 321–324.
- [9] van der Heijden L, Dijkstra PD, van de Sande MA, et al. The clinical approach toward giant cell tumor of bone. *The Oncologist* 2014; 19: 550–561.
- [10] Anchan C. Giant cell tumor of bone with secondary aneurysmal bone cyst. *Int J Shoulder Surg* 2008; 2(3): 68.
- [11] Balke M, Schremper L, Gebert C et al. Giant cell tumor of bone: Treatment and outcome of 214 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 969–978.
- [12] Manaster BJ, Doyle AJ. Giant cell tumors of bone. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 299–323.
- [13] Tehranzadeh J, Murphy BJ, Mnaymneh W. Giant cell tumor of the proximal tibia: MR and CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 282–286.
- [14] Prando A, DeSantos LA, Wallace S, Murray JA. Angiography in giant cell bone tumors. *Radiology* 1979; 130: 323–331.
- [15] Swan JS, Heiner JP, Venkat KR, Weber DM. Preoperative evaluation of giant cell tumors of the radius with magnetic resonance angiography. *J Hand Surg* 1993; 18: 499–503.
- [16] Singh J, James SL, Kroon HM, Woertler K, Anderson SE, Jundt G, Davies AM. Tumour and tumour like lesions of the patella - a multicentre experience. *Eur Radiol* 2009; 19: 701-712.
- [17] Güven M, Demirel M, Ozler T, Başsorgun IC, Ipek S, Kara S. An aggressive aneurysmal bone cyst of the proximal humerus and related complications in a pediatric patient. *Strategies Trauma Limb Recon* 2012 Apr; 7(1): 51-66.
- [18] Resnick D, Kyriakos M, Greenway GD. Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions. In: Resnick DL, Kransdorf MJ *Diagnosis of bone and joint disorders*, 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 1995; 3628–3938.
- [19] Hudson TM. Fluid levels of aneurysmal bone cysts: a CT feature. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 1001–1004.
- [20] Deheshi BM, Jaffer SN, Griffin AM, Ferguson PC, Bell RS, Wunder JS. Joint salvage for pathologic fracture of giant cell tumor of the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 459: 96–104.
- [21] Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, et al. Giant cell tumor of bone: Risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 591–599.
- [22] van der Heijden L, van de Sande MA, Dijkstra PD. Soft tissue extension increases the risk of local recurrence after curettage with adjuvants for giant cell tumor of the long bones. *Acta Orthop* 2012; 83: 401–405.
- [23] Henderson ER, Groundland JS, Pala E, et al. Failure mode classification for tumor endoprostheses: Retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 418–429.
- [24] Abuhassan FO, S hannak A. Non-vascularized fibular graft reconstruction after resection of giant aneurysmal bone cyst (ABC). *Strategies Trauma Limb Recon* 2010 Sep; 5: 149-154.

# TUMORES EM IDADE JOVEM – OSTEOSSARCOMA

## Tumors at Young Ages - Osteosarcoma

---

Daniela Macedo, André Mansinho, Rita Paiva, Isabel Fernandes, Luís Costa

Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Lisboa Norte

### RESUMO

O osteossarcoma é o tumor maligno ósseo mais comum, sendo frequente em idade pediátrica e adultos jovens. O seu prognóstico é reservado, com taxas de sobrevivência baixas, sobretudo em doença metastática. Apesar do aumento da sobrevivência com o estado da arte atual a combinar cirurgia agressiva e quimioterapia de alta dose, 30-40% dos doentes irão ter recidiva, nomeadamente pulmonar. Novas abordagens terapêuticas têm sido equacionadas mas ainda com pouca evidência. O caso clínico apresentado descreve uma doente jovem com diagnóstico inicial de osteossarcoma da tibia localizado que, após terapêutica intensiva, apresenta evolução com padrão de recidivas oligometastáticas recorrentes a nível pulmonar. Pretende-se discutir opções terapêuticas neste contexto clínico.

### ABSTRACT

Osteosarcoma is the most common malignant bone tumor, being frequent in teenagers and young adults. Its prognosis is poor, with low survival rate especially in the metastatic setting. Despite the increase in survival with the combination of aggressive surgery and high-dose chemotherapy, 30-40% of patients will have recurrence, especially in the lung. New therapeutic approaches have been envisaged but with little evidence. The clinical case presented describes a young patient with an initial diagnosis of osteosarcoma of the tibia that, after intensive therapy, presented a recurrent oligometastatic pulmonary metastatization. The authors intend to discuss therapeutic options in this clinical context.



## INTRODUÇÃO

---

O osteossarcoma é o tumor primário do osso mais comum nos doentes com idade inferior a 40 anos, ocorrendo primariamente em adolescentes e adultos jovens.[1,2] Na literatura está descrito um segundo pico etário entre os 60-80 anos de idade.[2] Aproximadamente 1000 novos casos são diagnosticados anualmente, sendo cerca de 400 casos em idade pediátrica (inferior a 18 anos).[3] São tumores com predileção pelas metáfises de ossos longos, com o fémur distal e tibia proximal correspondendo a cerca de 50% dos casos.[4,5] Os principais sintomas são a dor e edema/tumefação de partes moles. Histologicamente classificam-se em intramedular, superficial e extra-esquelético. O mais frequente é o intramedular que se caracteriza por proliferação de células fusiformes com produção de osteóide.[6,7]

Antes da década de 70 a amputação era a principal modalidade terapêutica, estando associada a taxas de sobrevivência aos 5 anos inferiores a 20%.[7] Contudo, nos últimos 30 anos ocorreu uma evolução favorável no tratamento desta doença, não só a nível de técnica cirúrgica assim como na adição de terapêutica sistémica multi-drogas.[4,7,8] Vários estudos demonstraram que regimes de quimioterapia (QT) intensiva neoadjuvante e adjuvante eram fundamentais no tratamento do osteossarcoma com impacto significativo na sobrevida global (SG).[4,7,8] Atualmente o tratamento consiste na excisão cirúrgica do tumor primário e/ou metástases, se ressecáveis, combinada com 6-9 meses de QT neoadjuvante e adjuvante.[4,5,6] Apesar da terapia multimodal permitir 70% de sobrevivência para doentes sem metástases ao diagnóstico, o prognóstico para os osteossarcomas metastizados é desfavorável, com taxa de sobrevivência aos 5 anos inferior a 30%.[4,5,9] O pulmão é o principal órgão de metastização à distância nestes doentes, sendo a principal via a hematogénica.[6] Cerca de 10-20% dos doentes apresentam metástases pulmonares ao diagnóstico e cerca de 50% irão desenvolver as mesmas ao longo do curso da doença.[9] O aparecimento de metástases é um dos fatores negativos para o prognóstico, mesmo quando ressecáveis.[10] Estudos clínicos demonstraram a relevância da metastasectomia para a sobrevivência fazendo com que conste em protocolos de tratamento atuais. O papel de QT ou terapias alvo neste contexto, especialmente nos doentes com lesões metastáticas únicas e tempo até recidiva >1 ano, não está determinado.[10]

O caso clínico apresentado tem como objetivo abordar a temática do tratamento do osteossarcoma com metastização pulmonar oligometastática recorrente e exclusiva, dada a ausência de uniformidade nos protocolos terapêuticos neste contexto.

## CASO CLÍNICO

---

Doente do sexo feminino, 21 anos de idade, caucasiana, estudante, sem antecedentes familiares relevantes, saudável até Junho de 2009 (com 14 anos de idade) altura em que recorre ao seu Médico Assistente por quadro de tumefação, dor tipo constante que agravava à mobilização ativa, de intensidade máxima 7/10 e impotência funcional a nível do joelho esquerdo, com cerca de 3-4 meses de evolução. Negava outra sintomatologia e/ou sinais inflamatórios associados durante este período. Negava ainda fatores desencadeantes, nomeadamente história de trauma. Ao exame objectivo apresentava tumefação dura a nível da face antero-inferior do joelho esquerdo, com cerca de 8 cm de diâmetro, dolorosa ao toque e palpação, assim como à mobilização activa e passiva, com pulsos femorais e pediosos palpáveis e simétricos, extremidades quentes, sem outros sinais inflamatórios como rubor ou calor. Não foram palpadas adenopatias, nomeadamente inguinais. Foram requisitados exames complementares de diagnóstico, com telerradiografia do joelho esquerdo que

revelou lesão hipotransparente da região tibial superior, que foi complementada por estudos por tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) que revelaram “lesão óssea inferior a 8 cm de maior eixo e erosão de cortical associada a componente de partes moles com espessura de 8 mm (...) sugestiva de possível osteossarcoma.” (ver figura 1). Exames laboratoriais não revelaram qualquer tipo de alteração.

Foi realizada biópsia de lesão óssea cujo resultado histológico confirmou o diagnóstico de osteossarcoma de alto grau. Restantes exames de estadiamento, nomeadamente TC tórax, foram negativos para doença metastática. Tratava-se então de um caso de diagnóstico de osteossarcoma de alto grau localizado, em idade pediátrica, no estadio IIA (T1N0M0,G3) de acordo com classificação TNM da 7ª edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Foi referenciada ao Serviço de Pediatria do Instituto Português de Oncologia de Coimbra onde, em reunião multidisciplinar, foi proposto protocolo terapêutico de QT neoadjuvante seguida de cirurgia e QT adjuvante de acordo com o regime da Children’s Cancer Group (CCG) e Pediatric Oncology Group (POG) 9351/7291, que inclui doxorrubicina, cisplatina, metotrexato de alta dose e ifosfamida em período adjuvante. Foi submetida a excisão cirúrgica em bloco (figura 2) com peça operatória a revelar 20% de grau de necrose após 4 ciclos de QT neoadjuvante intensiva. Completou tratamento em Abril de 2010, recuperando a marcha e sem sequelas de toxicidade terapêutica.

