VOLUME 16
01/RPDI
Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
Janeiro > Abril 2021
ISSN 0870-1571

Fasciite Necrotizante Rapidamente Progressiva causada por Photobacterium damselae: Um caso clínico

/16

/8 Hepatite E – A propósito de um caso autóctone

/22 *Capnocytophaga canimorsus*: Causa rara e fatal de choque séptico

/26 Colite por *Leishmania* – uma causa rara de diarreia no doente imunocomprometido

/31 Neurossífilis com apresentação meníngea aguda

/34 Histoplasmose do Sistema Nervoso Central em um doente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: Diagnóstico Diferencial em Áreas Endêmicas

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

READY TO GO!

Symtuza®
(darunavir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida) comprimidos
800mg/150mg/200mg/10mg

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9 | 2740 - 262 Porto Salvo | Portugal
Sociedade por quotas | Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras,
sob o n.º 10576 Capital Social 2.693.508.64 € | N.º Contribuinte 500 189 412
Material promocional revisto em março de 2021 | CP-216118

Janssen Infectious Diseases
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película. Cada comprimido revestido por película contém 800 mg de darunavir (na forma de etanolato), 150 mg de cobicistate, 200 mg de emtricitabina e 10 mg de tenofovir alafenamida (na forma de fumarato). **Indicações terapêuticas:** Symtuza é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos, com um peso corporal de, pelo menos 40 kg). Os testes genotípicos devem orientar a utilização de Symtuza. **Posologia e modo de administração:** A dose recomendada em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, pesando pelo menos 40 kg, é de um comprimido, tomado uma vez por dia, com alimentos. *Doentes sem terapêutica antirretroviral (TAR) prévia:* A dose recomendada é de um comprimido revestido por película de Symtuza, tomado uma vez por dia, com alimentos. *Doentes previamente submetidos a TAR:* Os doentes previamente expostos a medicamentos antirretrovirais que não tenham desenvolvido mutações associadas à resistência ao darunavir (DRV-MARs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e que apresentem valores plasmáticos de ARN do VIH-1 < 100.000 cópias/ml e número de células CD4+ ≥ 100 células x 10^6/l podem utilizar um comprimido revestido por película de Symtuza, tomado uma vez por dia, com alimentos. *Aconselhamento relativo à omissão de doses:* Se uma dose de Symtuza for omitida durante as 12 horas após a hora em que habitualmente é tomada, os doentes devem ser instruídos a tomar a dose prescrita de Symtuza, com alimentos, assim que for possível. Se tiver decorrido mais de 12 horas após a hora habitual da toma, a dose omitida não deve ser tomada e o doente deve retomar o esquema posológico habitual. Se o doente vomitar dentro de 1 hora após a toma do medicamento, deve ser tomada outra dose de Symtuza, juntamente com alimentos, o mais rapidamente possível. Se o doente vomitar mais de 1 hora após a toma do medicamento, o doente não necessita tomar outra dose de Symtuza até à próxima toma programada. Populações especiais: *Idosos:* A informação disponível nesta população é limitada e, portanto, Symtuza deve ser utilizado com precaução em doentes com idade superior a 65 anos. *Compromisso hepático:* Não é necessário ajuste da dose de Symtuza em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh), no entanto, Symtuza deve ser utilizado com precaução nestes doentes, uma vez que os componentes de Symtuza, darunavir e cobicistate, são metabolizados pelo sistema hepático. Symtuza não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), assim, Symtuza não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave. *Compromisso renal:* Não é necessário ajuste da dose de Symtuza em doentes com taxa de filtração glomerular estimada ($eTFG_{CG}$) ≥ 30 ml/min, de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault. Symtuza não deve ser iniciado em doentes com uma $eTFG_{CG}$ < 30 ml/min, uma vez que não existem dados disponíveis sobre a utilização de Symtuza nesta população. Symtuza deve ser descontinuado em doentes com uma $eTFG_{CG}$ que diminui para valores abaixo de 30 ml/min durante o tratamento. *População pediátrica:* A segurança e a eficácia de Symtuza em crianças com idade entre 3 e 11 anos, ou com peso corporal < 40 kg, ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Symtuza não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 3 anos, devido a questões de segurança. *Gravidez e pós-parto:* O tratamento com darunavir/cobicistate (dois dos componentes de Symtuza) durante a gravidez resulta numa baixa exposição a darunavir. Portanto, a terapêutica com Symtuza não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante o tratamento com Symtuza devem ser transferidas para um regime alternativo. **Modo de administração:** Symtuza deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos. O comprimido não deve ser esmagado. **Contraindicações:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes; Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); Administração concomitante com os seguintes medicamentos (potencial para perda do efeito terapêutico): carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, lopinavir/ritonavir, hipericão; Administração concomitante com os seguintes medicamentos (potencial para reações adversas graves e/ou que colocam a vida em risco): alfuzosina, amiodarona, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina, colquicina quando utilizado em doentes com compromisso hepático e/ou renal, rifampicina, derivados ergotamínicos (ex.: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), dapoxetina, domperidona, naloxegol, pimozida, quetiapina, sertindol, lurasidona, triazolam, midazolam administrado por via oral, sildenafil - quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, avanafil, sinvastatina, lovastatina, lomitapida, dabigatrano e ticagrelor. **Efeitos indesejáveis:** Muito frequentes: cefaleias, diarreia, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea macular, maculopapular, papular, eritematosa e prurítica, erupção cutânea generalizada e dermatite alérgica). Frequentes: anemia, hipersensibilidade (ao fármaco) diabetes *mellitus*, anorexia, hipercolesterolemia, lipoproteína de baixa densidade aumentada, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, sonhos anormais, tonturas, vómitos, náuseas, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia, flatulência, enzimas hepáticas aumentadas, prurido, urticária, artralgia, mialgia, astenia, fadiga, aumento da creatinina sanguínea. Pouco frequentes: síndrome inflamatória de reconstituição imunitária, hiperglicemia, pancreatite aguda, enzimas pancreáticas aumentadas, hepatite aguda, hepatite citolítica, angioedema, osteonecrose, ginecomastia. Raros: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, Síndrome de Stevens-Johnson. Desconhecido: necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada. **Notificação de acontecimentos adversos ou outras situações de segurança especiais:** farmacovigilancia_portugal@its.jnj.com ou 214368600. Notificação de reclamações de qualidade: qualidade_janssen@its.jnj.com ou 214368600. **Titular de Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. **Para mais informações deverá contactar o Representante do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:** Janssen-Cilag Farmacêutica Lda., Lagoas Park, Edifício 9, 2740-262 Porto Salvo. **Medicamento sujeito a receita médica restrita. Antes de prescrever consulte o RCM completo.** IECRCM de Symtuza, Versão 8, revisto em 07/2019.

IECRCM de Symtuza®, Versão 8, revisto em 07 de 2019. **Esta versão poderá estar desatualizada, antes de prescrever consulte o RCM completo.**

RPDI

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Volume 16, N.º 1, Janeiro > Abril de 2021 | Publicação Quadrimestral | 3.ª Série

Ficha Técnica

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

/ Diretor
Prof. Doutor Saraiva da Cunha

/ Paginação
Glauco Magalhães

/ Revisão
Dra. Margarida Baldaia

/ Impressão
Papelmunde

/ Depósito legal
246017/06

/ ISSN 0870-1571
/ ISSN 2183-671X (edição digital)

A revista Portuguesa de Doenças Infecciosas é uma revista médica quadrimestral (publicam-se os números de: janeiro/abril, maio/agosto e setembro/dezembro) excluída do registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12.º do DR n.º 8/99 de junho de 1999.

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

Indexada na Fonte Académica, uma base de dados da EBSCO.
Indexada no Índex das Revista Médicas Portuguesas.

Corpos Sociais da SPDIMC

/ Direção
Presidente - Prof. Dr. Fernando Maltez
Vice-Presidente - Dra. Margarida Pinto
Secretário - Dra. Maria José Manata
Tesoureiro - Dra. Cristina Toscano
Vogal - Dra. Patrícia Pacheco

/ Assembleia-Geral
Presidente - Prof.ª Dra. Maria Helena Ramos
Vice-Presidente - Prof.ª Dra. Maria Lurdes Santos
Secretária - Dra. Ana Cláudia Santos

/ Conselho Fiscal
Presidente - Prof. Dr. Saraiva da Cunha
Vice-Presidente - Dra. Graça Ribeiro
Vogal - Dra. Célia Oliveira

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

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

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

/ Editor
Dr. Joaquim Oliveira
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

/ Conselho Científico
Prof.ª Doutora Ana Horta
Faculdade de Medicina da Universidade do Minho; Centro Hospitalar do Porto

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

Prof. Doutora Cândida Abreu
Faculdade de Medicina da Universidade de Porto; Centro Hospitalar de S. João

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

Prof. Doutor Fernando Maltez
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

Prof. Doutor Francisco Antunes
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Prof. Catedrático Jubilado

Dr. Germano do Carmo
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

Dra. Graça Ribeiro
Assistente Hospitalar Graduado Sénior (aposentado)

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

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

Dra. Maria José Manata
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

Doutor Nuno Marques
Hospital Garcia de Orta

Dra. Patrícia Pacheco
Hospital Fernando da Fonseca

Dra. Rosário Serrão
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar de S. João

Prof. Doutor Rui Sarmento e Castro
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; Centro Hospitalar do Porto

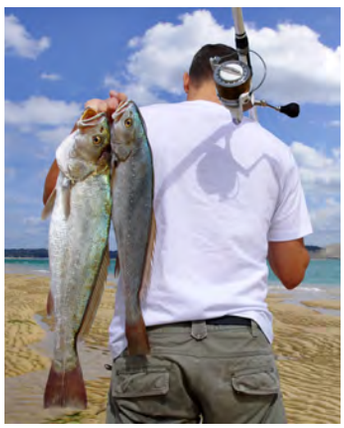
Prof.ª Doutora Teresa Marques
Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa; Aposentada

/ Comissão de Honra Nacional
Dr. Abílio Morgado (Lisboa)
Dr. Alves Pereira (Porto)
Dr. A. Rocha Marques (Porto)
Dr. António Vieira (Coimbra)
Dr. António Malhado (Lisboa)
Prof. Doutor António Meliço-Silvestre (Coimbra)
Prof. Doutor Armando Porto (Coimbra)
Dr. Carlos Araújo (Lisboa)
Prof. Doutor David Morais (Évora)
Dr. Jorge Nóbrega Araújo (Funchal)
Dr. José Neves (Lisboa)
Dr. José Poças (Setúbal)
Prof. Doutor Melo Cristino (Lisboa)
Prof. Doutor Mota Miranda (Porto)
Dr. Nogueira de Lemos (Coimbra)
Dr. Rui Proença (Lisboa)

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

01/RPDI

Janeiro > Abril 2021 / Vol. 16 > N.º 1



Pescador com dois grandes peixes de água salgada em uma praia paradisíaca Sablin, iStock (ID da foto de stock:177432073).

EDITORIAL / *EDITORIAL*

5 Posição pública
/ Álvaro Ayres Pereira / António Sarmento / António Vieira / Fernando Maltez / Kamal Mansinho / Rui Sarmento e Castro / Saraiva da Cunha

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

8 Hepatite E – A propósito de um caso autóctone
/ P. Paiva / R. Reigota / L. Cardoso / C. Valente / A. Figueiredo / A. Carvalho

16 Fasciite Necrotizante Rapidamente Progressiva causada por *Photobacterium damselae*: Um caso clínico
/ Sofia Branco Ribeiro / Luís Bento

22 *Capnocytophaga canimorsus*: Causa rara e fatal de choque séptico
/ J. Sevilha / M. Oliveira / M. Calle / M. Viana

26 Colite por *Leishmania* – uma causa rara de diarreia no doente imunocomprometido
/ F. Ferreira / A. Pona / J. Gramaça

31 Neurossífilis com apresentação meníngea aguda
/ Filipa Nunes / Marina Vitorino / Beatriz Porteiro / Mariana Costa / Alexys Reis Borges / João Machado

34 Histoplasmose do Sistema Nervoso Central em um doente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: Diagnóstico Diferencial em Áreas Endêmicas
/ João Coutinho / Ana Tomé / André Mendonça / Ailton José Soares / Lísia Tomich

38 Agenda / *Notebook*

39 *Checklist*

EDITORIAL / *EDITORIAL*

Posição pública

/ Álvaro Ayres Pereira
Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte

/ António Sarmento
Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar Universitário de S. João

/ António Vieira
Presidente do Colégio da Especialidade de Doenças Infeciosas da Ordem dos Médicos

/ Fernando Maltez
Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

/ Kamal Mansinho
Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Ocidental

/ Rui Sarmento e Castro
Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar Universitário do Porto

/ Saraiva da Cunha
Diretor do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Nota Prévia: A posição pública assumida pelo colégio de doenças infeciosas da Ordem dos Médicos e pelos diretores dos serviços de doenças infeciosas dos maiores hospitais portugueses é um documento que foi elaborado no final de janeiro de 2021 e tornado público em 12 de fevereiro, em plena terceira vaga da pandemia. Apesar de datado, contém mensagens e alertas que continuam pertinentes, e algumas ainda atuais, e por isso entendemos que se justifica a sua divulgação neste órgão dos infeciologistas portugueses.