A Março de 2011 (11 meses após término de terapêutica), em TC de tórax de rotina, foi identificado nódulo pulmonar único no segmento inferior da língula, em situação justacisural com cerca de 10mm, compatível com provável lesão metastática. Restante avaliação complementar por telerradiografia do membro inferior esquerdo e gamagrafia óssea sem evidência de outras lesões. Foi então proposto, em reunião multidisciplinar, metastasectomia seguida de QT de alta dose de consolidação com esquema de ifosfamida e etoposido (2 ciclos), radioterapia (RT) pulmonar (15Gy) e imunomodulação com mifarmutide, de acordo com estudos publicados na literatura. [5] A doente cumpriu o tratamento proposto sem intercorrências não expectáveis relevantes. Contudo, em Novembro de 2012, foi confirmado crescimento de um novo nódulo pulmonar único em TC tórax, localizado no segmento anterior do lobo superior esquerdo, em localização subpleural, com 9-10 mm, sugestiva de metástase (figura 3) – recidiva pulmonar 12 meses após término da terapêutica anterior. Após discussão de grupo multidisciplinar, a opção terapêutica foi de realizar apenas metastasectomia, que se realizou em Dezembro de 2012, sem intercorrências.

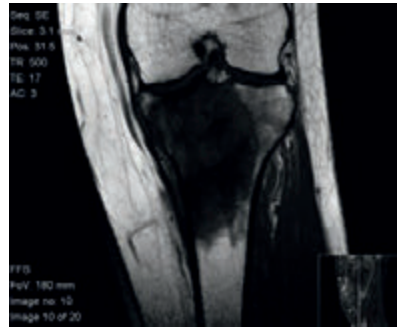


Figura 1 – Imagem de TC do membro inferior esquerdo de Julho de 2009, que revelou lesão óssea na região superior da tibia esquerda compatível com provável osteossarcoma.

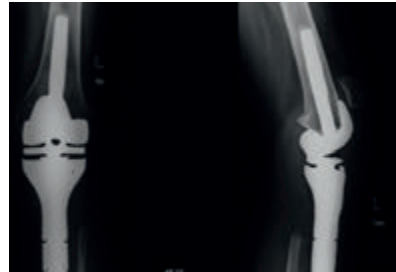


Figura 2 – Imagem de telerradiografia do joelho esquerdo com endoprótese após cirurgia de excisão de lesão óssea primária.



Figura 3 – Imagem de TC tórax com nódulo pulmonar único sugestivo de metástase de osteossarcoma (2ª recidiva).

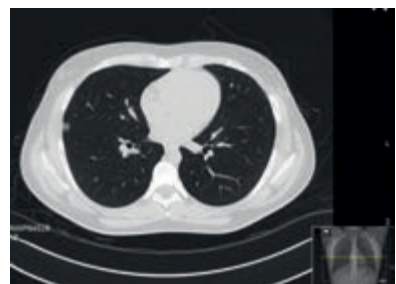


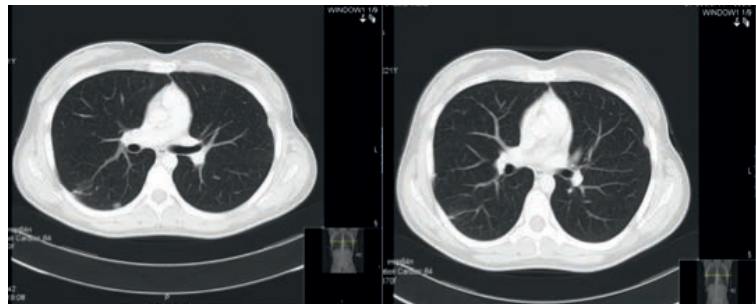
Figura 4 – Imagem de TC tórax com nódulo pulmonar único sugestivo de metástase de osteossarcoma (3ª recidiva).

Mas 4 meses após metastasectomia, em TC do tórax de reavaliação, já era possível identificar novo nódulo pulmonar a nível do lobo superior direito com 10 mm de maior diâmetro, referindo-se a terceira recidiva pulmonar (figura 4). Foi, então, proposta nova metastasectomia pulmonar em Maio de 2013.

Em Agosto de 2013, na TC tórax, já eram identificados 2 micronódulos pulmonares de novo e um nódulo subpleural à direita. Em reunião de grupo multidisciplinar, dadas duas metastasectomias recentes nos últimos meses, foi proposta para terapêutica sistémica com sorafenib na dose de 400mg por dia. Contudo, em avaliações de imagem seriadas verificou-se o crescimento progressivo dos mesmos, pelo que a doente foi submetida novamente a metastasectomia em Abril de 2014 após suspensão de sorafenib. Não se verificaram efeitos secundários relevantes. De acordo com os critérios de vários centros europeus, nomeadamente do Instituto Rizzoli, Bolonha, Itália, a quem foi requisitada uma segunda opinião foi decidido realizar 6 ciclos QT de consolidação com protocolo de gemcitabina em associação com docetaxel. Dado a doente ter atingido os 18 anos de idade, foi então transferida para a Unidade de Hemato-Oncologia de adultos, completando os ciclos de QT em curso em Novembro de 2014, sem qualquer intercorrência. Em Fevereiro de 2015, 3 meses após término de QT, em TC tórax, observaram-se dois nódulos pulmonares à esquerda, optando-se inicialmente por vigilância apertada com nova TC em Agosto de 2015, onde se verificou o crescimento de nódulos pulmonares (5ª recidiva). Foi novamente submetida a metastasectomia, sem complicações, seguida de vigilância.

Por questões profissionais foi transferida para o Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Lisboa Norte em Janeiro de 2016, já com 21 anos de idade, com o diagnóstico de osteossarcoma recidivante, metastização pulmonar exclusiva, com 7 anos de evolução. A TC tórax de reavaliação de Fevereiro de 2016 revelou 2 micronódulos pulmonares no hemitórax direito, um subpleural (figura 5).

Figura 5 - Imagem de TC tórax com nódulos pulmonares sugestivos de metástase de osteossarcoma (6ª recidiva).



## DISCUSSÃO

Na década de 70, menos de 20% dos doentes diagnosticados com osteossarcoma sobreviviam mais de 5 anos.[7] O tratamento centrava-se na cirurgia radical. Contudo, 50% dos doentes apresentavam recidiva 6 meses após cirurgia, devido às micrometástases ao diagnóstico.[4,5,7] O impacto na sobrevivência só foi possível com a combinação de terapêutica sistémica.[4,7] Atualmente, a cirurgia em bloco com margens de segurança (R0) mantém-se a base do tratamento, mas a optimização das técnicas fazem da preservação de membro a opção de escolha.[6]. Estudos clínicos não mostraram diferença na sobrevida entre ambos os procedimentos desde que seja possível uma cirurgia R0.[2,7] Reserva-se assim a amputação quando essa não é possível ou como terapêutica de salvação.[2,11] O aumento das taxas de sobrevida para 60-70% deveu-se a estudos que demonstraram o papel primordial da QT.[6] A QT e a cirurgia em monoterapia não são suficientemente efetivas, mas sim em combinação.[6] A QT neoadjuvante permitiu a evolução das técnicas cirúrgicas conservadoras,

demonstrando a importância da necrose tumoral como preditor de resposta.[7] Em análises retrospectivas verificaram-se taxas de sobrevida aos 5 anos mais elevadas no grupo com necrose >90% (bons respondedores).[2] Os protocolos mais utilizados combinam fármacos como a doxorrubicina, cisplatina e metotrexato de alta dose.[1,2,6] Alguns autores acreditam que adicionar ifosfamida nos doentes de alto de risco de recidiva/maus respondedores ou com doença metastática, possa existir benefício na resposta objectiva e sobrevida.[1] Contudo, estudos como o EURAMOS e dos grupos CCG e POG foram negativos, com aumento da toxicidade.[1,13] O mesmo aconteceu em pequenas séries com outros fármacos como ciclofosfamida, vincristina, dactomicina, bleomicina e etoposido.[12] Também a utilização de metotrexato de alta dose é controversa, não estando indicada em indivíduos com >30 anos pela toxicidade e benefício incerto na OS. Em dois estudos prospectivos em adultos, um do European Osteosarcoma Intergroup (EOI) e outro da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), foram comparados protocolos com e sem metotrexato, não existindo diferença significativa na SG, com prejuízo de toxicidade.[14,15] Contudo, a sua utilização mantém-se nas faixas etárias mais jovens. [6]

O caso clínico apresentado refere-se a doente em idade pediátrica com diagnóstico de osteossarcoma localizado. A abordagem terapêutica consistiu em QT neoadjuvante com metotrexato de alta dose e adjuvante com ifosfamida, de acordo com o protocolo CCG-POG9351/7291, devido a taxa de necrose (20%) e maior risco de recidiva.

Em doença metastática, os regimes intensivos não alteraram a sobrevivência, mantendo-se entre os 25-30%.[7] O pulmão é o principal órgão de metastização, com 10-20% dos doentes com metástases ao diagnóstico.[6] A sua presença é critério de mau prognóstico, mesmo quando ressecáveis.[10] Estudos recentes demonstraram que a metastasectomia aumenta a sobrevida, sendo a toracotomia a abordagem mais defendida, pela melhor exploração do campo cirúrgico.[16,17] A localização periférica, menos de 2 lesões, compromisso unilateral, ressecabilidade e tempo até recidiva superior a 12 meses são fatores de melhor prognóstico.[9,10]

No caso descrito, a metastização pulmonar foi a única forma de doença à distância e a metastasectomia o tratamento padrão. Apesar de sobrevivências baixas, a localização periférica dos nódulos, número inferior a 2, ressecabilidade e tempo até recidiva de aproximadamente 1 ano, indicavam um possível melhor prognóstico a longo prazo. De facto, as metastasectomias sucessivas efetuadas permitiram sobrevivência de 7 anos até à data, mas com intervalos livres de doença mais curtos e morbidade crescente.

O papel da QT na doença recorrente é incerto, especialmente para metástases pulmonares únicas.[9] Não há benefício da QT intensiva, sendo consensual associações como ifosfamida e etoposido, e/ou carboplatina, gemcitabina com docetaxel.[18,19,20] Na experiência do Instituto Ortopédico Rizzoli, nos casos com menos de 2 nódulos pulmonares, não houve benefício da QT de consolidação, sendo o único grupo a beneficiar o dos doentes com metástases irresssecáveis.[21]

O conhecimento da genética e base molecular da tumorigénese dos osteossarcomas, condicionou a descoberta de novos alvos terapêuticos como o sistema imunitário, a angiogénese, entre outros. Tais agentes em monoterapia ou em combinação com a QT têm demonstrado resultados promissores.

O imunomodulador Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine (mifamurtide), foi aprovado no tratamento do osteossarcoma localizado em associação com QT.[5] É um estimulador dos macrófagos e monócitos, que induz secreção de várias citocinas incluindo interleucina-1 e 6 e o factor de necrose tumoral alfa.[5] O estudo INT-0133 demonstrou

aumento significativo da sobrevivência aos 6 anos de 70% para 78% e em doença metastática de 40% para 53%.[22,23]

Desta forma, foi uma das medidas adoptadas nesta doente, na tentativa de aumentar o tempo livre de doença após remissão por metastasectomia de primeira recidiva em combinação com QT de alta dose.

Outros agentes são os inibidores dos receptores do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR), responsáveis pelo processo de angiogénese.[5] A sobreexpressão dos VEGFR, em especial o subtipo 3, está associada com a metastização pulmonar e SG.[24] Um estudo de fase II em monoterapia em osteossarcoma recorrente, irressecável, obteve sobrevida livre de progressão aos 4 meses de 46%, OS de 7 meses, resposta objectiva em 14% e doença estável em 29% dos doentes.[25]

Na tentativa de estabilização da doença, dado nódulos de pequenas dimensões e 3 metastasectomias prévias em 3 anos, foi proposta terapêutica com sorafenib verificando-se crescimento lento das lesões, sem efeitos secundários de relevo. São agentes sem dúvida a considerar, mas mais estudos são necessários para a optimização da sua utilização.

Uma vez que o osteossarcoma é relativamente radio-resistente, o uso da RT é maioritariamente em doença irressecável/metastática. Contudo, a irradiação parece diminuir a viabilidade tumoral e a recidiva local no contexto neoadjuvante e adjuvante.[5] A irradiação profiláctica pulmonar apresentou resultados positivos num único estudo com aumento da OS, mas com toxicidade grave como diminuição da função respiratória e infeções oportunistas.[5]

Após primeira recidiva pulmonar foi proposta RT de consolidação de forma a aumentar o controlo local, sendo discutível o seu benefício.

A ausência de benefício de terapêutica sistémica após várias linhas de tratamento e metastasectomias tornam complexa a sua abordagem com risco de maior morbilidade sem impacto na sobrevida. Apesar de novos alvos estarem a ser estudados, ainda é necessário compreender o melhor tratamento e sua sequência, sendo essencial a multidisciplinaridade. [6]

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Rivera-Valentin R, Zhu L, Hughes D. Bone Sarcomas: Progress in our understanding of tumor biology and implications for therapy. *Pediatr Drugs*, 2015; 17:257-271.
- [2] Ando K, Heymann MF, Stresing V, Mori K, Redimi F, Heymann D. Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma. *Cancers*, 2013; 5:591-616.
- [3] Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the surveillance, epidemiology and end results program. *Cancer*, 2009; 115(7):1531-1543.
- [4] Hongtao HE, Jiangdong NI, Huang J. Molecular mechanisms of chemoresistance in osteosarcoma. *Oncology Letters*, 2014; 7:1352-1362.
- [5] Shaikh AB, Li F, Li M et al. Present Advances and future perspectives of molecular targeted therapy for osteosarcoma. *Int J. Mol. Sci*, 2016; 17:506.
- [6] Bone Cancer, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines version 2.2016, MS-3-5;MS-20-26.
- [7] Wang WG, Wan C, Liao GJ. The efficacy of high-dose versus moderate-dose chemotherapy in treating osteosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015; 8(9):15967-15974.

- [8] Briccoli A, Rocca M, Salone M, Guzzardella GA, Balladelli A, Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. *Surg Oncol*, 2010; 19:193-9
- [9] Daw NC, Chou AJ, Rao BN et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonar metastasis: a multi-institucional review. *British Journal of Cancer*, 2015; 112:278-282.
- [10] Farfalli GL, Albergo JI, Lobos PA et al. Metastasis pulmonares en osteosarcoma neoadyuvancia tratamiento quirúrgico y supervivência. *Medicina*, 2015; 75:87-90.
- [11] Haddox CL, Han G, Anijar L et al. Osteosarcoma in pediatric patients and young adults: a single institution retrospective review of presentation, therapy and outcome. *Sarcoma*, 2014.
- [12] Malawer M, Helman L, O'Sullivan B. Sarcomas of Bone. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, *Cancer principles & practice of oncology*, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011;1578-1606.
- [13] Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M et al. Osteosarcoma: A Randomized, Prospective Trial of the Addition of Ifosfamide and/or Muramyl Tripeptide to Cisplatin, Doxorubicin, and High-Dose Methotrexate. *J Clin Oncol*, 2005; 23(9):2004-2011.
- [14] Bramwell VH, Burgers M, Sneath R et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol*, 1992; 10:1579-1591.
- [15] Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet*, 1997; 350(9082):911-917.
- [16] Latourneau PA, Xiao L, Harting MT et al. Location of pulmonar metastasis in pediatric osteosarcoma is predictive of outcome. *J Pediatr Surg*, 2011; 7:1333-7.
- [17] Bacci G, Mercuri M, Briccoli A et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. *Cancer*, 1997; 79:245-54.
- [18] Goorin AL, Harris MB, Bernstein M et al. Phase II/III Trial of Etoposide and High-Dose Ifosfamide in Newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma: A Pediatric Oncology Group Trial. *J Clin Oncol*, 2002; 20:426-433.
- [19] Van Winkle P, Angiolollo A, Krailo M et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: The Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatric Blood Cancer*, 2005; 44:338-347.
- [20] Navid F, Willert J, McCarville MB et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer*, 2008; 113:419-425.
- [21] Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M et al. Postrelapse Survival in Osteosarcoma of the Extremities: Prognostic Factors for Long-Term Survival. *J Clin Oncol*, 2003; 21:710-715.
- [22] Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma. *Cancer*, 2009; 115:5339-5348.
- [23] Anderson PM, Meyers P, Kleinerman E et al. Mifamurtide in metastatic and recurrent osteosarcoma: a patient access study with pharmacokinetic, pharmacodynamic, and safety assessments. *Pediatric Blood Cancer*, 2014; 61:238-244.
- [24] Lugowska I, Wozniak W, Klepacka T, Michalak E, Szamotulska K. A prognostic evaluation of vascular endothelial growth factor in children and young adults with osteosarcoma. *Pediatric Blood Cancer*, 2011; 57:63-68.
- [25] Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V et al. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16:98-107.

# UM CASO DE VASCULITE C-ANCA

## A Case of C-ANCA Vasculitis



Autores e afiliação: Joana Rodrigues Dos Santos<sup>1</sup>, Priscila Nejo<sup>1</sup>, Marta Pereira<sup>2</sup>, Cristina Outerelo<sup>2</sup>, Alice Fortes<sup>2</sup>, Joana Tavares<sup>3</sup>, Dolores López-Presa<sup>3</sup>, Anabela Oliveira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Medicina 1C (Diretor de Serviço: Prof. J. Ducla Soares;  
Chefe de Sector: Dra. Leonor Carvalho)

<sup>2</sup> Serviço de Nefrologia (Diretor de Serviço: Dr. A. Gomes da Costa)

<sup>3</sup> Serviço de Anatomia Patológica (Diretora de Serviço: Dr.ª Ana Cristina Oliveira Dias)

### RESUMO

As vasculites sistêmicas primárias caracterizam-se por necrose e inflamação dos vasos sanguíneos com um envolvimento multisistémico. A Poliangeíte Microscópica (MPA) e a Granulomatose com Poliangeíte (GPA) são vasculites sistêmicas também designadas vasculites c-ANCA positivas que afetam predominantemente os pequenos vasos. Doentes com MPA ou GPA podem apresentar envolvimento do trato respiratório e envolvimento renal. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma doente admitida através do serviço de urgência e internada posteriormente no serviço de medicina onde foi feito o diagnóstico de vasculite c-ANCA positiva. Apesar da gravidade inicial do quadro a doente apresentou uma evolução clínica favorável com terapêutica com ciclofosfamida e vai atualmente iniciar terapêutica de manutenção de remissão da doença. Este trabalho realça a importância do estado de alerta para a existência destas doenças, ainda que raras, e da necessidade de uma intervenção numa fase inicial da doença.