COVID-19 – Posição pública conjunta dos Diretores dos Serviços de Doenças Infeciosas dos maiores hospitais portugueses e do Colégio da Especialidade de Doenças Infeciosas da Ordem dos Médicos

Vivemos no primeiro mês de 2021 as angustiantes consequências do descontrolo da transmissão na comunidade da pandemia Covid-19. Neste momento, entendemos ser útil uma tomada de posição pública e afirmativa da Infeciologia.

Lembramos que há cerca de dez meses, desde o princípio da pandemia, os Serviços de Doenças Infeciosas, de primeira referência, tiveram – como lhes competia – a visibilidade da competência. Aos pregadores do apocalipse, contrapuseram a segurança de um trabalho continuado, com resultados. Fizeram saúde.

Seguramente, muitos outros Serviços de Doenças Infeciosas, em segundas linhas igualmente eficientes, mas silenciosas, desempenharam e vão continuar, com dignidade, a exercer as suas funções.

Há que apoiar e defender, mas também incentivar profissionais exaustos a quem se pede sempre mais um pouco do seu esforço. É determinante continuar a fazer o caminho – ainda longo – da fase de mitigação até à eliminação que já pensamos ver ao longe, ideia bem sintetizada por Margaritis Schinas: "o fim da pandemia está à vista, mas ainda não ao nosso alcance".

Deixamos claro, sublinhando, o objetivo único desta tomada de posição: a melhor saúde para os portugueses. Posição conjunta que pretende ser um apelo e um alerta.

Uma posição comum, refletida e assumidamente construtiva de todos os Diretores de Serviço de Doenças Infeciosas em Hospitais de elevada diferenciação – de acordo com a Rede de Referenciação Hospitalar de Infeciologia, concertada com o Colégio da Especialidade da Ordem dos Médicos. Porque as opiniões informadas contam.

Neste contexto, os signatários deste documento:

1. Reconhecem a gravidade da situação sanitária que se vive neste momento em Portugal, provocada pela pandemia de SARS-Cov-2 e que está a colocar uma colossal pressão sobre os Serviços de Saúde;
2. Solidarizam-se com todos os profissionais de saúde que, com abnegação e sentido de responsabilidade, têm superado os limites da resistência humana para cuidarem dos doentes, COVID-19 e todos os outros;
3. Constatam a escassez de recursos humanos disponíveis, por isso apelam ao Governo e, particularmente, ao Ministério da Saúde, para reforçar o Serviço Nacional de Saúde em meios materiais e humanos que permitam responder ao imenso desafio;
4. Lançam um repto a todos os médicos, das diferentes especialidades, para que, à semelhança do que sucedeu na primeira vaga, não abandonem os colegas que estão na primeira linha de combate à COVID-19;
5. Expressam a sua preocupação com o profundo impacto da pandemia na formação médica pré e pós-graduada;
6. Lançam um repto a toda a população para que siga, escrupulosamente, todas as medidas de prevenção preconizadas pela Direção Geral da Saúde;
7. Apoiam todas as medidas de confinamento que maximizem o efeito protetor conferido pelo distanciamento social, mesmo as que têm maior impacto na economia, pois o tempo atual é o da saúde que, se for bem-sucedido, poderá contribuir para a desejada recuperação económica;
8. Aconselham uma modificação profunda do modelo atual de comunicação em saúde adotado pelos principais responsáveis, que esgotou totalmente as suas potencialidades e já não consegue mobilizar os portugueses;
9. Sugerem ao Governo, e particularmente ao Ministério da Saúde, que se inicie desde já a preparação de um plano que permita evitar sucessivas ondas epidémicas, adotando medidas mais robustas de contenção dos futuros focos emergentes;
10. Aplaudem o início da campanha de vacinação contra SARS-Cov-2, embora as prioridades que foram definidas devam ser reavaliadas e eventualmente alteradas de acordo com as circunstâncias de cada momento, nomeadamente epidemiológicas, e de disponibilidade de vacinas;
11. Deixam, finalmente, uma mensagem de esperança a toda a população, com a certeza de que esta, como anteriores pandemias, também será debelada.

ViiV Healthcare

OLÁ VIH/SIDA

ATENÇÃO. NÓS NÃO VAMOS DESISTIR. POR MAIS QUE NOS DESAFIES, VOLTAREMOS MAIS FORTES. MAIS DETERMINADOS EM TRAZER AVANÇOS NA CIÊNCIA E PARCERIAS PARA LUTAR CONTRA TI E CONTRA O QUE TU REPRESENTAS, E, UM DIA, VAMOS ERRADICAR-TE DE VEZ.

ATÉ ESSE DIA,
SOMOS VIIV HEALTHCARE

ESTAMOS AQUI ATÉ TU NÃO ESTARES.

©2021 empresas do grupo ViiV Healthcare ou sob licença.
VIIVHIV Healthcare, Unipessoal Lda., R. Dr. António Loureiro Borges, nº 3.
Arquiparque-Miraflores, 1499-013 Algés, Portugal
NIPC-509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01
Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare – +351 210940801

PM-PT-HVU-ADVT-210001 | fevereiro 2021

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Hepatite E – A propósito de um caso autóctone

Hepatitis E – Autochthonous case

/ **P. Paiva**[1,4,5] / **R. Reigota**[2] / **L. Cardoso**[2] / **C. Valente**[3] / **A. Figueiredo**[2] / **A. Carvalho**[2,6]

[1] Unidade de Farmacologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

[2] Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

[3] Serviço de Infeciologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

[4] Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

[5] Centro Académico Clínico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

[6] Clínica Universitária de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Correspondência:
Dra. Patrícia Paiva
Unidade de Farmacologia Clínica,
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Praceta, R. Prof. Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal.
Tel.: +351 239 400 400;
Email: patriciadpp@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
20/07/2020

Artigo aceite para publicação em
22/10/2020

/ Resumo

A hepatite E é a causa mais importante de hepatite aguda em muitos países endémicos de África e Ásia. É geralmente uma doença autolimitada, subclínica, ocorrendo raramente casos fulminantes. Afeta todas as regiões do mundo, mas com maior prevalência as regiões com más condições de saneamento, como são os casos de Ásia, África e América Central. Tem-se assistido a um aumento do número de casos em não viajantes, que se atribui a uma transmissão zoonótica. Na Europa existe uma prevalência crescente de indivíduos expostos ao vírus da hepatite E, e em Portugal o primeiro caso autóctone foi reportado em 2012. Descreve-se um caso clínico confirmado de hepatite E aguda, num indivíduo de 79 anos, com identificação do genótipo 3.

Palavras-chave: Hepatite E, Genótipo 3, Caso Autóctone

/ Abstract

Hepatitis E is the most important cause of acute hepatitis in many endemic countries in Africa and Asia. It is usually a self-limited, subclinical disease, with rare fulminant cases. It affects all regions of the world, but with greater prevalence in regions with poor sanitation conditions, such as Asia, Africa and Central America. There has been an increase in the number of cases in non-travelers, attributable to a zoonotic transmission. In Europe there is an increasing prevalence of individuals exposed to the hepatitis E virus and in Portugal the first autochthonous case was reported in 2012. A confirmed clinical case of acute hepatitis E, in a patient with 79-year-old, with genotype 3 identification is described.

Keywords: *Hepatitis E, Genotype 3, Autochthonous Case*

/ Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, estima-se que a cada ano haja cerca de 20 milhões de novos casos e 70 mil mortes causados pelo vírus da hepatite E (VHE),[1-3] continuando esta infeção a ser mal caracterizada, clinicamente despercebida e muitas vezes esquecida. Apesar de a maioria dos casos ocorrer em países de baixo rendimento, o VHE tem sido responsável por casos de hepatite aguda em países de alto rendimento, quer em viajantes para áreas endémicas, quer em casos autóctones, após contacto com porcos, animais que constituem o principal reservatório do vírus.[4-6] A prevalência em indivíduos que lidam com porcos foi reportada como sendo significativamente superior à da população em geral (11-55%).[7]

Em países de alto rendimento, a variabilidade genotípica e o hospedeiro diferem no que diz respeito à relevância clínica. A nível nacional, a infeção traduz-se por casos esporádicos, causados sobretudo pelo genótipo 3, e apresenta sintomatologia muito semelhante à das outras hepatites agudas.

A hepatite E é uma doença causada por um vírus de RNA de cadeia simples do género *Hepevirus* e da família *Hepeviridae*, classificação que foi recentemente atualizada, como pertencendo à família dos *Orthohepevirus A*. Esta inclui sete genótipos:[8] os genótipos 1 e 2 apenas infetam humanos, essencialmente em áreas endémicas, como Ásia, África e México;[9] os genótipos 3 e 4 incluem estirpes isoladas em humanos, porcos, coelhos e veados.[4] As estirpes isoladas nos javalis classificam-se como genótipos 5 e 6, e o genótipo 7 foi recentemente isolado em camelos, com transmissão a um homem transplantado de órgão sólido.[10]

O genótipo 3 é o responsável pela maioria dos casos autóctones de hepatite E na Europa,[6] enquanto o genótipo 4 é encontrado sobretudo na Ásia, raramente causando casos de hepatite aguda no homem.[11]

O VHE pode transmitir-se das seguintes formas: transmissão fecal-oral, através de alimentos crus ou mal cozinhados,[12-15] transmissão vertical ou transmissão por via do sangue.[16] A via fecal-oral ocorre sobretudo através da ingestão de água contaminada, é a forma mais comum de transmissão em todo o mundo e é a responsável pelos surtos;[17] o consumo de carne crua ou mal cozinhada e de produtos derivados de animais infetados, tais como o porco ou o javali ou até mesmo o marisco, têm sido as formas responsáveis pelos casos descritos em países de elevado rendimento.[6,11,17,18] Também foram reportados casos adquiridos através do consumo de vegetais verdes ou frutos vermelhos.[19,29] No caso da grávida, a transmissão é transplacentar, resultando num elevado número de abortos e nados mortos e também de casos de necrose hepática e morte nos recém-nascidos.[21,22] Apesar da identificação do VHE no leite, a transmissão através do leite materno é pouco provável.[23] A transmissão através de transfusão sanguínea tem sido descrita em vários países, estimando-se que 42% das pessoas transfundidas com sangue com ARN-VHE positivo venham a tornar-se virémicas ou a desenvolver anticorpos.[24] Em caso de transfusão num indivíduo imunodeprimido, o período de viremia é mais prolongado, havendo um potencial risco de evolução para cronicidade.