### ABSTRACT

Primary systemic vasculitis are characterized by necrosis and inflammation of blood vessels with a multisystemic involvement. Microscopic polyangiitis (MPA) and granulomatosis with polyangiitis (GPA) are systemic vasculitis also called c-ANCA positive vasculitis that affect mostly small vessels. Patients with MPA or GPA may have involvement of the respiratory tract and kidneys. The goal of this study is to report the case of a patient admitted through the emergency department and later admitted to the internal medicine department, where she was diagnosed with c-ANCA positive vasculitis. Despite the initial severity of the disease, the patient showed a favorable clinical outcome under therapy with cyclophosphamide and will now begin remission maintenance therapy. This work highlights the importance of acknowledging the existence of these diseases, even though they are rare, and the need for an intervention at an early stage of the disease.

## INTRODUÇÃO

---

As vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma do neutrófilo (ANCA) são vasculites de pequenos vasos, pauci-ímmunes (com poucos ou nenhuns depósitos ímmunes).[1,2] que podem afetar vasos sanguíneos a nível de vários sistemas.

As vasculites ANCA positivas podem dividir-se em quatro grupos[3]:

- i. Poliangeíte microscópica (MPA): vasculite de pequenos vasos pauci-ímmune não granulomatosa necrotizante que frequentemente cursa com glomerulonefrite necrotizante e doença dos capilares pulmonares.
- ii. Granulomatose com poliangeíte (GPA): vasculite de pequenos vasos caracterizada pela presença de inflamação granulomatosa necrotizante do trato respiratório, vasculite necrotizante de pequenos a médios vasos e frequentemente glomerulonefrite necrotizante.
- iii. Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (EGPA): vasculite de pequenos vasos caracterizada pela presença de inflamação granulomatosa eosinofílica do trato respiratório, vasculite necrotizante de vasos de pequeno-médio calibre e associação a asma e eosinofilia.
- iv. Vasculite limitada ao rim: caracteriza-se pela presença de glomerulonefrite crescêntica na ausência de envolvimento sistémico.

Os ANCA são autoanticorpos que atuam sobre antígenos presentes no citoplasma dos neutrófilos e monócitos, sendo os alvos mais comuns a proteinase-3 (PR3) e a mieloperoxidase (MPO). Estes antígenos ligam-se aos ANCA para formar complexos PR3-ANCA denominados de ANCA citoplasmático ou c-ANCA e complexos MPO-ANCA denominados de ANCA perinuclear ou p-ANCA.[1,2,4]. Os doentes ANCA positivos apresentam geralmente c-ANCA ou p-ANCA, sendo a concomitância de ambos muito rara e podendo indicar infeção ou vasculite induzida por fármacos [1,2,5]. A presença de c-ANCA é mais prevalente nos doentes com GPA do que nos doentes com MPA, embora seja frequente em ambos. Ocorre envolvimento renal em 90% dos casos de MPA e 80% dos casos de GPA[6] associando-se a uma maior mortalidade [7]. O envolvimento pulmonar ocorre em 90% dos casos de GPA e 50% dos casos de MPA[6] associando-se também a uma maior morbi-mortalidade[7]. A hemorragia pulmonar grave é mais frequente nos doentes com vasculite c-ANCA associando-se a um pior prognóstico mesmo com terapêutica adequada[8].

O caso clínico apresentado refere-se a uma doente internada no contexto de um síndrome pulmão-rim a quem foi feito o diagnóstico de vasculite c-ANCA. A doente apresentou uma evolução clínica favorável que só foi possível pelo rápido diagnóstico e início da terapêutica. Este caso visa realçar a importância de todos os médicos estarem alerta para a existência destas doenças de forma a possibilitar um diagnóstico e início de terapêutica precoce e adequado para se atingir um melhor prognóstico.

## CASO CLÍNICO

---

Mulher de 56 anos, natural e residente em Lisboa, autónoma nas atividades da vida diária, empregada doméstica, com diagnóstico recente de artrite reumatóide feito pelo médico de família pela presença de cansaço, poliartralgias e elevação do fator reumatóide (FR 95,2UI/mL). Sem outros antecedentes relevantes. Medicada habitualmente apenas com anti-inflamatórios não esteróides (celocoxibe e ibuprofeno) e corticoterapia com deflazacorte. Recorreu ao serviço de urgência (SU) por um quadro com três dias de evolução inicialmente caracterizado por diarreia (fezes moles, abundantes, sem sangue, muco ou pus), náuseas e vômitos (inicialmente alimentares e nos últimos dois dias biliosos). Nos dois dias antes de recorrer ao serviço de urgência referia também uma diminuição do débito urinário e prostração de agravamento progressivo. Negava perda ponderal, febre, tosse, expetoração,



dispneia, sintomas génito-urinários ou perdas hemáticas. Negava viagens recentes, consumo de produtos lácteos não pasteurizados ou de carne ou peixe mal cozinhados, contactos com pessoas doentes e antibioticoterapia recente.

No SU apresentava-se vigil, colaborante e orientada. Hemodinamicamente estável (TA 123/73mmHg, FC 75bpm), apirética e eupneica. Apresentava mucosas francamente descoradas e desidratadas. Sem alterações descritas na auscultação cardiopulmonar ou do exame objetivo do abdómen. Verificava-se edema bilateral dos membros inferiores na face pré-tibial, sem sinais de trombose venosa profunda ou inflamatórios. O exame neurológico sumário não revelou alterações.

Da avaliação analítica destacava-se a presença de anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 8,6g/dL); com elevação dos parâmetros de retenção azotada de novo (creatinina 9,9mg/dL; ureia 241mg/dL). Dois meses antes apresentava creatinina de 0,9mg/dL. Apresentava ainda uma elevação da PCR 23 mg/dL, sem leucocitose e sem neutrofilia.

A gasimetria arterial em ar ambiente mostrava uma alcalose respiratória com insuficiência respiratória parcial (PaO<sub>2</sub> 65mmHg) e uma hipercalemiemia de 6,9mmol/dL. Sem hiperlactacidémia.

No exame sumário de urina havia a destacar a presença de leucocitúria (cerca de ~15 cél/uL) e eritrocitúria (cerca de 200cél/uL).

O electrocardiograma mostrava um ritmo sinusal com frequência cardíaca de 62bpm, sem critérios de hipertrofia ventricular e sem alterações da repolarização.

Ainda no SU fez uma ecografia renal que não mostrou alterações patológicas.

Colocou-se a hipótese diagnóstica de lesão renal aguda AKIN III pré-renal em contexto de toma de anti-inflamatórios e depleção volémica (desidratação por provável gastroenterite). Foram iniciadas medidas de hidratação intensivas com fraca resposta clínica ou analítica, persistindo hipercalemiemia significativa, baixas taxas de filtração glomerular e sintomas urémicos, pelo que foi iniciada técnica de indução dialítica. Admitindo-se um síndrome nefrítico foi pedida a determinação sérica de anticorpos antinucleares; anticorpos anti-citoplasma do neutrófilo (c-ANCA e p-ANCA); anticorpos anti-membrana basal glomerular; anticorpos anti-histonas; serologias virais para os vírus da hepatite B, C e da imunodeficiência humana; doseamento sérico de crioglobulinas; imunofixação sérica e urinária; estudo do complemento; biópsia renal; hemoculturas e urocultura.

No internamento verificou-se um agravamento clínico com queda acentuada dos valores de hemoglobina e instalação de quadro de insuficiência respiratória.



Figura 1 – Radiografia de tórax feita à admissão no SU. Discreta opacidade difusa bilateral de predominio basal, sem evidência de condensações. Sem evidência de patologia pleural aguda.

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Hb(g/dL)	8.6		9.1	9.1		7.7	6.2
U(mg/dL)	241	240	246	248	189	149	115
Cr(mg/dL)	9.9	9.3	9.3	9.24	8.6	6.69	6.63
K(mmol/L)	6.9	6.1	5.3	5.3	5.0	4.6	4.5

Tabela 1 – Evolução dos valores analíticos de hemoglobina (Hb); ureia (U); creatinina (Cr) e potássio (K) desde a admissão até ao 7º dia após a admissão. A hemodiálise foi iniciada no 2º dia (D2) após a admissão.



Figura 2 – Radiografia de tórax no 7º dia após admissão hospitalar da doente. Infiltrado intersticial difuso em toda a extensão de ambos os hemitóraxes, compatível com hemorragia alveolar difusa.

No sétimo dia de internamento, a doente apresentou quadro de dificuldade respiratória e hemoptises. Gasimetricamente, com aporte suplementar de oxigénio de 5L/min, verificava-se uma acidemia mista com insuficiência respiratória global (pH 7,303; pCO<sub>2</sub> 46,9mmHg; pO<sub>2</sub> 31,9mmHg; HCO<sub>3</sub> 21,5mmol/L; Sat O<sub>2</sub> 61,5%).