A apresentação clínica desta infeção varia entre países endémicos e não endémicos. Em áreas endémicas, a hepatite E manifesta-se como epidemia e como casos esporádicos; nos países de elevado rendimento, os casos descritos são, em geral, autóctones;[11] são exemplos os que ocorrem em dadores de sangue, com taxas de 20,6% na Dinamarca, de 26,7% na Holanda ou 52% em França, e representando 20,6%, 26,7% e 34,8% das hepatites agudas em Itália, República Checa ou Turquia, respetivamente.[25]

Em regiões endémicas a hepatite E é mais frequente em adultos jovens, entre os 15 e os 40 anos, enquanto na Europa os casos sintomáticos descritos ocorreram sobretudo em idades compreendidas entre os 40 e os 50 anos e mais de 60 anos, com um *ratio* H/M de 3.5/1.[26,27]

Sugere-se que o genótipo implicado tem um papel decisivo na forma de apresentação da doença. A maioria dos casos (>90%) é assintomática, ocorrendo uma rápida evolução da infeção com eliminação espontânea do vírus; por vezes, estes casos subclínicos passam despercebidos ou são mal interpretados, ou até mesmo confundidos com *DILI* (doença hepática induzida por fármacos).[28] Nos casos sintomáticos, o quadro não se distingue de uma hepatite aguda viral. O período de incubação pode variar entre 2 e 10 semanas, ocorrendo na maioria dos casos às 4-5 semanas após a exposição.[26,29] Os sintomas iniciais são inespecíficos e incluem mialgias, artralgias, astenia, dor abdominal e vómitos. Alguns doentes podem ter icterícia, prurido, acolia e colúria.[30] Uma pequena proporção de doentes infetados por genótipo 1 tem uma doença mais severa, podendo ocorrer hepatite fulminante; são exemplos os casos que ocorrem em mulheres grávidas, no 3.º trimestre de gestação, com uma mortalidade que pode atingir os 10 a 20%,[18,19,31] significativamente superior à que ocorre na população em geral (0,5-4%). Esta complicação em grávidas parece estar limitada aos genótipos 1 e 2 e pode estar relacionada com a maior virulência destes genótipos, bem como com as alterações hormonais e imunológicas que ocorrem durante este período de vida da mulher.[32] Nestes casos, foi descrita uma expressão diminuída do recetor da progesterona e uma pobre resposta das células T específicas contra o VHE.[32,33]

Também há relatos de exacerbação da hepatite B crónica na presença de infeção por VHE,[34,35] inclusive com casos fatais descritos em Itália e França.[36,37]

Apesar de a hepatite E se manifestar em geral como uma hepatite aguda e autolimitada, a evolução para cronicidade pode ocorrer, especificamente quando o genótipo 3 está envolvido[11,17,18,31] e mais raramente no caso do genótipo 4.[38] Os casos de hepatite crónica, habitualmente assintomáticos, ocorrem em indivíduos imunodeprimidos, tais como

transplantados de órgãos sólidos, portadores de doenças hematológicas ou infetados por VIH.[39-44] À semelhança do que ocorre na gravidez, a escassez de células T, essenciais no processo de eliminação do VHE, parecem contribuir para esse facto.[45] Na infeção por VIH as prevalências na Europa variam de 2,6% a 10,4%,[46] parecendo ser superiores à população em geral; em Portugal, dados de prevalência apontam para taxas de 18,1%[47] e 25,1%.[48]

As manifestações extra-hepáticas podem afetar vários órgãos: manifestações neurológicas, tais como Síndroma de Guillan-Barré, neurite braquial ou paralisia de Bell, manifestações renais, hematológicas, entre outras.[49]

A viremia no sangue é transitória (<3 meses) durante a fase aguda da infeção. O vírus é libertado nas fezes durante um período mais prolongado, permitindo a sua deteção por ARN; no entanto esta técnica não constitui uma prática comum. Muitas vezes o diagnóstico assenta na pesquisa de marcadores serológicos, mais concretamente na análise das imunoglobulinas das classes G e M; em geral é possível a deteção da IgM quatro semanas após a infeção, no decurso da sintomatologia, seguida do aparecimento da IgG específica uma a duas semanas após.[26,50] Salienta-se que, em imunodeprimidos, foi demonstrada a presença de viremia detetável sem evidência de IgM positiva, o que sugere a necessidade de uma técnica de biologia molecular para confirmação diagnóstica.

A maioria dos doentes com hepatite E aguda não necessita de tratamento, uma vez que o quadro costuma reverter espontaneamente, sendo apenas necessário instituir terapêutica para controlo sintomático. Os indivíduos imunocompetentes geralmente eliminam o VHE nos primeiros 1-3 meses após a infeção.[51] A doença é particularmente grave nas mulheres grávidas, indivíduos com doença hepática pré-existente e indivíduos imunodeprimidos (infetados por VIH, transplantados ou portadores de doenças hematológicas), podendo estes necessitar mesmo de terapêutica.[52] No entanto infeções crónicas por HEV também podem ocorrer em pacientes imunocomprometidos.[53] A primeira estratégia a adotar em contexto de imunossupressão é a redução do tratamento imunossupressor,[54,55] verificando-se em transplantados que esta atitude origina uma taxa de eliminação viral de cerca de 30% dos casos.[56-58] Quando esta estratégia não é possível, porque o doente não tolera ou não se obteve o efeito desejado, a terapêutica antiviral deve ser iniciada. Um esquema de 3 meses com ribavirina é o mais consensual.[59] Quando ocorre recidiva, esta é habitualmente precoce e neste caso um novo tratamento de 6 meses com ribavirina deve ser proposto.[60] Se mesmo assim persistir a viremia, pode instituir-se o interferon peguilhado (tem de ser usado criteriosamente, uma vez que em doentes sob imunossupressores este pode desencadear rejeição aguda) e, em caso de falha total da terapêutica, terá de ser considerada a hipótese de transplante.[51,57-60]

/ Descrição do caso clínico

Em março de 2019, um doente do sexo masculino de 79 anos recorreu ao serviço de urgência com queixas de astenia, anorexia, náuseas e tonturas com cerca de 8 dias de evolução. Não havia noção de febre, início de medicação de novo, viagens recentes, contacto com pessoas vindas do estrangeiro ou contactos com animais. Referia consumo excessivo de carne de porco e enchidos e consumo excessivo de álcool (cerca de 50 a 60 g álcool por dia). À admissão, apresentava dor à palpação profunda no hipocôndrio direito, não se objetivando colúria, acolia, icterícia ou febre.

Analiticamente apresentava hemograma com valores dentro do limite da normalidade. A bioquímica apresentava hiperbilirrubinemia (2.8 mg/dl) à custa da bilirrubina direta; gama-glutamiltransferase (GGT) de 489 U/L; transaminase oxalacética (AST) de 802 U/L; transaminase glutâmico-pirúvica (ALT) de 883 U/L; desidrogenase láctica (LDH) de 260 U/L e fosfatase alcalina (FA) de 257 U/L. A ecografia abdominal superior mostrou hepatomegalia de estrutura difusamente heterogénea. Como o doente não apresentava contexto epidemiológico de relevo, o diagnóstico diferencial assentou na lesão hepática induzida pelo álcool, na hepatite autoimune e na hepatite B, C e E aguda. Durante a avaliação e seguimento do doente não foram questionadas etiologias infeciosas crónicas, uma vez que o doente era imunocompetente. Assim, numa amostra colhida 3 dias após a admissão, a serologia para VHE evidenciou uma IgG de 17.60 U/ml e IgM positivo alto, sugestivo de infeção recente por VHE. Mais tarde este diagnóstico foi confirmado através de ARN-VHE, com a presença de 38400 cópias/ml (PCR-RT) e identificação do genótipo 3.

O doente apresentou melhoria clínica e perfil citolítico-colestático decrescente e indolente, tendo apenas sido instituída terapêutica sintomática. Teve alta ao nono dia de internamento, sem necessidade de intervenção terapêutica com antivírico.

No *follow-up* após 1 mês do internamento, realizou novo controlo analítico que mostrou AST de 83 U/L e ALT de 98 U/L. Nesta consulta, realizou colangio-ressonância que revelou hepatopatia crónica, e após 3 meses e meio fez novo controlo virológico que revelou ARN-VHE indetetável.

/ Discussão

Na Europa a prevalência de hepatite E varia entre 0,6% e 52,5%;[61] em Portugal os primeiros estudos epidemiológicos (1996) revelaram uma seroprevalência de 2,5% dos dadores, utilizando uma técnica de EIA, confirmada por Western Blot[62], e em dadores e doentes com patologia hepática crónica verificaram-se valores de 4% e 6,8%, respetivamente, utilizando uma técnica de ELISA.[63] Mais tarde (2009), uma revisão apontava para uma prevalência de 4,2%[64] e mais recentemente numa publicação de Nascimento M, em 2017, mostrou uma prevalência de IgG de 16,3%, aumentando com a idade (0,6% entre 0-9 anos, até 30,1% em mais de 70 anos), com predomínio em áreas rurais.[65]

Entre nós o 1.º caso descrito em 2010, foi o de um homem de 65 anos, que se apresentou com um quadro de hepatite aguda febril, icterícia e dor abdominal.[66] Posteriormente foram descritos outros casos, nomeadamente, um em contexto de Síndroma de Guillan-Barré e com identificação do genótipo 3a,[67] um outro num homem transplantado renal, com identificação do genótipo 3c[68], e mais recentemente numa mulher de 40 anos, com patologia autoimune, que se apresentou com hepatite aguda severa e na qual se identificou um genótipo 3a.[69]

A epidemiologia e as manifestações clínicas são fundamentais para a identificação e o reconhecimento da hepatite E aguda. Os principais sinais e sintomas numa fase inicial são febre, anorexia, náuseas e vómitos, podendo ainda ocorrer dor abdominal, prurido, erupção cutânea ou artralgias; mais raramente podem estar presentes icterícia, colúria e acolia, ou dor abdominal. A hepatomegalia pode ser o único sinal ecográfico. O caso descrito apresentava alguma escassez de sintomatologia. A ausência de febre e o consumo excessivo de álcool poderiam ter sido fatores confundidores quanto ao diagnóstico diferencial tal como descrito na literatura, e o diagnóstico de hepatite E passar despercebido. Face à baixa prevalência desta infeção, há que considerar a hepatite alcoólica aguda como diagnóstico diferencial.[60] Também o inquérito epidemiológico é uma arma muito importante na suspeita clínica, como foi o caso deste doente, que fazia referência a consumo excessivo de enchidos. A contaminação de águas residuais com fezes pode tornar-se um problema acrescido de saúde pública.[70] A hepatite E aguda não ocorre só em viajantes; cada vez mais casos autóctones são descritos, sendo o sexo masculino e faixas etárias mais avançadas de vida, os mais atingidos. Neste caso a precocidade da realização da serologia permitiu a identificação de IgM; no entanto, só a realização do ARN-VHE confirmou o diagnóstico e permitiu a identificação do genótipo, descrito na literatura como o mais comum neste padrão epidemiológico.

/ Conclusões

O tratamento da hepatite E assenta essencialmente no tratamento sintomático, sobretudo em indivíduos imunocompetentes, como é o caso descrito, em que a resolução clínica e a melhoria dos parâmetros laboratoriais evidenciavam um bom desfecho.

O largo espectro de apresentação clínica da hepatite E torna a abordagem desta infeção um desafio na prática clínica diária, e o número crescente de casos descritos sugere que a hepatite E faça parte do diagnóstico diferencial de quadros de hepatite, síndromas febris, manifestações neurológicas, entre outros, tornando fulcral a pesquisa deste vírus.

/ Referencias

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380(9859):2095-2128.

2. World Health Organization Hepatitis E: fact sheet. (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/.Uptated July). Accessed July17, 2017.

3. Sayed I, Vercouter AS, Abdelwahab S, Vercauteren K, Meuleman P. Is Hepatitis E Virus an Emerging Problem in Industrialized Countries? Hepatology 2015;62(6):1883-1892.

4. Doceul V, Bagdassarian E, Demange A, Pavio N. Zoonotic hepatites E virus: classification, animal reservoirs and transmission routes. Viruses 2016;8:270.

5. Mesquita J, Myrmel M, Stene-Johanseb K, Nascimento M. A public health initiative on hepatitis E virus epidemiology, safety and control in Portugal – study protocol. BMC Infections Diseases 2016;16:17.

6. Sayed I, Vercouter AS, Abdelwahab S, Vercauteren K, Meuleman P. Is Hepatitis E virus an emerging problem in industrialized countries? Fut Virol 2015;10:663-778.

7. Marinho RT. A Hepatite E existe em Portugal? Claro que sim. J Port Gastrenterol 2009;16(5):185-186.

8. Smith DB, Simmonds P, Jameel S, Emerson SU, Hrrison TJ, Meng XJ, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. J Gen Virol 2014;95:2223-2232.

9. Holla RP, Ahmad I, Ahmad Z, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. Semin Liver Dis 2013;33:3-14.

10. Lee GH, Tan BH, Teo E, Lim SG, Dan YY, Wee A, et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. Gastroenterology 2016;150(2):355-7.

11. Lu L, Li CH, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. Rev Med Virol 2006;16:5-36.

12. Nijskens C, Pas S, Eijk A, Man R. Hepatitis E in Europe: diagnosis and treatment. EMJ Gastroenterol 2015;4(1):121-127.

13. Sayed I, Vercauteren K, Abdelwahab S, Meuleman P. The emergence of hepatitis E virus in Europe. Future Virol 2015;10(6).

14. Lapinski T, Jaroszewicz. Hepatitis E virus infection – a new threat for Europe. Przegl Epidemiol 2016;70:11-14.

15. Aspinall E, Couturier E, Faber M, Said B, Ijaz S, Tvoschi L, et al. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descript epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. Euro Surveill 2017;22(26):30561.

16. Krain LJ, Arwell JE, Nelson KE, Labrique AB. Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. Am J Trop Med Hyg 2014;90:365-370.