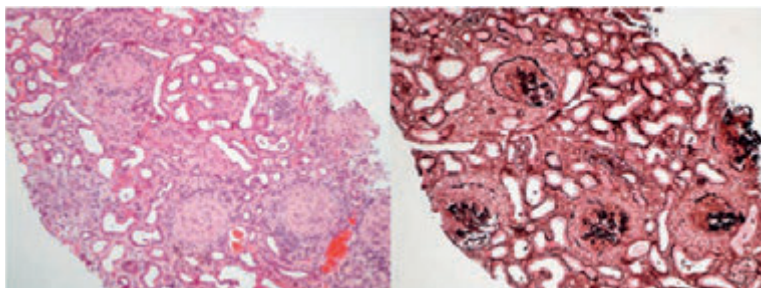
Por manutenção das hemoptises e necessidade de alto aporte de oxigénio suplementar a doente foi transferida para o serviço de medicina intensiva (SMI). Procedeu-se a entubação oro-traqueal e ventilação mecânica durante três dias. Realizou broncofibroscopia que revelou hemorragia alveolar difusa (HAD).

Do estudo imunológico destacavam-se anticorpos c-ANCA positivos (2744,3UQ), admitindo-se a hipótese diagnóstica de vasculite c-ANCA positiva com síndrome pulmão-rim. Iniciou protocolo de indução de remissão da doença com um total de catorze sessões de plasmaferese (sete em dias seguidos e sete em dias alternados); ciclofosfamida 0.05mg/m<sup>2</sup>; MESNA; cotrimoxazol profilático e metilprednisolona.

A doente teve uma evolução clínica favorável, com extubação após três dias e suspensão da hemodiálise ao vigésimo dia de internamento.

Por diminuição da acuidade auditiva a doente foi observada por otorrinolaringologia, considerando-se uma eventual disfunção da trompa de Eustáquio com provável resolução aquando do controlo da vasculite.

Foi ainda feita TC dos seios perinasais que não mostrou alterações e biópsia renal que evidenciou glomerulonefrite crescêntica com envolvimento de múltiplos glomérulos.



Figuras 3 - Exame anatomopatológico de peças da biópsia renal com coloração de hematoxilina & eosina e coloração marinuzzi (ampliação 100x) - Glomérulos com crescentes fibrocelulares e rotura da cápsula de Bowman.

Repetiu na véspera da alta clínica do internamento radiografia de tórax, que se mostra abaixo.

A doente teve alta, mantendo a terapêutica de indução de remissão da doença em hospital de dia de três em três semanas.

Após o sexto ciclo de ciclofosfamida verificou-se uma negatização do título de c-ANCA, com novo aumento dos parâmetros de retenção azotada (U 172mg/dL; Cr 5mg/dL), considerando-se reiniciar hemodiálise.

Atualmente a doente cumpriu sete ciclos de ciclofosfamida com franca melhoria clínica encontrando-se sem sintomatologia respiratória. Irá iniciar terapêutica de manutenção de remissão de doença.

## DISCUSSÃO

---

As vasculites sistêmicas primárias consistem num grupo heterogéneo de doenças multisistêmicas caracterizadas por necrose e inflamação dos vasos sanguíneos, frequentemente associadas à presença de ANCA[3]. Os principais grupos das vasculites associadas a ANCA são a granulomatose com poliangeite, a poliangeite microscópica e a granulomatose eosinofílica[3]. Pela sobreposição clínica frequente entre estas entidades ainda não há critérios diagnósticos validados para vasculites associadas a ANCA[9].

A presença de c-ANCA ou p-ANCA, embora deva ser tida em conta no diagnóstico diferencial entre as vasculites ANCA positivas, não permite por si só excluir ou afirmar a presença de alguma delas[10]. No caso clínico acima, atendendo às manifestações clínicas da doente e considerando tratar-se de uma vasculite c-ANCA o diagnóstico diferencial seria entre a MPA e a GPA.

Neste caso a doente apresentou um quadro inicial de sintomas inespecíficos, cansaço e poliartralgias com meses de evolução, seguido de náuseas, vômitos, prostração e mal-estar geral. Apesar de este quadro ter tido um agravamento abrupto, estas formas de vasculite podem ter uma evolução insidiosa, passando-se semanas ou meses antes que se observe envolvimento específico de órgão.

O rim é um dos órgãos alvo da GPA e da MPA, podendo as manifestações do envolvimento deste órgão variar desde a hematúria assintomática até a glomerulonefrite rapidamente progressiva[11,12], sendo possível a evolução para doença renal terminal[13]. Em diferentes séries com durações de follow up variáveis a doença renal terminal ocorreu em 10-26% do doentes[12,14-18].

Os principais determinantes de mau prognóstico renal incluem maior gravidade da disfunção renal à apresentação; ausência de resposta à terapêutica inicial; recidiva de doença renal; idade superior a 65 anos e alterações fibróticas proeminentes (fibrose intersticial e glomerulosclerose) na biópsia renal inicial[14-21]. Nas vasculites c-ANCA a biópsia renal está indicada assim que possível, tendo os achados anatomopatológicos apenas interesse para avaliação do prognóstico[11,12]. A formação de crescentes representa uma resposta inespecífica à lesão da parede do capilar glomerular[22]. A fase de inflamação ativa é frequentemente seguida do desenvolvimento de crescentes fibrosos e fibrocelulares que não respondem à terapêutica imunossupressora[23,24], indicando um mau prognóstico quanto à recuperação da função renal[11,12].

No presente caso, a doente apresentava à entrada um aumento importante dos parâmetros de retenção azotada, insuficiência renal AKIN III, com alterações relevantes do sedimento urinário e necessidade de terapêutica de substituição renal. Eram visíveis na biópsia renal glomérulos com crescentes fibrocelulares. O facto de apesar de ter havido uma boa resposta à terapêutica do ponto de vista respiratório sem que no entanto tenha havido uma melhoria significativa da função renal pode estar relacionado com estes achados.

Na GPA são frequentes alterações a nível da via aérea superior (90%), nomeadamente deformações do septo e epistáxis[25]. A doente não tinha história prévia de epistáxis e a TC dos seios perinasais não mostrou alterações estruturais da via aérea, nomeadamente deformações do septo, o que não permite excluir GPA, mas é um indicador a favor do diagnóstico de MPA.

O envolvimento pulmonar nessas patologias costuma cursar com tosse, dispneia estridor, desconforto torácico e hemoptises[25]. A HAD é a principal causa de admissão hospitalar ou em unidades de cuidados intensivos (UCI) de doentes com vasculite associada a ANCA com envolvimento pulmonar[26]. No entanto, a sobrevivência quando em UCI é superior à de outras causas de HAD como sépsis, quimioterapia ou neoplasia (85% versus 20-25%) [26]. A mortalidade aumenta para 50% em casos com necessidade de suporte ventilatório. No presente caso, a HAD foi volumosa com repercussão hemodinâmica e analítica, com uma queda importante nos valores de hemoglobina e hematócrito, com necessidade de suporte transfusional e ventilatório. Apesar deste envolvimento extenso a recuperação da função pulmonar foi boa, sem necessidade de aporte suplementar de oxigénio em ambulatório. A HAD associa-se à presença de nefrite mas não existe uma correlação com a sua gravidade ou apresentação histopatológica[26].

As queixas articulares são comuns em ambas as entidades, sendo conhecida a associação entre vasculites c-ANCA e o diagnóstico de artrite reumatóide.

A doente não apresentava quaisquer granulomas, o que apesar de também não permitir exclusão de GPA como diagnóstico, o torna menos provável.

Pelo facto de não existirem critérios diagnósticos estabelecidos torna-se difícil concluir sobre o diagnóstico final da doente apresentada. Contudo, face aos dados disponíveis até à data, parece como mais provável o diagnóstico de MPA.

O tratamento das vasculites c-ANCA divide-se em duas fases: a indução da remissão e a manutenção de remissão[9].

Vários fármacos imunossupressores, nomeadamente o rituximabe, a ciclosporina, o metotrexato e os glicocorticoides são recomendados na terapêutica dessas patologias[9].

Na fase de indução de remissão da doença a escolha do fármaco depende do grau de acometimento renal, sendo o metotrexato indicado para casos em que a lesão renal é mínima[27]. Para os demais casos, assim como no caso descrito, na indução da remissão da doença está indicada a terapêutica imunossupressora agressiva, sendo a sobrevivida a dois anos, inferior a dez por cento nos doentes com GPA generalizada que não são submetidos a tratamento[27].

No caso apresentado, por deterioração grave da função renal associada a hemoptises com necessidade de suporte transfusional optou-se por iniciar terapêutica com ciclofosfamida e glicocorticoides, inicialmente também com ultrafiltração e plasmaferese, visando intensificar a imunossupressão.

A doente apresentou uma resposta favorável à terapêutica de indução no que diz respeito ao envolvimento pulmonar e negativação dos anticorpos anti-PR3 no soro. Programa-se atualmente a passagem para terapêutica imunossupressora de manutenção.

De destacar que a presença de anticorpos anti-PR3, que foram inicialmente identificados em altos títulos neste caso, está associada a uma evolução mais agressiva da doença, com menor probabilidade de recuperação da função renal como se constata até agora nesta doente, e maiores índices de recidiva[28,29]

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Jha V. Renal and systemic vasculitis. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis, MO: Saunders, 2010; 292–307
- [2] Furuta S, Jayne DR. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int* 2013; 84: 244–249
- [3] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11
- [4] Nachman PH, Denu-Ciocca CJ. Vasculitides. In: Lerma EV, Bern JS, Nissenson AR, eds. *Current Diagnosis and Treatment: Nephrology and Hypertension*. New York: McGraw-Hill, 2008, pp. 265–275
- [5] Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Pavlovic M, et al. Prolonged infections associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to proteinase 3 and myeloperoxidase: diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 893–904
- [6] Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512–1523
- [7] Little MA, Pusey CD. Glomerulonephritis due to antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: an update on approaches to management. *Nephrology* 2005; 10: 368–376
- [8] Hruskova Z, Casian AL, Konopasek P, et al. Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 2013; 42: 211–214
- [9] Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 2306–2309
- [10] Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990; 113:656
- [11] Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004; 65:2145
- [12] Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488
- [13] Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1392
- [14] Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003; 63:670.
- [15] Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009; 76:644.
- [16] Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143:621.
- [17] Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1403.
- [18] Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, et al. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:611.
- [19] Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:953.

- [20] Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62:1732.
- [21] Neumann I, Kain R, Regele H, et al. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:96.
- [22] Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63:1164-77
- [23] Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Song Q, Lan HY. Modulators of crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2271-8.
- [24] Bonsib SM. Glomerular basement membrane necrosis and crescent organization. *Kidney Int.* 1988;33:966-74.
- [25] Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136:1101.
- [26] Casian A, Jayne D. Management of alveolar hemorrhage in lung vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Jun;32(3):335-45.
- [27] Faurischou M, Westman K, Rasmussen N et al. Brief report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64: 3472-3477.
- [28] Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143:621.
- [29] Rarok AA, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Neutrophil membrane expression of proteinase 3 (PR3) is related to relapse in PR3-ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2232.

# UMA CAUSA RARA DE PARALISIA FACIAL PERIFÉRICA

## A Rare Cause of Facial Nerve Palsy



Mariana Carvalho Dias<sup>1</sup>, Ana Patrícia Antunes<sup>1</sup>, Ana Catarina Fonseca<sup>1,2</sup>,  
Teresa Pinho e Melo<sup>1,2</sup>, Luísa Albuquerque<sup>1,2</sup>, José Ferro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Neurologia,  
Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa, Portugal.

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

### RESUMO

Apresentamos um caso de parésia facial periférica como manifestação inicial de tétano cefálico. Uma mulher de 80 anos inicialmente diagnosticada com paralisia facial periférica regressa 48 horas depois por recusa alimentar. No exame neurológico apresentava paralisia facial periférica direita, espasmo facial esquerdo e trismus. Tinha história prévia de ferida incisa facial uma semana antes e não tinha vacinação antitetânica. Perante o quadro de neuropatia craniana associada a trismus em doente com ferida facial e sem história de vacinação antitetânica prévia colocou-se a hipótese diagnóstica de tétano cefálico.

O tétano é uma doença grave e potencialmente fatal que pode ser evitada pela vacinação. O tétano cefálico é uma forma de apresentação rara, é provocado por lesões cutâneas na cabeça ou pescoço e manifesta-se por trismus, disfagia e neuropatias cranianas. O reconhecimento desta manifestação rara de tétano é essencial para a instituição da terapêutica precocemente.

### ABSTRACT

We report a case of peripheral facial palsy as the first manifestation of cephalic tetanus. An 80-year-old woman presented with right peripheral facial palsy and on the following day she developed food refusal. Neurological examination revealed right peripheral facial palsy, left facial spasm and trismus. She had history of a facial wound one week before the onset of symptoms and did not have tetanus vaccination. In a patient without prior anti-tetanus immunization presenting with trismus and cranial neuropathy after face wound we considered the diagnosis of cephalic tetanus.

Tetanus is a severe and potentially fatal disease that can be avoided by vaccination. Cephalic tetanus is a rare form of presentation caused by wounds of the neck or head. It is characterized by cranial nerve palsies associated with trismus. The early recognition of this rare presentation is crucial to prompt treatment.

## INTRODUÇÃO

---

O tétano é uma doença rara nos países desenvolvidos. Em Portugal predomina nas faixas etárias mais idosas não abrangidas pelo Programa Nacional de Vacinação[1]. É uma doença mediada por uma toxina – tetanospasmina– produzida pela bactéria *Clostridium tetani* nos tecidos humanos danificados. Esta toxina actua bloqueando de forma irreversível a neuro-transmissão dos neurónios inibitórios das vias motoras que inibem as respostas motoras reflexas provocando espasmos musculares. A doença tem um período de incubação de 2 a 38 dias, proporcional à distância da ferida ao sistema nervoso central e uma duração de 4 a 6 semanas que corresponde ao tempo de crescimento de novos axónios. O tétano generalizado é a forma de apresentação mais frequente, ocorrendo em 80 a 90% dos casos. Nesta forma, o trismus é habitualmente a primeira manifestação (50% dos casos). Opistotono, rigidez da nuca, risus sardonicus, ventre em tábua, períodos de apneia, disfagia e hiperatividade autonómica também podem surgir como primeira manifestação.

O tétano cefálico é uma forma de apresentação rara ocorrendo em 0,9-3% dos casos, é provocado por lesões cutâneas na cabeça ou pescoço e manifesta-se por trismus, disfagia e neuropatias cranianas. O VII par craniano é o mais frequentemente afectado, mas podem também ser atingidos o III, IV e VI pares (lesões penetrantes da cavidade orbitária) e mais raramente o XII par craniano. O tétano cefálico pode progredir para a forma generalizada.

O diagnóstico de tétano é clínico. O tratamento deve ser iniciado com urgência e consiste em parar a produção de toxina (limpeza da ferida e antibioterapia com metronidazol), neutralizar a toxina livre (imunoglobulina anti-tetânica) e tratamento de suporte [3]. A mortalidade atinge os 50% e, nos países desenvolvidos, habitualmente é devida a arritmias, labilidade tensional ou paragem cardíaca[4].

Apresentamos um caso de uma mulher com paralisia facial periférica como manifestação inicial de tétano.

## CASO CLÍNICO

---

Recorre de novo ao SU 48 horas depois por quadro de recusa alimentar por incapacidade na abertura da boca.

No exame neurológico mantinha a incapacidade no encerramento completo do olho direito com sinal de Bell, apagamento do sulco naso-geniano direito, desvio da comissura labial para a esquerda e apresentava adicionalmente espasmo facial esquerdo, incapacidade de abertura da boca, disfagia e sialorreia. Nas horas seguintes verificou-se um agravamento dos espasmos, trismus e laterocollis. A doente tinha história de traumatismo e ferida incisa facial uma semana antes. Referia ainda sinais inflamatórios da ferida três dias antes, com recurso ao SU e limpeza da ferida, prescrição de antibioterapia com amoxicilina-ácido clavulânico e administração de vacina anti-tetânica, uma vez que não tinha vacinação prévia.

Perante o quadro de parésia facial periférica e trismus após ferida incisa facial numa doente sem imunização anti-tetânica prévia colocou-se a hipótese diagnóstica de tétano cefálico. Esta hipótese diagnóstica foi confirmada pelo teste da espátula positivo. Este teste consiste em tocar com uma espátula na orofaringe o que, em doentes com tétano, desencadeia um reflexo de trismus em vez do reflexo orofaríngeo[2]. A especificidade deste teste é de 100% (sensibilidade de 94%). Foi imediatamente iniciada terapêutica com imunoglobulina anti-tetânica (2500 unidades endovenosas e 2500 unidades intramusculares) e metronidazol. Verificou-se progressão para forma generalizada no primeiro dia de internamento (quatro dias após o aparecimento da parésia facial periférica). Este agravamento implicou traqueostomia de urgência, sedação e ventilação mecânica invasiva, necessitando de cuidados intensivos durante dois meses, com melhoria clínica progressiva até à recuperação completa e sem sequelas.



## DISCUSSÃO

O tétano é exemplo de uma doença actualmente rara, destacando-se a importância da suspeita e do diagnóstico clínico atempado da doença para a instituição da terapêutica precocemente. Neste caso clínico foi fundamental a colheita pormenorizada da história clínica que permitiu definir a causa do quadro e do reconhecimento de manifestações cardinais e muito características, como o trismus.

O diagnóstico de paralisia facial periférica é frequente no SU sendo habitualmente idiopática - paralisia de Bell. A paralisia facial periférica no contexto de tétano é rara e, habitualmente, associa-se a trismus e pode progredir para a forma generalizada.

É importante lembrar que, apesar ser uma doença grave e potencialmente fatal, pode ser evitada pela vacinação que é 100% eficaz, mas implica o reforço da vacina de 10 em 10 anos. Entre 2000-2011 foram registados 55 casos, dos quais 53 se verificaram em pessoas com  $\geq 55$  anos, que não foram abrangidas pelo Plano Nacional de Vacinação[1]. No caso em discussão preconizava-se a administração de imunoglobulina anti-tetânica para além da vacinação anti-tetânica na altura da primeira observação da ferida em contexto de SU, de acordo com o que está indicado sempre que não haja vacinação antitetânica prévia e/ou dentro do prazo[5].