17. Yugo DM, Meng XJ. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. Int J Environ Res Public Health 2013;10:4507-4533.

18. Meng XJ. Zoonotic and foodborne transmission oh hepatitis E virus. Semin Liver Dis 2013;33:41-49.

19. Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, Bouwknegt M, Rutjes S, Willems K, et al. Harmonised investigation of the occurrence of human enteric viruses in the leafy green vegetable supply chain in three European countries. Food Environ Virol 2012; 4:179-191.

20. Brassard J, Gagne MJ, Genereux M, Cote C. Detection of human food-borne and zoonotic viruses on irrigated, field-grown strawberries. Appl Environ Microbiol 2012:3763-3766.

21. Verghese VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. Clin Infect Dis 2014;59(5):689-697.

22. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. Ann Intern Med 2007; 147(1):28-33.

23. Rivero-Juarez A, Frias M, Rodriguez-Cano D, Cuenca-Lopez F, Rivero A. Isolation of hepatitis E virus from breast milk during acute infection. Clin Infect Dis 2016;62(11):1464.

24. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. Lancet 2014;384:1766-1773.

25. Lapa D, Capobianchi MR, Gabuglia AR. Epidemiology of Hepatitis E in European countries. Int Mol Sci 2015;16:25711-25743.

26. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia AS, IJaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. Lancet 2012;379(9835):2477-2488.

27. Dalton HR, Seghatchian J. Hepatitis E virus: emerging from the shadows in developed countries. Transfus Apher Sci 2016;55(3):271-274.

28. Davern T, Chalasani N, Fontana R, Hayashi P, Protiva P, Kleiner D, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. Gastroenterology 2011;141(5):1665-1672.

29. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. J Gastroenterol Hepatol 2009;24(9):1484-1493.

30. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. Gastroenterology 2012;142:1388-1397.

31. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010;376:895-902.

32. Navaneethan U, Al Moahajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. Liver Int 2008;28:1190-1199.

33. Bose PD, Das BC, Kumar A, Gondal R, Kumar D, Kar P. High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway: association with hepatitis E-related poor pregnancy outcome. J Hepatol 2011:54:1107-1113.

34. Cheng SH, Mai L, Zhu FQ, Pan XF, Sun HX, Cao H, et al. Influence of chronic HBV infection on superimposed acute hepatitis E. World J Gastroenterol 2013;19:5904-5909.

35. Kumar M, Sharma BC, Sarin SK. Hepatitis E virus as an etiology of acute exacerbation of previously unrecognized asymptomatic patients with hepatitis B virus-related chronic liver disease. J Gastroenterl Hepatol 2008; 23:883-887.

36. Aherfi S, Borentain P, Raissouni F, Le Goffic A, Guisset M, Renou C, et al. Liver transplantation for acute liver failure related to autochthonous genotype 3 hepatitis E virus infection. Clin Hepatol Gastroenterol 2014;38:24-31.

37. Festa S, Garbuglia AR, Baccini F, Panzuto F, Capobianchi MR, Santino I, et al. Acute fulminant hepatitis E virus genotype 3e infection: description of the first case in Europe. Scand J Infect Dis 2014;46:727-731.

38. Perumpail R, Ahmed A, Higgins J, So S, Cochran J, Drobeniuc J, et al. Fatal accelerated cirrhosis after imported HEV genotype 4 infection. Emerg Infect Dis 2015;21(9):1679-1681.

39. Haagsma EB, Van Den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. Liver Transpl 2008;14:547-553

40. Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, Witteck A, Darling KE, Kovari H, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. Emerg Infect Dis 2011;17:1074-1078.

41. KamarN, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med 2008;358:811-817.

42. Renou C, Lafeuillade A, Cadranel JF, Pavio N, Parente A, Allegre T, et al. Hepatitis E virus in HIV-infected patients. AIDS 2010;24:1493-1499.

43. Pfefferle S, Frichman H, Gabriel M, Schmitz N, Gunter S, Schmidt-Chanasit J. Fatal course of an autochthonous hepatitis E virus infection in a patient with leukemia in Germany. Infection 2012;40:451-454.

44. Siederdissen C, Pischke S, Schlue J, Deterding K, Hellms T, Schuler-Luttmann S, et al. Chronic hepatitis E virus infection beyond transplantation or human immunodeficiency virus infection. Hepatology 2014;60:1112-1113.

45. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fytili P, Gronert A, et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. Hepatology 2012;55:695-708.

46. Hassing RJ, Eijk AA, Batista Lopes V. et al. Hepatitis E prevalence among HIV infected patients with elevated liver enzymes in the Netherlands. J Clin Virol 2014;60:408-410.

47. Valente C, Carvalho R, Cunha J. Impacto do vírus da Hepatite E em infetados por HIV. Infeção/Sépsis 2019;2:41-45.

48. Silva-Pinto A, Abreu I, Prista-Leão. Seroprevalência da hepatite E em doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana seguidos num hospital português. 8º Congresso Pandemias na era da globalização, Coimbra; 30 e 31 de maio de 2019; # P13.

49. Pischke S, Hartl J, Pas S, Lohse A, Jacobs B, Eijk A. Hepatitis E virus: infection beyond the liver? J Hepatol 2017;66:1082-1095.

50. World Health Organization. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: a systematic review. Geneva: WHO, 2010.

51. Harvala H, Hewitt PE, Reynolds C, Pearson C, Haywood B, Tettmar K, et al. Hepatitis E virus in blood donors in England, 2016 to 2017: from selective to universal screening. Surveillance 2019;24:1-10.

52. Khuroo M, Khuroo M, Khuroo N. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure. World J Gastroenterol. 2016;22(31):7030-45.

53. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E pathogenesis. Viruses. 2016;8:212.

54. Kamar N et al. Hepatitis E virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:article number 17086.

55. Kamar N, Dalton H, Abravanel F, Isopet J. Hepatitis E infection. Clinical Microbiology Reviews. 2014;27(1):116-38.

56. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvert C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterology 2011;140:1481-1489.

57. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. Clin Infect Dis 2010;50:30-33.

58. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. Gastroenterology 2010;139:1612-1618.

59. Colson P, Decoster C. Recent data on hepatitis E. Current Opinion in Infectious Diseases. 2019;32:475-481.

60. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. Journal of Hepatology 2018;68:1256-1271.

61. Hartl J, Otto B, Madden RG, et al. Hepatitis E seroprevalence in Europe: a meta-analysis. Viruses 2016;8:211.

62. Queirós L, Condeço J, Tender A, Mateus M, Teixeira A, Pascoal H. Seroprevalência de anticorpos para o vírus da Hepatite E na região norte de Portugal. Acta Med Port 1997;10;447-454.

63. Macedo G, Pinto T, Sarmento J, Vale A, Ribeiro T. Primeira avaliação da seroprevalência do vírus da Hepatite E no norte de Portugal. Acta Med Port 1998;11:1065-1068.

64. Alberto S, Pires S, Félix J, Figueiredo A, Silva L, Franco M, et al. Prevalence of Hepatitis E virus antibody in a non-endemic population – prospective study. J Port Gastrenterol 2009;16:191-197.

65. Nascimento M, Pereira S, Teixeira J, Abreu-Silva J, Oliveira R, Myrmel M, et al. A nationwide serosurvey of hepatitis E virus antibodies in the general population of Portugal. European Journal of Public Health 2017;28(4):720-724.

66. Duque V, Ventura C, Seixas D, Cunha S, Meliço-Silvestre A. First report of acute autochthonous hepatitis E in Portugal. J Infect Dev Ctries 2012;6(2):201-203.

67. Choudhary M, Bajpai V, Anand L, Gupta E. Guillain-Barré syndrome in a patient of acute Hepatitis E virus infection associated with genotype 1: Case report and literature review. Intractable & Rare Diseases Research 2019;8(1):43-47.

68. Breda F, Cochicho J, Mesquita J, Bento A, Oliveira R, Louro E, et al. First report of chronic hepatitis E in renal transplant recipients in Portugal. J Infect Dev Ctries 2014;8(12):1639-1642.

69. Nascimento M, Almeida-Santos M, Fernandes M, Maltez F, Lino S, Curran M, et al. Hepatite E aguda severa em mulher com história autoimune. Acta Med Port 2019;32:1-4.

70. World Health Organization. Hepatitis E. 2019.

A PEÇA QUE FALTA NO DIA-A-DIA DOS SEUS DOENTES...

MSD
INVENTING FOR LIFE

Merck Sharp & Dohme, Lda. | www.msd.pt | Tel. 214 465 700
Quinta da Fonte, 19 - Edifício Vasco da Gama, 2770-192 Paço de Arcos | NIPC 500 191 360
Copyright © 2020 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária da Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.A. | Todos os direitos reservados.

PT-DOV-00091 10/2020

DORAVIRINA FAZ PARTE DO DIA-A-DIA

dos doentes VIH-1 com diferentes necessidades

Eficácia
robusta e duradoura, independentemente da carga vírica basal[1,2]

Perfil de segurança
favorável e geralmente bem tolerado[1,2]

Resistência
Baixas taxas de resistência e perfil de resistência único[1,3]

Perfil de interações
medicamentosas favorável[4,5]

Toma única diária
a qualquer hora do dia[6]

Administração
com ou sem alimentos[6]

Pifeltro®
doravirina

MSD
INVENTING FOR LIFE

Merck Sharp & Dohme, Lda. | www.msd.pt | Tel. 214 465 700
Quinta da Fonte, 19 - Edifício Vasco da Gama, 2770-192 Paço de Arcos | NIPC 500 191 360
Copyright © 2020 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária da Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.A. | Todos os direitos reservados.

PT-DOV-00048 04/2020

Referências: 1. Molina JM, *et al.* Lancet HIV. 2018;5(5):e211-e220. **2**. Orkin C, *et al.* Clin Infect Dis. 2019;68(4):535-544. **3**. Pham HT, *et al.* Drugs in Context 2020; 9: 2019-11-4.
4. Khalilieh SG, *et al.* Antimicrob Agents Chemother Apr 2019, 63 (5) e02016-18. **5**. Wilby, KJ, *et al.* Eur J Drug Metab Pharmacokinet 43, 637–644 (2018).
6. Resumo das Características do Medicamento Pifeltro. Novembro 2019.

Nome do medicamento: PIFELTRO® (Doravirina) **Forma farmacêutica e composição:** comprimidos revestidos por película com 100 mg; um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI), ativo contra o vírus da imunodeficiência humana (VIH-1). **Indicações terapêuticas:** PIFELTRO é indicado em associação com outros medicamentos antirretrovíricos para o tratamento da infeção Por VIH-1 sem evidência prévia ou presente de resistência à classe NNRTI. **Posologia e modo de administração:** Comprimido de 100 mg, via oral, 1 vez ao dia, com ou sem alimentos. **Contraindicações, Advertências e precauções especiais de utilização:** hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. PIFELTRO contém lactose. A administração concomitante com medicamentos que sejam fortes indutores da enzima do citocromo P450 CYP3A é contraindicada, uma vez que se espera que ocorram diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de doravirina, o que pode diminuir a eficácia de PIFELTRO. Estes medicamentos incluem, mas não se limitam aos seguintes: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, hipericão (Hypericum perforatum),mitotano e enzalutamida. Sempre que possível, PIFELTRO deve ser administrado com duas outras terapêuticas antivíricas (TARV) ativas para minimizar o potencial para uma falência virológica e o desenvolvimento de resistência. . No contexto da síndrome de reativação imunológica foram reportados doenças autoimunes como a doença de Graves, hepatite autoimune, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré, que podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. **Efeitos indesejáveis:** As reações adversas frequentemente notificadas (≥1%) incluíram: sonhos anormais e insónias, cefaleias, tonturas e sonolência, náuseas, diarreia, flatulência, dor abdominal e vómitos, erupção cutânea, fadiga e aumento da ALT. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** A doravirina é principalmente metabolizada pelo CYP3A, e espera-se que os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A afetem a depuração da doravirina. A administração concomitante com o indutor moderado de CYP3A, rifabutina, diminuiu as concentrações de doravirina. Quando a doravirina é administrada concomitantemente com rifabutina, a dose de doravirina deve ser aumentada para 100 mg duas vezes por dia (estas doses devem ser tomadas com um intervalo aproximado de 12 horas). A administração concomitante de doravirina com outros indutores moderados do CYP3A não foi avaliada, mas são esperadas diminuições nas concentrações de doravirina. Se não for possível evitar a administração concomitante com outros indutores moderados do CYP3A (ex. dabrafenib, lesinurad, bosentano, tioridazina, nafcilina, modafinil, telotristate de etilo), a dose de doravirina deve ser aumentada para 100 mg duas vezes por dia (estas doses devem ser tomadas com um intervalo aproximado de 12 horas).**Titular de AIM:** Merck Sharp & Dohme B.V. **Data de revisão do texto:** Novembro de 2019.
Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado. Medicamento sujeito a receita médica restrita de utilização reservada a certos meios especializados.