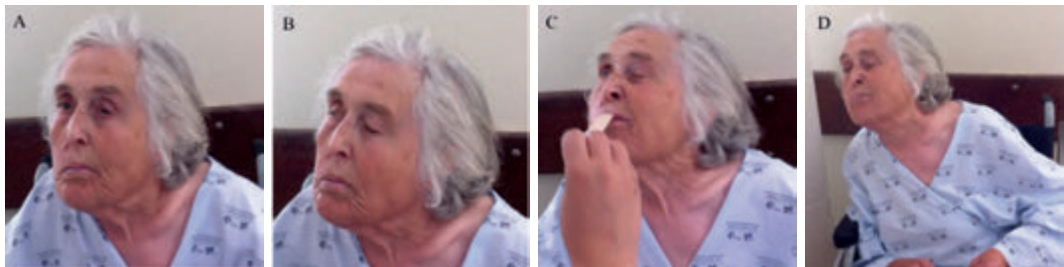


Figura 1. Primeiro dia de internamento: Incapacidade no encerramento completo do olho direito (A), hemiespasm facial esquerdo (A,B,C e D); retrocolis e laterocolis (C e D); sialorreia (C) e agravamento dos espasmos com o aproximar da espátula (D) A doente deu consentimento para publicação das imagens e do caso clínico.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Boletim Vacinação, Plano Nacional de Vacinação, número 5, Julho 2012, Direção-Geral da Saúde (DGS) - Direção de Serviços de Prevenção e Controlo da Doença (DSPCD)
- [2] Apte NM, Karnad DR. Short report: the spatula test: a simple bedside test to diagnose tetanus. *Am J Trop Med Hyg.* 1995 Oct;53
- [3] Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies, WHO (World Health Organization) Technical Note, January 2010
- [4] Wasay M, Khealani B, Talati N, Shamsi R, Syed N, Salahuddin N. Autonomic nervous system dysfunction predicts poor prognosis in patients with mild to moderate tetanus. *BMC Neurol.* 2005; 5: 2. "Tetanus- Centers for Disease Control and Prevention"; <http://www.cdc.gov/VACCINES/pubs/pink-book/downloads/tetanus.pdf>; <https://www.cdc.gov/tetanus/index.html> acedidos a 25/04/2016

### Agradecimentos

À equipa médica da Enfermaria de Neurologia Geral e da Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais que contribuíram para o diagnóstico e tratamento da doente.

À equipa de Infecçiology, em especial ao Dr. Tiago Marques, pela ajuda e dedicação na abordagem do caso.

# VOLVO DO CEGO: UMA CAUSA RARA DE OCLUSÃO INTESTINAL

## Cecal Volvulus: a Rare Cause of Intestinal Obstruction

---

André Gomes, Fátima Pires

Departamento de Meios Complementares  
de Diagnóstico Terapêutica / Serviço de Imagiologia Geral

### RESUMO

O volvo do cego é uma causa rara de oclusão intestinal e uma emergência abdominal. Neste caso, um doente de 77 anos recorre ao SU por alterações do estado de consciência referidas pelos familiares. A avaliação clínico-laboratorial revelou dor e distensão abdominal ao exame objetivo e um quadro de infecção urinária e sepsis, o que motivou a realização de exames de imagem. A radiografia e a tomografia computadorizada abdominal permitiram diagnosticar um volvo do cego, apesar da ausência do quadro clínico típico de oclusão intestinal, caracterizado por vômitos e paragem de emissão de gases e fezes. Os exames de imagem têm um papel fundamental na confirmação e diagnóstico da causa da oclusão, o que pode ser difícil em doentes idosos com obstipação crónica. É importante reconhecer as características imagiológicas do volvo do cego, dado que implica uma terapêutica cirúrgica, sendo particularmente relevante distingui-lo do volvo da sigmoideia.

### ABSTRACT

Cecal volvulus is a rare cause of bowel obstruction and it is an abdominal emergency. In this case, a 77-year-old patient is referred to our emergency department due to neurologic state changes. Clinical and laboratory results revealed abdominal distention and pain, urinary tract infection and sepsis, which prompted further radiology test. X rays and computed tomography showed a cecal volvulus, despite the absence of typical clinical findings such as vomiting and constipation. Imaging tests have a key role in confirming an intestinal occlusion and identifying its cause, which may be difficult in elderly patients with chronic constipation. It is important to recognize the imaging characteristics of cecal volvulus, which requires a surgical approach, and distinguish it from sigmoid volvulus.

## INTRODUÇÃO

---

A oclusão do cólon é uma emergência abdominal com elevada morbidade e mortalidade, se não for tratada com celeridade [1,2]. Corresponde a cerca de 20% das oclusões intestinais, tendo etiologias distintas daquelas que causam oclusão do delgado. Depois das neoplasias, os volvos são a segunda causa mais frequente de oclusão do cólon, correspondendo a cerca de 10 a 15% [3]. Dentro destas, o cego é responsável por aproximadamente um quarto dos casos, sendo uma causa rara de oclusão intestinal na população adulta (inferior a 1%).

O volvo do cego é caracterizado pela torção cecal, possibilitada pela não fixação do cólon direito à parede abdominal posterior [4]. Na maioria dos casos, ocorre torção no plano axial. Os restantes (cerca de 10%) devem-se a uma bácia anterior do cego. Embora sem rotação dos respetivos vasos, pode coexistir isquémia devido à distensão cecal [5]. Os fatores que predispõem ao aparecimento desta patologia incluem bridas pós cirúrgicas, malformações congénitas, doença de Hirschsprung e gravidez [6].

Os doentes com oclusão por volvo do cego apresentam um quadro clínico semelhante ao da oclusão do delgado com paragem de emissão de gases e fezes, vómitos, dor abdominal aguda e distensão abdominal [7], não existindo sintomas ou sinais específicos desta condição [8]. A presença de febre, sinais de irritação peritoneal ou hipotensão sugerem isquémia intestinal [9].

Os exames de imagem, nomeadamente a radiografia simples do abdómen e a tomografia computadorizada (TC), têm um papel essencial na avaliação dos doentes com suspeita de oclusão intestinal. A radiografia simples do abdómen continua a ser um exame de primeira linha, permitindo avaliar a dilatação de segmentos intestinais e distinguir, na maioria dos casos, as oclusões do delgado das do cólon. No entanto, a TC é o método de eleição para a avaliação de doentes com oclusão intestinal [7] pois permite não só confirmar o diagnóstico de oclusão do cólon mas também determinar a sua causa, avaliar possíveis complicações e excluir outras etiologias de abdómen agudo.

## CASO CLÍNICO

---

Doente de 77 anos, do sexo masculino, dependente nas atividades da vida diária, foi encaminhado para o serviço de urgência por alteração do estado de consciência, segundo informação dos familiares. O mesmo não forneceu história clínica e, aquando do exame objetivo, mostrou-se vigil, consciente, desorientado no espaço e no tempo, hipotérmico, com tensão arterial de 97/54 mmHg, taquicárdico (frequência cardíaca de 110 batimentos cardíacos por minuto) e polipneico (frequência respiratória de 35 ciclos por minuto), com saturação de O<sub>2</sub> de 92% com máscara (10L/min). De realçar a ausência de murmúrio vesicular no terço inferior do hemitórax esquerdo à auscultação cardiopulmonar, ausência de ruídos hidroaéreos abdominais, distensão, timpanismo e dor à palpação abdominal em todos os quadrantes, sobretudo à esquerda.

Como antecedentes, encontravam-se descritos obstipação crónica, siringomielia com parésia espástica dos membros inferiores, síndrome demencial e cirurgia por mielopatia espondilótica. Medicação habitual: flurbiprofeno 40 mg, haloperidol 2mg/ml, desloratadina 5mg, budesonida, paracetamol com codeína, glucosamina 1500 mg e omeprazol 20 mg. Da avaliação analítica, à entrada, salientamos ausência de leucocitose, aumento da proteína C reativa (2 mg/dL), da creatinina (1,6 mg/dL) traduzindo uma taxa de filtração de glomerular estimada em 41 mL/min, e da creatinina kinase (470 U/L), com ligeira hiponatremia (129

mmol/L), sem outras alterações no ionograma, bem como aumento da desidrogenase láctica (690 U/l). Na análise sumária da urina destacamos leucocitúria, eritrocitúria e nitritos positivos. A gasometria revelou acidose metabólica com lactacidemia (57 mg/dl). Iniciou antibioticoterapia empírica e administração de soros ev.

Devido a hipertransparência subdiafragmática esquerda na radiografia do tórax pósterio-anterior e a palpação abdominal dolorosa, foi pedida radiografia simples do abdômen (figura 1). Observou-se marcada distensão de segmento de cólon localizado em topografia mediana/paramediana esquerda, sem identificação do cego no quadrante abdominal inferior direito. O restante quadro cólico não é visível, à exceção do segmento distal da sigmoideia, com pequena quantidade de fezes na ampola retal.

Por suspeita de oclusão intestinal e investigação de ponto de partida de sépsis, em doente com infecção urinária, foi requisitada uma tomografia computadorizada abdômino-pélvica (figuras 2 a 5) que corroborou a hipótese de oclusão intestinal, com achados compatíveis com volvo do cego. Coexiste moderada quantidade de líquido intraperitoneal, sem evidência de pneumoperitônio. Não foi possível administrar contraste iodado por instabilidade hemodinâmica durante a realização do exame.

Neste contexto, o doente foi submetido a uma laparotomia com confirmação intra operatória do diagnóstico, tendo sido realizada uma hemicolectomia direita com encerramento do topo distal e ileostomia. O exame anatomo-patológico da peça cirúrgica, que incluiu 20 cm de ileon distal, revelou extensas lesões de tipo isquêmico com áreas de necrose transmural, envolvendo também a margem cirúrgica proximal. No pós-operatório o doente foi transferido para uma unidade de cuidados intensivos, tendo vindo a falecer por choque séptico no dia seguinte.