RPDI
Janeiro > Abril 2021 / Vol. 16 > N.º 1

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Fasciite Necrotizante Rapidamente Progressiva causada por *Photobacterium damselae*: Um caso clínico

Rapidly Advancing Necrotizing Fasciitis caused by Photobacterium damselae*: A Case Report*

/ **Sofia Branco Ribeiro**[1] / **Luís Bento**[2]

[1] Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Faro, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Faro, Portugal

[2] Unidade de Urgência Médica – Hospital de São José, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Correspondência:
Sofia Branco Ribeiro
Email: apribeiro@chalgarve.min-saude.pt

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
01/04/2020

Artigo aceite para publicação em
20/08/2020

/ Resumo

A bactéria *Photobacterium damselae* (previamente denominada *Vibrio damsela*) é um membro da família *Vibrionaceae* e constitui um agente patogénico de uma grande variedade de animais marinhos, incluindo peixes, crustáceos, moluscos e cetáceos. Em humanos, a infeção por *Photobacterium damselae* é rara, mas grave, podendo mesmo ter uma evolução fulminante e de elevada mortalidade. A maioria dos casos descritos na literatura teve origem na exposição de feridas à água do mar ou água salobra, infligidas durante atividades piscatórias ou recreativas. Dada a sua evolução extremamente agressiva, quaisquer atrasos no diagnóstico e/ou tratamento podem resultar numa maior mortalidade.

Os autores relatam o primeiro caso de fasceíte necrotizante por *Photobacterium damselae* descrito em Portugal. Apesar da sua gravidade e prognóstico habitualmente reservado, verificou-se uma evolução favorável após uma abordagem médico-cirúrgica precoce, que envolveu desbridamento cirúrgico, antibioterapia e realização de pensos diários.

Este caso pretende salientar a importância da inclusão da bactéria *Photobacterium damselae* no diagnóstico etiológico diferencial de infeções de tecidos moles, sobretudo quando há uma história de exposição marinha associada. Dada a sua evolução extremamente agressiva, o diagnóstico precoce, o desbridamento cirúrgico e a antibioterapia são essenciais para reduzir a mortalidade e melhorar o *outcome*.

Palavras-chave: *Photobacterium damselae*, *Vibrio damsela*, fasceíte necrotizante

/ Abstract

Photobacterium damselae *(formerly* **Vibrio damsela***) is a marine bacterium of the family Vibrionaceae that causes infections in a variety of marine animals including fish, crustaceans, mollusks, and cetaceans. Human diseases caused by* **Photobacterium** *damselae are rare and can lead to rapid, fulminant infections with a high rate of death. Most of the reported infections have their primary origin in wounds exposed to salt or brackish water, inflicted during fish and tools handling. Herein we describe the first case of* **Photobacterium damselae** *necrotizing fasciitis in Portugal, successfully treated with timely surgical debridement, antibiotic therapy and daily wound dressing. Considering that the majority of cases presenting with aggressive soft tissue wound infections are even fatal following progression into necrotizing fasciitis, the patient described in our case report showed a very favorable outcome.*

This case aims to emphasize the importance of adding **Photobacterium damselae** *to the differential diagnosis in patients with aggressive soft tissue wound infections and of obtaining a thorough history related to marine exposure, considering the exceedingly high mortality rate that ensues with any delay in source containment. In this extremely aggressive infection, early diagnosis, prompt surgical intervention and antibiotic treatment are essential to reduce mortality and improve outcomes.*

Keywords: **Photobacterium damselae**, **Vibrio damsela**, *necrotizing fasciitis*

/ Introduction

Photobacterium damselae (formerly *Vibrio damsela*) is a Gram-negative facultative anaerobe bacteria. Like other Vibrionaceae species its natural habitat is seawater. *Photobacterium damselae* behaves as a generalist pathogen, capable of living as a free-swimming bacterium, and as a pathogen, with the ability to cause disease in a wide range of animal phyla. Despite their relative infrequency, zoonotic infections by *Photobacterium damselae* have been reported. Literature search is cumbersome, since *P. damselae* has been renamed often with a number of synonyms in the past; however, even with all synonyms used as query terms, there are less than 20 cases published worldwide.

Most of the reported infections caused by *Photobacterium damselae* in humans occurred in coastal areas of the United States of America, Australia, and Japan. They usually have their primary origin in wounds exposed to salt or brackish water, inflicted during fish and tools handling. Infected wounds can be followed by bullae formation and marked edema and may progress into a necrotizing fasciitis with multiple organ failure. In fact, most of those cases presenting with severe wound infection are even fatal following progression into necrotizing fasciitis. Unusual cases of infection after ingestion of raw seafood have also been reported.

Physicians must be aware that in patients presenting with wound infections and reporting contact to seawater and fish or exposure to seafood, this pathogen may be the cause of infection. In such cases, prompt surgical source control and early empiric antibiotic treatment are essential to reduce mortality and improve outcomes. Recommended antibiotic therapy includes a 7 to 14-day total course of doxycycline and a third-generation cephalosporin.

This report describes the first case of *Photobacterium damselae* necrotizing fasciitis in Portugal, in a 65-year-old fisherman, who had a favorable outcome after treatment with timely surgical debridement, antibiotic therapy and daily wound dressing.

/ Case report

A 65-year-old fisherman with prostate cancer and end-stage renal disease on regular maintenance hemodialysis presented to the emergency department of a local hospital with excruciating pain and rapidly progressive swelling of his right hand, caused by a small wound in the right first digit made accidentally approximately 4 hours earlier that day while he was cutting fish. He was given analgesics and empiric antibiotic coverage with flucloxacillin, ceftriaxone and metronidazole, and was quickly transferred to our hospital to be evaluated by Plastic and Reconstructive Surgery.

On evaluation, the patient was awake, alert and hemodynamically stable. The temperature was 37.4°C, the blood pressure 137/72

mmHg, the heart rate 93 beats per minute, the respiratory rate 21 breaths per minute, and the oxygen saturation 96% while he was breathing ambient air. His right hand was extremely edematous and tender. Sensation and pulses were intact, but there was decreased mobility in all five digits. Laboratory testing revealed a normal white blood cell count, a creatinine level of 8,36 mg/dL (increased from his baseline level of 6,40 mg/dL) and an elevated C-reactive protein (110 mg/L, normal <5). He was diagnosed with compartment syndrome of the hand, presumably from a severe cellulitis or necrotizing fasciitis, and was taken to the operating room where a right-hand fasciotomy was performed. Empiric antibiotic therapy with flucloxacillin, ceftriaxone and metronidazole were maintained. However, within the following hours, widespread tissue destruction developed and progressed into his entire right forearm, with friability of the superficial fascia and a dishwater-gray exudate without pus. Given the clear progression of signs and symptoms, the plastic and reconstructive surgeons returned the patient to the operating room for the second time within 24 hours to perform extensive surgical debridement. Specimens for Gram's staining and culture were obtained. While still in the operating room, the patient became hemodynamically unstable, requiring vasopressors, and was then admitted in the Intensive Care Unit (ICU) for postoperative monitoring.

On admission to the ICU, he was extubated, awake and alert, but requiring norepinephrine to maintain the mean arterial pressure > 65 mmHg. Empiric antimicrobial therapy with flucloxacillin, ceftriaxone and metronidazole were maintained. On the next day after admission to the ICU, a single wound culture grew a pan sensitive *Photobacterium damselae*. The antibiotic therapy was then altered to doxycycline and ceftriaxone, as recommended by a microbiologist consultant. Management with daily wound dressing and antibiotic therapy (doxycycline and ceftriaxone) led to a progressive improvement, with vasopressors being entirely discontinued on postoperative day 3. He was discharged to the Plastic and Reconstructive Surgery ward on the 4th postoperative day, where he completed a 14-day total course of doxycycline (intravenous, twice a day) and ceftriaxone (intravenous, every 8 hours). Multiple skin grafting surgeries were performed during the remainder of the hospitalization, and his wound finally healed after 65 days from admission. He was discharged home on day 71.

/ Discussion

Photobacterium damselae is an autochthonous member of aquatic systems and one of the most common bacteria found in marine waters. Although rare, human infections by this pathogen have been reported in both immunocompromised and healthy hosts, and they generally result from subcutaneous tissue exposure to contaminated seawater or wounds inflicted by marine animals living in such an environment.

However, wounds sustained in marine environment are exposed to a milieu of bacteria rarely encountered in different settings. These include *Vibrio spp.*, *Aeromonas spp.*, *Shewanella spp.*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Mycobacterium marinum*, *Streptococcus iniae*, and other microbes. Failure to recognize and treat these uncommon pathogens in a timely manner may result in significant morbidity or death. The spectrum of manifestations is wide, varying from cases of mild cellulitis, to severe life-threatening necrotizing fasciitis, to sepsis and death.

A high index of suspicion is therefore necessary for the diagnosis of a *Photobacterium damselae* infection, since the only hallmark feature appears to be the history of marine exposure and its extremely fulminant course. In fact, most of those cases presenting with aggressive soft tissue wound infections are even fatal following progression into necrotizing fasciitis. Taking this into account, the patient described in our case report showed a very favorable outcome.

There are three critical elements in the management of patients with necrotizing soft tissue infections, essential to reduce mortality and improve outcomes: early diagnosis, prompt surgical intervention and appropriate antibiotic treatment. Prompt surgical exploration is especially important for three reasons: to determine the extent of infection, to assess the need for debridement or amputation, and to obtain specimens for Gram's staining and culture.

Similarly, to other *Vibrio* species, *Photobacterium damselae* is a halophilic, Gram-negative facultative anaerobe, often difficult to isolate on Gram stain. Antibiotic treatment recommendations for *Vibrio spp.* infections include tetracyclines (for example, doxycycline and tetracycline), fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin), third-generation cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime and ceftriaxone), aminoglycosides (amikacin, gentamicin) and folate pathway inhibitors (trimethoprim-sulfamethoxazole). The *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recommends a treatment course of doxycycline (oral or intravenous twice a day for 7-14 days) and a third-generation cephalosporin (intravenous or intramuscular every 8 hours for 7-14 days).

Our case report aims to emphasize that, in establishing a diagnosis, it is critical to consider the anatomical features of skin and soft tissue infections; to assess epidemiologic risk factors by asking patients about animal exposures, travel history, underlying diseases, recent trauma, bites, burns, and water exposure; and to recognize the signs of different types of infection in an effort to limit the spectrum of causes to a more reasonable differential diagnosis. At times, even simple activities such as handling fish may represent a risk for serious skin and soft tissue infections, depending on the pathogen.

/ References

1. Rivas AJ, Lemos ML, Osorio CR. *Photobacterium damselae subsp. damselae*, a bacterium pathogenic for marine animals and humans. Front Microbiol. 2013 Sep 25; 4:283. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00283.

2. Hundenborn J, Thurig S, Kommerell M, Haag H, Nolte O. Severe Wound Infection with *Photobacterium damselae ssp. damselae* and *Vibrio harveyi*, following a Laceration Injury in Marine Environment: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Med. 2013. DOI: 10.1155/2013/610632.

3. Barber GR, Swygert JS. Necrotizing fasciitis due to Photobacterium damselae in a man lashed by a stingray. N Engl J Med. 2000; 342(11):824. DOI: 10.1056/NEJM200003163421118.

4. Baker-Austin C, Oliver JD, Alam M, Ali A, Waldor MK, Qadri F, Martinez-Urtaza J. Vibrio spp infections. Nat Rev Dis Primers 2018 Jul 12; 4(1):8. DOI: 10.1038/s41572-018-0005-8.

5. Diaz JH, Lopez FA. Skin, Soft Tissue and Systemic Bacterial Infections Following Aquatic Injuries and Exposures. Am J Med Sci 2015; 349(3):269-275. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000366.

6. Nakamura Y et al. Necrotizing fasciitis of the leg due to *Photobacterium damsela*. J Dermatol. 2008; 35: 44–45. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2007.00412.x .

7. Osorio CR, Vences A, Matanza XM, Terceti MS. Photobacterium damselae subsp. damselae, a Generalist Pathogen with Unique Virulence Factors and High Genetic Diversity. J Bacteriol. 2018; 200: e00002-18. DOI: 10.1128/JB.00002-18.

POTÊNCIA REDEFINIDA

UM TRATAMENTO INOVADOR PARA OS DOENTES INFETADOS POR VIH

RECOMENDADO[1,2,]*

EACS

DHHS

DOVATO é indicado para o tratamento da infeção por VIH-1 em pesem pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita

*Recomendado como 1ª linha de tratamento nas:[1,2]

- Guidelines EACS: em doentes com AgHBs negativo, CV de VIH <500,000 cópias/mL e contagem de células CD4+ >200 células/mm³.
- Guidelines DHHS: em doentes com AgHBs negativo, CV de VIH <500,000 cópias/mL e que apenas iniciam a TARV depois do teste de genotipagem para a transcriptase reversa e teste para VHB.

Nos estudos GEMINI 1&2 foi utilizada a dosagem de 50 mg DTG + 300 mg 3TC.

A imagem apresentada é meramente ilustrativa e não retrata um doente real.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com DOVATO foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%).[1]

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO: Dovato. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA E FORMA FARMACÊUTICA:** Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** tratamento da infeção pelo VIH-1 em adultos e adolescentes maiores de 12 anos de idade com pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase ou à lamivudina. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção por VIH. Adultos e adolescentes (maiores 12 anos de idade com pelo menos 40 kg): um comprimido 1x/dia. Ajustes de dose: está disponível uma formulação separada de dolutegravir quando está indicado um ajuste de dose devido a interações medicamentosas (p. ex., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de São João, efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir). Deverá consultar-se o RCM do dolutegravir. Doses esquecidas: Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Dovato, deve tomá-la assim que possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se o estiver, não deve tomar a dose esquecida e deve retomar o esquema posológico habitual. Idosos (≥ 65 anos): Os dados disponíveis são limitados. Não é necessário ajuste de dose. Compromisso renal: Não se recomenda com depuração da creatinina < 50 ml/min. Não é necessário ajuste da dose no compromisso renal ligeiro. Compromisso hepático: Não é necessário ajuste da dose no compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Não existem dados disponíveis no compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C), pelo que Dovato deve ser utilizado com precaução nestes doentes. População pediátrica: A segurança e eficácia de Dovato em crianças menores de 12 anos ou com peso <40 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Modo de administração: Via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade a qualquer das substâncias activas ou excipientes. Administração concomitante com medicamentos com janela terapêutica estreita, que sejam substratos do transportador de catiões orgânicos (OCT)2, incluindo entre outros, a fampridina. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%). A reação adversa mais grave notificada com dolutegravir foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. Doenças do sangue e do sistema linfático: *Pouco frequentes*: neutropenia, anemia, trombocitopenia *Muito raros*: Aplasia pura dos glóbulos vermelhos. Doenças do sistema imunitário: *Pouco Frequentes*: hipersensibilidade, síndrome de reconstituição imunológica. Doenças do metabolismo e da nutrição: *Muito raros*: acidose láctica Perturbações do foro psiquiátrico: *Frequentes*: depressão, ansiedade, insónia, sonhos anormais; *Pouco frequentes*: ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história

adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina.[5]

pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica). Doenças do sistema nervoso: *Muito frequentes*: cefaleia *Frequentes*: tonturas, sonolência *Muito raros*: neuropatia periférica, parestesia. Doenças gastrointestinais: *Muito frequentes*: náuseas, diarreia *Frequentes*: vómitos, flatulência, dor/desconforto abdominal *Raros*: pancreatite. Afeções hepatobiliares: *Pouco frequentes*: hepatite *Raros*: insuficiência hepática aguda Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: *Frequentes*: erupção cutânea, prurido, alopecia *Muito raros*: angioedema. Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos: *Frequentes*: artralgia, afeções musculares (incluindo mialgia) *Raros*: rabdomiólise. Perturbações gerais e alterações no local de administração: *Frequentes*: fadiga. Exames complementares de diagnóstico: *Frequentes*: Aumentos da CPK e da ALT/AST *Raros*: aumentos da amilase. Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais o dolutegravir foi associado a aumentos na creatinina sérica que ocorreram na primeira semana de tratamento. Durante as primeiras quatro semanas de tratamento com dolutegravir mais lamivudina, ocorreram aumentos na creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 48 semanas. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular. Em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, foram observados aumentos dos valores bioquímicos hepáticos consistentes com síndrome de reconstituição imunológica, especialmente naqueles em que a terapêutica anti-hepatite B foi suspensa. O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretrovírica. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a patogénios oportunistas assintomáticos ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e hepatite autoimune) também têm sido notificadas; no entanto, o tempo do início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. TITULAR DA AIM: ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Holanda. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: 01 Abril 2020. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu. O titular da AIM de DOVATO é ViiV Healthcare BV. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular da AIM. VIIVHIV, Unipessoal Lda., R. Dr. António Loureiro Borges, n°3, Arquiparque-Miraflores, 1495-131 Algés. NIPC-509117961 | Tel: +351 21 094 08 01 | Fax:+351 21 09 40 901. Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Sujeito a regime de avaliação prévia. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare – Telf: +351 21 094 08 01.

Referências: 1. Guidelines EACS versão 10.0, novembro 2019. Disponível em: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0-portuguese.pdf. Consultado em junho, 2020. 2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. December, 2019. Disponível em: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultsAndAdolescentGL.pdf. Consultado em junho, 2020. 3. Cahn P, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(3):210-218 4. Van Wyk, et al. AIDS 2019. Slides WEAB0403LB. 5. RCM DOVATO, abril 2020.

As Marcas Registadas são propriedade ou licenças das empresas do grupo ViiV Healthcare.
©2020 empresas do grupo ViiV Healthcare ou sob licença.

ViiV Healthcare

ViiV Healthcare, Unipessoal Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, nº 3 | Arquiparque-Miraflores | 1495-131 Algés, Portugal
NIPC-509117961 | TEL: +351 21 094 08 01 | FAX: +351 21 094 09 01 | PM-PT-DUM-ADVT-190001 | junho 2020

RPDI
Janeiro > Abril 2021 / Vol. 16 > N.º 1

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Capnocytophaga canimorsus: Causa rara e fatal de choque séptico

Capnocytophaga canimorsus: *Rare and fatal cause of septic shock*

/ **J. Sevilha** / **M. Oliveira** / **M. Calle** / **M. Viana**
Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, E.P.E. Penafiel. Portugal

Correspondência:
Joana Raquel Barbosa Sevilha
(Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, E.P.E.)
Av. Hospital Padre Américo 210, 4564-007 Guilhufe, Penafiel, Portugal
Tel.: 00351 255 714 000
Email: joanabarbosasevilha@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
15/04/2020
Artigo aceite para publicação em
28/10/2020

/ Resumo

Capnocytophaga canimorsus é um bacilo Gram-negativo frequentemente isolado na saliva de animais de estimação que pode ser transmitido aos humanos. Relatamos um caso de choque séptico causada por este microrganismo.
Apresenta-se um caso clínico de um homem de 52 anos com hábitos etílicos ativos, com infeção por esta bactéria. O doente apresentava pancitopenia, aumento de lactatos na gasometria de sangue arterial e disfunção multiorgânica. Foi isolado nas hemoculturas o microrganismo *C. canimorsus.* O doente esteve sob tratamento antimicrobiano com meropenemo, acabando por falecer ao 3.º dia de internamento.

Palavras-chave: *Capnocytophaga canimorsus*, infeção, choque séptico

/ Abstract

Capnocytophaga canimorsus *is a Gram-negative bacillus frequently isolated in pets' saliva that can be transmitted to humans. We present a clinical case of a 52-year-old man with heavy alcohol consumption, with infection by this microorganism. The patient had pancytopenia, increased lactates in arterial blood gas analysis and multiorgan dysfunction. The microorganism* **C. canimorsus** *was isolated in bacterial blood culture. The patient was under antimicrobial treatment with meropenem and died after 3 days of hospitalization.*

Keywords: **Capnocytophaga canimorsus**, *infection, septic shock*

/ Introduction

Capnocytophaga canimorsus é um bacilo Gram negativo, anaeróbico comensal comummente presente na orofaringe de muitos animais como gatos e cães, podendo ser transmitido aos seres humanos através da saliva, arranhões ou mordidas[1].

As infeções por *C. canimorsus* ocorrem em todo o mundo. Foram relatados casos nos EUA, Canadá, Europa, Austrália. Quando relacionada a mordidas ou arranhões de animais, a infeção ocorre geralmente dois a três dias após a contaminação, mas os sintomas podem aparecer após duas ou até quatro semanas. As infeções sistémicas por *C. canimorsus* atingem, principalmente, pessoas de meia idade e idosos, ocorrendo 2% dos casos antes dos 20 anos e 61% após os 50 anos.[2]

Em pessoas previamente saudáveis, este microrganismo causa geralmente infeções assintomáticas ou reações locais sem gravidade. Doentes idosos, esplenectomizados, com cirrose hepática, abuso crónico de álcool, beta-talassemia ou hemocromatose (acúmulo de ferro que constitui um ambiente favorável para o crescimento do *C. canimorsus*) ou doentes com imunossupressão são quase sempre casos de pior prognóstico[3, 4]. As infeções sistémicas por *C. canimorsus* são de mau prognóstico. A mortalidade associada a infeção por *C. canimorsus* é de 30-36%[5].

Os doentes podem apresentar sintomas locais como eritema da pele na zona da mordedura e secreção purulenta pelo local da ferida, ou outros sintomas cutâneos como erupção macular ou maculopapular (13% dos casos), mas principalmente púrpura (37%) frequentemente petequial. Estes doentes também podem apresentar sintomas como astenia, dispneia ou dor abdominal, e num quadro sistémico de infeção por este microrganismo o doente pode desenvolver sépsis, meningite, endocardite, pneumonia ou até mesmo artrite séptica[3, 4]. As septicemias fulminantes por *C. canimorsus* são geralmente complicadas com coagulopatia intravascular disseminada (34% dos casos), insuficiência renal aguda (27%), síndrome de dificuldade respiratória (17%) e choque (29%).

C. canimorsus é uma bactéria de crescimento lento, que necessita de incubação dos meios de cultura em estufa por mais tempo que outros microrganismos. Esta bactéria necessita de condições nutricionais particulares, o seu crescimento é ideal numa atmosfera com 5-10% de CO2 e a uma temperatura de 35+/2 ^{o}C[6].

Nas formas ligeiras, o tratamento de primeira linha no caso de infeção por C. canimorsus é a amoxicilina associada a ácido clavulânico. Numa sépsis por *C. canimorsus* o tratamento recomendado é Penicilina G endovenosa durante duas semanas, sendo as alternativas as cefalosporinas de espetro alargado. Em pacientes alérgicos à penicilina, o tratamento poderá ser efetuado com clindamicina com sulfametoxazol-trimetoprim ou fluoroquinolonas. Os aminoglicosídeos, penicilinas anti-estafilocócicas, colistina e cefalosporinas de primeira geração são antibióticos que não têm qualquer eficácia neste tipo de microrganismo[3].

/ Caso clínico

Apresenta-se um caso clínico de um homem de 52 anos com hábitos etílicos ativos, mas não quantificados, sem história prévia de contacto ou mordedura de animal, trazido ao Serviço de Urgência (SU) por crise tónico-clónica, da qual resultou queda da própria altura e traumatismo crânio-encefálico occipital. O doente apresentava pancitopenia (quadro 1), aumento de lactatos e disfunção multiorgânica.

À admissão, o doente encontrava-se vígil, colaborante e orientado, mas com sinais de má perfusão periférica, pelo que se realizou

QUADRO 1 – ESTUDO ANALÍTICO

	Admissão SU	Resultados anteriores (2013)	Valores de Referência
Hemoglobina	11 g/dL	8,8 g/dL	13,9 – 16,3 g/dL
Plaquetas	12x10^3/µL	174x10^3/µL	150 - 400 x 10^3/µL
Leucócitos	0,95x10^3/µL	8.10x10^3/µL	4,5 – 11 x 10^3/µL
Ureia	70 mg/dL	16 mg/dL	10 – 50 mg/dL
Creatinina	2,74 mg/dL	0,6 mg/dL	0,81 – 1,44 mg/dL
Bilirrubina Total	1,70 mg/dL	-	0,3 – 1,2 mg/dL
Bilirrubina Direta	0,80 mg/dL	-	< 0,2 mg/dL
Transaminase Oxalacética (TGO)	172 UI/L	-	10 – 37 UI/L
Transaminase G. Pirúvica (TGP)	36 UI/L	-	10 – 37 UI/L
Albumina	2,8 g/dL	-	3,5 – 5.2 g/dL
Desidrogenase Lática	829 UI/L	-	135 – 225 UI/L
Creatinafosfoquinase	3958 UI/L	-	10 – 172 UI/L
PCR	136 mg/L	-	< 5 mg/L

uma gasometria de sangue arterial que revelou aumento dos lactatos (10,4 mmol/l).