## DISCUSSÃO

Dado o envelhecimento da população, não é surpreendente o grande número de doentes idosos que recorrem ao serviço de urgência. Estes colocam importantes desafios diagnósticos quer pela coexistência de várias patologias quer pela limitação na obtenção de dados da anamnese e do exame objetivo. Justifica-se assim a absoluta necessidade de investigar adequadamente todas as hipóteses diagnósticas colocadas, devendo os exames complementares, incluindo os exames de imagem, serem orientados em função disso.

No caso descrito, os dados clínicos tipicamente presentes num quadro de oclusão intestinal não foram o motivo do



Fig. 1 - Imagem de radiografia simples do abdômen com o cego distendido, atingindo o hipocôndrio esquerdo. Quadro cólico praticamente colapsado. De notar pequeno pneumotórax iatrogênico à direita.

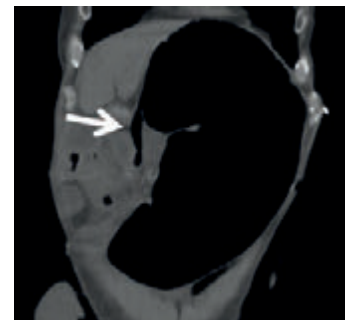


Fig. 2 - Imagem de reformatação coronal de TC sem contraste. Cego distendido (calibre superior a 13 cm), atingindo o hipocôndrio esquerdo. Visualiza-se, na sua dependência, o apêndice ileocecal com gás (seta).



Fig. 3 - Imagem de TC sem contraste no plano axial. Cego não visualizado na fossa ilíaca direita, ocupada por ansas de delgado ligeiramente distendidas. Cólon descendente colapsado (seta).

recurso ao serviço de urgência. Esta situação explica-se por uma provável instalação relativamente recente do volvo, aspeto concordante com a ausência de ansas de delgado distendidas na radiografia simples do abdómen e persistência de pequena quantidade de fezes na ampola retal. Adicionalmente, não foi possível definir se havia paragem de emissão de gases e fezes em doente desorientado, pouco colaborante e com antecedentes de obstipação crónica. A ausência de ruídos hidroaéreos é inesperada numa oclusão mecânica, como o volvo do cego, no qual seria expectável haver um aumento dos mesmos. Este dado poderá ser explicado por hipoperfusão das ansas intestinais em doente hipotenso no contexto de sépsis e com calcificações ateroscleróticas arteriais, nomeadamente da aorta abdominal. A adequada avaliação do lúmen arterial não foi possível dada a ausência de contraste endovenoso, contudo os dados da peça anatomo-patológica, que incluem uma extensão de ileon considerável, reforçam a hipótese de compromisso vascular. A infecção urinária, no contexto de infeções urinárias de repetição, poderá ter tido um papel no agravamento do estado geral e do quadro séptico. Por outro lado, era insuficiente para justificar os achados da palpação abdominal e a visualização de hipertransparência subdiafragmática esquerda na radiografia do tórax pósterio-anterior, motivando a investigação subsequente através de radiografia simples do abdómen e TC abdominal. É imprescindível ter atenção aos dados discordantes ou não suportados pelos diagnósticos previamente estabelecidos; só assim foi possível pesquisar outra patologia e chegar ao diagnóstico final no caso descrito.

Na radiografia simples do abdómen (figura 1), em doentes com volvo cecal, o cego encontra-se tipicamente em valorizável distensão (superior a 9cm), desviado para o quadrante superior esquerdo, linha média ou ocasionalmente para o quadrante inferior esquerdo. É essencial identificar a ausência de estrutura compatível com o cego na sua topografia habitual, no quadrante inferior direito. O cólon a jusante encontra-se habitualmente colapsado e é frequente coexistir distensão de ansas de delgado, dada a localização proximal do volvo [10]. Os achados imagiológicos da radiografia simples do abdómen permitem diagnosticar corretamente até 75% dos casos [7].

A familiaridade com os aspetos imagiológicos do volvo do cego possibilitam o seu correto diagnóstico, imprescindível para o tratamento atempado desta emergência abdominal. A distinção entre volvo da sigmoide e do cego é crucial, dado que só na primeira é considerada a hipótese de tratamento endoscópico [11].

O tratamento do volvo do cego é cirúrgico, sendo atualmente preferida a hemicolectomia direita, com morbidade e mortalidade equivalentes às da cecopexia [6] e sem risco de recorrência. A reversão simples da torção, cirúrgica ou endoscópica, tem um elevado grau de recorrência, com concomitante elevação do risco de perfuração. A cecostomia está associada a complicações como gangrena, necrose cecal e peritonite fecal, ponderada apenas em doentes sem condições clínicas para tolerar uma laparotomia e com cólon viável [9].

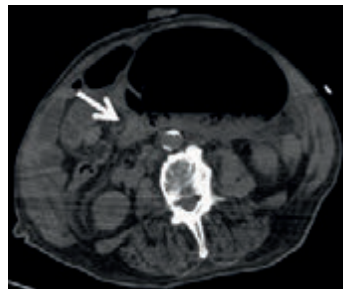


Fig. 4 - Imagem de TC sem contraste no plano axial. Cego distendido à esquerda da linha média. Sinal do bico de pássaro (seta). Pequena quantidade de líquido intraperitoneal.

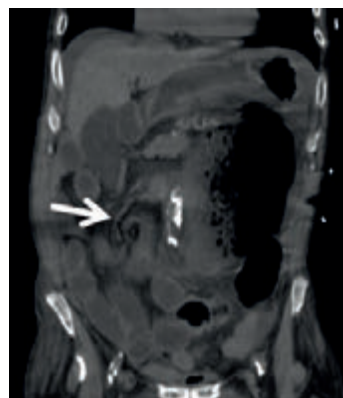


Fig. 5 - Imagem de reformatação coronal de TC sem contraste. Cego não visualizado na fossa ílica direita, parcialmente intersectado nos quadrantes esquerdos. Sinal do redemoinho (seta).

O clister opaco é uma técnica em desuso, sendo particularmente difícil obter uma adequada opacificação do cólon em doentes idosos, obesos, imóveis ou não colaborantes [7].

A alteração da topografia habitual e a distensão do cego são, também na TC, a base do diagnóstico do volvo cecal, podendo ser apreciadas mais facilmente em reformatações no plano coronal (figuras 2 e 5). É útil identificar estruturas adjacentes que acompanham o desvio cecal, como a última ansa ileal ou o apêndice ileocecal (figura 2). Este, quando preenchido por gás, confirma o diagnóstico [10].

Quando o calibre do cego ultrapassa os 9 cm existe risco de perfuração, devendo ser sempre pesquisado pneumoperitôneo. Podemos observar distensão de ansas de delgado e colapso do quadro cólico (figura 3) com maior acuidade do que na radiografia simples do abdômen.

Coexistem ainda outros sinais associados como o do bico de pássaro (bird's beak), formado pela convergência das extremidades distal e proximal da ansa de cego fechada (figura 4), ou o sinal do redemoinho (whirl), dado pela torção do mesentério e respetivos vasos (figura 5).

A hipótese de isquémia do cego deve ser colocada quando se observa espessamento parietal, diminuição do respetivo realce pelo contraste iodado, aeroportia e/ou pneumatose intestinal [7], coexistindo frequentemente líquido livre intra-abdominal e densificação do mesentério. A impossibilidade de administrar contraste iodado limitou a avaliação de possíveis sinais de isquémia; a presença de líquido livre intraperitoneal na TC (figura 5) é inespecífica.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Lopez-Kostner F, Hool GR, Lavery IC. Management and causes of acute large-bowel obstruction. *Surg Clin North Am* 1997; 77(6):1265-1290.
- [2] Sawai RS. Management of colonic obstruction: a review. *Clin Colon Rectal Surg* 2012; 25(4):200-2033. Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):470-4.
- [3] Taourel P, Kessler N, Lesnik A, Pujol J, Morcos L, Bruel JM. Helical CT of large bowel obstruction. *Abdom Imaging* 2003; 28(2):267-275.
- [4] Dunn K, Rothenberger D. Colon, Rectum, and Anus. In: Schwartz SI, Brunicaudi FC. *Schwartz's principles of surgery.* New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division, 2010; 1951-2042.
- [5] Pousada L. Cecal bascule: an overlooked diagnosis in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40:65.
- [6] Ruiz-Tovar J, Calero García P, Morales Castiñeiras V, Martínez Molina E. Caecal volvulus: presentation of 18 cases and review of literature. *Cir Esp.* 2009; 85(2):110-3.
- [7] Jaffe T, Thompson WM. Large-Bowel Obstruction in the Adult: Classic Radiographic and CT Findings, Etiology, and Mimics. *Radiology.* 2015; 275(3):651-63.
- [8] Consorti ET, Liu TH. Diagnosis and treatment of caecal volvulus. *Postgrad Med J.* 2005; 81:772-6.
- [9] Madiba TE, Thompson SR. The management of cecal volvulus. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45:64-7.
- [10] Gandrup P, Lund L, Balslev I. Surgical treatment of acute malignant large bowel obstruction. *Eur J Surg* 1992; 158(8):427-430.
- [11] Hiltunen KM, Syrja H, Matikainen M. Colonic volvulus. Diagnosis and results of treatment in 82 patients. *Eur J Surg.* 1992; 158:607-11.











CENTRO HOSPITALAR  
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE  
SANTAMARIA



Hospital  
PulidoValente

**jd**im JUNIOR DOCTORS  
INTERNATIONAL MEETING