Nos exames de imagem, a radiografia de tórax apresentava hipodensidades na base esquerda e nos ápices, e peri-hilares bilateralmente (Figura 1). Na tomografia computadorizada cranioencefálica não se observaram quaisquer alterações de relevo.

Analiticamente apresentou uma pancitopenia (hemoglobina de 11 g/dL, leucócitos de $0{,}95x10^3/\mu L$ e plaquetas de $12x10^3/\mu L$), aumento dos valores de PCR (136 mg/L), creatinafosfoquinase (3958 UI/L) e desidrogenase lática (829 UI/L), assim como alterações dos marcadores de função renal e hepática (Quadro 1). Na visualização do esfregaço de sangue periférico, com coloração por método automatizado de May-Grünwald Giemsa, observaram-se neutrófilos hipossegmentados, hipogranulares, com vacúolos no citoplasma e a presença de bactérias (Figura 2).

Por todo o contexto clínico muito reservado e com mau prognóstico vital a curto prazo, decidiu-se internar o doente na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP), colhendo-se hemoculturas ainda no SU e tendo-se iniciado empiricamente antibioterapia com ceftriaxone 2 g e azitromicina 500 mg endovenosos após a colheita.

Em menos de 24h as hemoculturas colhidas no SU positivaram, tendo sido feitas subculturas em meio de gelose de chocolate, incubado em atmosfera de aerobiose a 35+/2 ºC. Após 24h de incubação, observou-se o crescimento de colónias (Figura 3) cuja coloração pelo método de Gram revelou tratar-se de um bacilo Gram negativo. Para identificação do microrganismo, utilizou-se espectrometria de massa (MALDI-TOF), identificando o microrganismo como *Capnocytophaga canimorsus*, ajustando-se a terapêutica para meropenemo 1 g endovenoso.

Devido à baixa reserva funcional prévia, ao quadro séptico e ao mau prognóstico do quadro clínico, o doente acabou por falecer dentro de um dia apesar da otimização da terapêutica.

Figura 1 – Radiografia de tórax realizada à admissão.

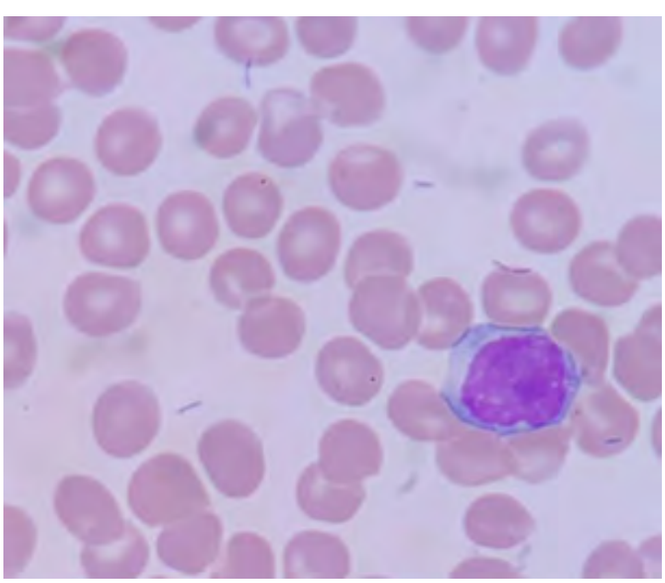


Figura 2 – Esfregaço de sangue periférico com a visualização de bactérias no sangue (coloração May-Grünwald Giemsa).

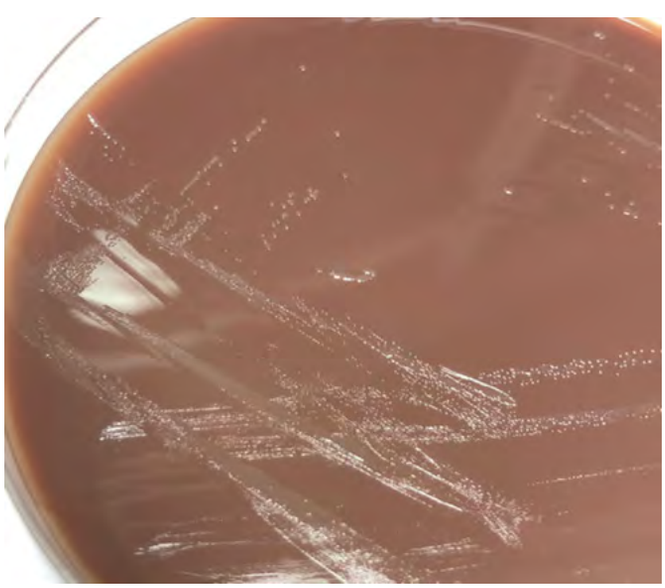


Figura 3 – Subculturas em meio de gelose de chocolate, incubado durante 24h em atmosfera de aerobiose a 35+/2 ºC.

/ Discussão

C. canimorsus é uma bactéria de crescimento fastidioso e faz parte da flora oral de cães e gatos. Geralmente, a mordedura de cão causa lesões leves e poucos pacientes desenvolvem complicações.

É um microrganismo potencialmente perigoso relacionado com quadros de sépsis, meningite, osteomielite, endocardite, pneumonia ou artrite séptica[3, 4].

A infeção por *C. canimorsus* pode provocar septicémia fulminante em indivíduos suscetíveis, como o caso dos esplenectomizados ou com história de abuso de álcool, pelo que, quanto mais rápidos a suspeita clínica, o diagnóstico microbiológico e a administração precoce de antimicrobiano adequado, maior será a probabilidade de sobrevivência. Contudo, em 40% dos casos, não existe fator de risco identificado.

A profilaxia antibiótica é dificultada pela natureza polimicrobiana da maioria das feridas por mordeduras. Contudo, a amoxicilina com ácido clavulânico constitui uma primeira escolha, quer para adultos, quer para crianças com um mês ou mais de idade[7]. Recomenda-se a profilaxia antibiótica nas situações de risco elevado à infeção, como o caso de feridas profundas, onde possa haver a necessidade de drenagem e sutura da ferida, doentes imunodeprimidos, sob tratamento de imunossupressores, esplenectomizados, alcoolismo, diabéticos ou com próteses de válvulas cardíacas.

A profilaxia pós-exposição com a administração da vacina contra a raiva (vacina inativada) está indicada nas situações como arranhões ou mordedura sem sangramento, arranhões ou mordeduras transdérmicas simples ou múltiplas, contaminação de membranas mucosas com saliva e lambeduras em pele não íntegra e deve ser administrada imediatamente, ou o mais precocemente possível, independentemente do tempo decorrido após o contacto, desde que não existam sintomas, sendo a avaliação do estado vacinal contra o tétano também preconizada[8]. Em Portugal a profilaxia antirrábica não se justifica em toda a população, uma vez que o último caso de raiva canina ou selvagem no país foi em 1960[9]. No entanto, deverá ser administrada em pessoas provenientes de áreas geográficas de risco para a raiva, definidas pela OMS, que tenham tido exposição a animal potencialmente infetado, quer essas pessoas sejam imunocompetentes ou com alterações do sistema imunitário[10].

/ References

1. Gaastra W, Lipman LJ. Capnocytophaga canimorsus. Vet Microbiol. 2010 Jan 27;140(3-4):339-46.

2. Lion C, Escande F, Burdin JC. Capnocytophaga canimorsus infections in human: review of the literature and cases report. Eur J Epidemiol. 1996 Oct;12(5):521-33.

3. Butler T. Capnocytophaga canimorsus: an emerging cause of sepsis, meningitis, and post-splenectomy infection after dog bites. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Jul;34(7):1271-80.

4. Bertin N, Brosolo G, Pistola F, Pelizzo F, Marini C, Pertoldi F, Vriz O. Capnocytophaga canimorsus: An Emerging Pathogen in Immunocompetent Patients-Experience from an Emergency Department. J Emerg Med. 2018 Jun;54(6):871-875.

5. Hundertmark M, Williams T, Vogel A, Moritz M, Bramlage P, Pagonas N, Ritter O, Sasko B. Capnocytophaga canimorsus as Cause of Fatal Sepsis. Case Rep Infect Dis. 2019 May 23;2019:3537507.

6. Janda JM, Graves MH, Lindquist D, Probert WS. Diagnosing Capnocytophaga canimorsus infections. Emerg Infect Dis. 2006 Feb;12(2):340-2.

7. National Institute for Health and Care Excellence (2019). Human and animal bites: antimicrobial prescribing guidance. (NICE Guideline Draft for consultation). Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10137/documents/evidence-review. [Accessed 10 July 2020].

8. Direção-Geral da Saúde (2013). Profilaxia da raiva humana. (Orientação n.º 003/2013).

9. Available from: https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0032013-de-15032013-jpg.aspx. [Accessed June 2020].

10. Diário da República (2020). Definição das normas técnicas de execução regulamentar do Programa Nacional de Luta e Vigilância Epidemiológica da Raiva Animal e Outras Zoonoses (PNLVERAZ). (Despacho n.º 1254/2020). Available from: https://dre.pt/home/-/dre/128571991/details/5/maximized?serie=II&parte_filter=31&dreId=128562992 [Accessed August 2020].

11. Direção-Geral da Saúde (2017). Procedimento para disponibilização da reserva estratégica nacional de imunoglobulina contra a raiva (REN IgR). (Orientação n.º 007/2017). Available from: https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072017-de-12062017-pdf.aspx. [Accessed August 2020].

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Colite por *Leishmania* – uma causa rara de diarreia no doente imunocomprometido

Leishmania colitis – *A rare cause of diarrhea in the immunocompromised patient*

/ F. Ferreira[1] / A. Pona[2] / J. Gramaça[3]

Serviço de Medicina Interna, Hospital Nossa Senhora do Rosário – Centro Hospitalar Barreiro Montijo

[1] (https://orcid.org/0000-0002-4378-782)

[2] (https://orcid.org/0000-0003-4765-2711)

[3] (https://orcid.org/0000-0001-6968-0436)

Correspondência:
Francelino Ferreira
Av. Movimento das Forças Armadas 79C, 2830-003 Barreiro
Tel.: 212 147 300
Email: ferreira.fjg@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
26/06/2020

Artigo aceite para publicação em
20/09/2020

/ Resumo

A leishmaniose é uma doença provocada por mais de vinte espécies do protozoário do género *Leishmania*, transmitida ao ser humano através da picada da fêmea do mosquito *Phlebotomus*. O espetro clinico é variável desde a forma cutânea, mucocutânea e visceral. No adulto, a leishmaniose visceral é mais prevalente nos doentes imunocomprometidos[1,2] e é uma complicação frequente nos doentes infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH)[3]. O atingimento intestinal pode provocar uma síndrome de malabsorção, sendo uma causa rara de diarreia crónica nos doentes infetados por VIH[4]. Os autores apresentam um caso clínico de um homem de 51 anos com infeção por VIH e diarreia com dois meses de evolução, associada a perda ponderal significativa. O estudo conduziu ao diagnóstico de leishmaniose na forma visceral com atingimento intestinal evidente no exame endoscópico e histológico, tendo apresentado boa resposta clínica após terapêutica com anfotericina B lipossómica.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, diarreia crónica, VIH

/ Abstract

Leishmaniasis is a disease caused by more than 20 species of the protozoan of the genus Leishmania, transmitted to humans through the bite of the female **Phlebotomus** *mosquito. The clinical spectrum is variable from cutaneous, mucocutaneous and visceral forms. In adults, visceral leishmaniasis is more prevalent in immunocompromised patients[1, 2] and is a frequent complication in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV)[3]. Intestinal affliction can cause a malabsorption syndrome, being a rare cause of chronic diarrhea in HIV-infected patients[4]. The authors present a clinical case of a 51-year-old man with HIV infection and diarrhea with two months of evolution, associated with significant weight loss. The study led to the diagnosis of visceral leishmaniasis with intestinal involvement evident in the endoscopic and histological examination, with good clinical response after therapy with liposomal amphotericin B.*

Keywords: *Visceral leishmaniasis, chronic diarrhea, HIV*

/ Introdução

A leishmaniose visceral, também conhecida como kala-azar ("febre negra", em hindu) é uma zoonose com elevada taxa de mortalidade quando não tratada (entre 75% e 95%)[5]. É causada por protozoário *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, cujo principal vetor de transmissão é o mosquito do género *Phlebotomus*[5]. Os doentes com infeção por VIH apresentam um risco para a doença substancialmente aumentado, estimado em cem a mil vezes superior[3]. A colite por *Leishmania* é uma forma de atingimento sistémico da leishmaniose e, apesar de atípica, deve ser sempre considerada num doente imunocomprometido e com diarreia crónica[2].

/ Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 51 anos, caucasiano, autónomo, desempregado, com antecedentes pessoais de infeção por VIH-1 com 13 anos de evolução, toxoplasmose cerebral há sete anos, micobacteriose atípica há três anos, infeção por hepatite C tratada há três anos e porfiria cutânea tarda. Seguido em consulta de infeciologia e medicado com terapêutica antirretrovírica (dolutegravir e tenofovir + emtricitabina). O doente recorreu ao serviço de urgência por um quadro de diarreia aquosa de coloração amarelada, sem muco ou sangue, com dois meses de evolução, acompanhado por perda ponderal de 10 kg em três meses e edemas dos membros inferiores e da face. Negava febre ou outra sintomatologia. Apresentava pressão arterial de 129/84 mmHg, frequência cardíaca de 64 batimentos por minuto, peso de 55 kg e altura de 1,66 m (índice de massa corporal 19,9 kg/m^2). Ao exame objetivo estava calmo e orientado, desnutrido, com pele e mucosas descoradas e pouco hidratadas, eupneico, auscultação cardíaca com tons rítmicos e sem sopros, auscultação pulmonar com murmúrio mantido, simétrico e sem ruídos adventícios. À palpação abdominal objetivava-se hepatomegalia indolor, regular e com bordo rombo até 5 cm abaixo do bordo costal direito ao nível da linha medioclavicular e baço palpável até 2 cm do bordo costal esquerdo, de consistência elástica e indolor. Os membros inferiores apresentavam um ligeiro edema maleolar bilateral, sem sinais de trombose venosa profunda. Do estudo laboratorial (Quadro 1) destacava-se pancitopenia, hipoalbuminemia, pico policlonal na fração gama, linfócitos T CD4+ 113 células/uL (correspondente a 14% dos linfócitos totais) e carga viral VIH 1 indetetável. Após internamento para estudo, o doente iniciou nutrição parentérica e reposição de albumina para compensação do estado nutricional. Do restante estudo, é de salientar que o exame das fezes foi negativo para *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. e *Campylobacter* spp., assim como a pesquisa de parasitas e de *Clostridium difficile*. As hemoculturas e a urocultura foram negativas. Realizou tomografia computorizada torácica, abdominal e pélvica, que evidenciou hepatomegalia homogénea, sem lesões nodulares, assim como esplenomegalia homogénea medindo o baço cerca de 14 cm de maior eixo antero-posterior (Figura 1); a nível do intestino delgado, destacava-se ainda um marcado espessamento parietal difuso e concêntrico, associado a importante espessamento das pregas, aspetos de provável natureza inflamatória/infeciosa (enterite), com múltiplas formações ganglionares em topografia lateroaórtica, inter-aorto-cava e na raiz do mesentério, inferiores a 12 mm e de provável natureza reativa. A colonoscopia não revelou alterações significativas, exceto algumas áreas de mucosa eritematosa de predomínio no cólon esquerdo (Figura 2). Foram realizadas biópsias da mucosa afetada que mostraram expansão da lâmina própria à custa de múltiplos macrófagos contendo múltiplos

QUADRO 1 – ESTUDO LABORATORIAL		
	RESULTADO	**VALORES DE REFERÊNCIA**
Hemoglobina (g/dL)	7,0	13-17
VGM (fL)	87	83-101
HCM (pg)	29	27-32
Leucócitos /uL	1500	4000-11000
Neutrófilos /uL	500	2100-7500
Linfócitos /uL	800	1000-4000
Plaquetas /uL	42000	150000-400000
INR	1,03	0,8-1,2
Creatinina (mg/dL)	1,6	0,7-1,3
Ureia (mg/dL)	71	<50
Sódio (mEq/L)	137	135-147
Potássio (mEq/L)	4,2	3,7-5,1
Proteínas totais (g/dL)	4,6	6,0-8,3
Albumina (g/dL)	1,6	3,5-5,2
Bilirrubina total (mg/dL)	0,2	<1,2
AST (U/L)	37	<34
ALT (U/L)	27	<35
GGT (U/L)	40	12-64
LDH (U/L)	181	125-243
Proteína C reativa (mg/L)	58,8	<5
Velocidade de sedimentação (mm)	96	<10
Eletroforese das proteínas	Aumento policlonal da fração gama	
Fração Alfa1 (%)	5,7	2,9-4,9
Fração Alfa2 (%)	17	7,1-11,8
Fração Beta (%)	13	8,7-14,4
Fração Gama (%)	41	11,1-18,8
Imunoglobulina G (mg/dL)	1773	540-1822
Imunoglobulina A (mg/dL)	361	63-484
Imunoglobulina M (mg/dL)	56	22-240
Cadeias leves séricas – *kappa* (mg/dL)	1740	629-1350
Cadeias leves séricas – *lambda* (mg/dL)	948	313-732
Beta 2 microglobulina (ug/mL)	11,2	<2,6
Análise sumária da urina	Proteínas ++; Hemoglobina ++	
Carga viral VIH 1	Indetetável (limite deteção 20 cópias /mL)	
Linfócitos T CD4+ / uL	113 (14%)	410-1590
Coproculturas	Negativas para *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. e *Campylobacter* spp.	
Pesquisa de *Clostridium difficile*	Negativa	
Hemoculturas	Negativas	
Urocultura	Negativa	

microrganismos de pequenas dimensões, redondos/ovalados, colocados em evidência pela técnica de Giemsa (Figura 3) e sem marcação para a técnica de Grocott, compatível com leishmaniose cólica. O mielograma revelou algumas formas de *Leishmania* no esfregaço de sangue medular e a biópsia óssea evidenciou alterações maturativas displásicas das três linhagens; a mielocultura foi negativa. Durante o internamento, verificou-se uma recuperação gradual do estado geral e aumento ponderal de 2 kg. Perante o diagnóstico de leishmaniose visceral, com atingimento intestinal na forma de colite por *Leishmania*, iniciou-se terapêutica com anfotericina B lipossómica (cinco tomas de 4mg/kg), com posterior melhoria da diarreia e recuperação gradual do peso.

Figura 1 – Padrão imagiológico da hepatoesplenomegalia homogénea

/ Discussão

A nível mundial estima-se que a leishmaniose visceral atinja entre 200 e 400 mil pessoas e seja responsável por 50 mil mortes anuais[6,7]. Trata-se de uma doença endémica em cerca de cem países, entre eles Portugal[7]. De acordo com a OMS, em 2017, 94% dos casos ocorreram em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quénia, Somália, Sudão do Sul e Sudão, causando elevada mortalidade e morbilidade. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da leishmaniose visceral são a imunossupressão, mau estado nutricional, baixo nível socioeconómico e residência nas áreas rurais[9]. Apesar de a doença atingir predominantemente países em regiões tropicais e subtropicais, também ocorre nos países mediterrânicos. Em Portugal a doença é mais prevalente nos doentes com coinfecção por VIH e está associada à *Leishmania infantum*[3,10]. O protozoário é transmitido através da picada da fêmea do mosquito *Phlebotomus*, invade e replica-se nos macrófagos do sistema reticuloendotelial do hospedeiro. O início da doença pode ser agudo ou insidioso, e o período de incubação pode variar entre duas semanas e oito meses. Se não for tratada, a doença costuma ser fatal num período de dois anos[6]. A evolução para a forma sistémica depende das características do parasita e do estado imunitário do hospedeiro. Os principais órgãos atingidos são o fígado, o baço e a medula óssea; no entanto a doença pode afetar vários outros órgãos e em alguns casos com manifestações atípicas. Os achados clínicos mais frequentes são febre, queixas constitucionais, esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, leucopenia, pancitopenia e hipergamaglobulinemia. Outros sintomas, tais como hemorragias, diarreia e tosse, são mais raros e atípicos[7]. A coinfecção por VIH representa um maior desafio

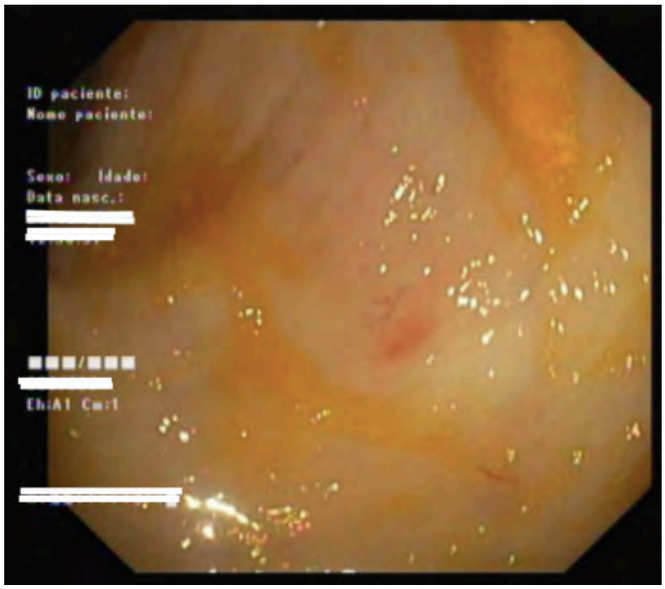


Figura 2 – Colonoscopia com áreas de mucosa eritematosa de predomínio no cólon esquerdo

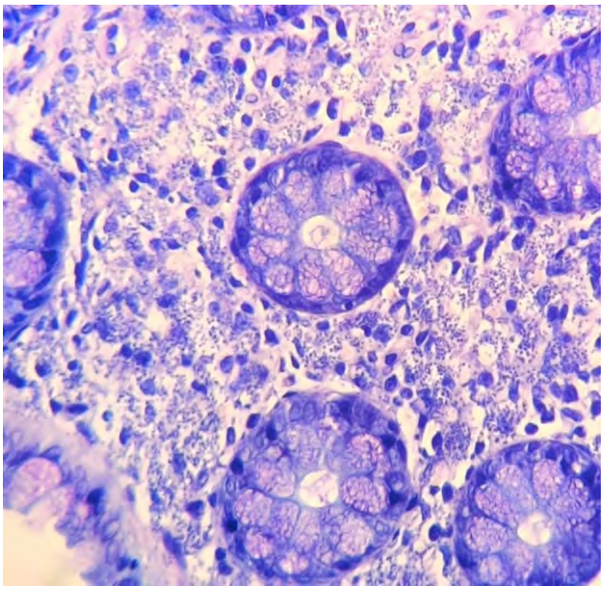


Figura 3 – Biópsia intestinal com macrófagos contendo formas amastigotas de *Leishmania* (pontos pequenos) e que coram com coloração de Giemsa

diagnóstico e terapêutico da leishmaniose visceral. Sabe-se que VIH e *Leishmania* apresentam um mecanismo imunopatológico comum que envolve os macrófagos e as células dendríticas, o que potencia a progressão da doença e replicação destes dois agentes infeciosos. Apesar de a leishmaniose visceral não ser considerada como doença definidora de SIDA (apenas a leishmaniose disseminada atípica)[6], tem um enorme impacto na sobrevida dos doentes com infeção por VIH. Nestes doentes a resposta da terapêutica para a leishmaniose é menos eficaz, têm maior risco de recidivas e apresentam manifestações mais graves e atípicas[3,6]. As queixas gastrointestinais são frequentes nos doentes com VIH, em parte causados por infeção por protozoários, vírus e fungos. No entanto, as manifestações intestinais causadas por espécies de *Leishmania* foram descritas apenas esporadicamente[4, 11]. Nestes doentes, a leishmaniose intestinal manifesta-se sobretudo com diarreia, malabsorção, odinofagia e dor abdominal. O mecanismo subjacente à malabsorção não está completamente esclarecido, mas pode estar relacionado com oclusão da mucosa pelos parasitas, atrofia das vilosidades, consumo dos nutrientes pelo parasita, alterações da motilidade, desconjugação dos sais biliares e bloqueio linfático[12]. A grande maioria dos doentes tem contagens de linfócitos T CD4$^+$ inferior a 200/uL e cerca de metade apresenta febre e esplenomegalia[4, 13]. A leishmaniose intestinal pode atingir qualquer segmento do trato digestivo, mais frequentemente o duodeno (até 90%)[13, 14]. O envolvimento do cólon, como no caso apresentado, é mais raro e apenas com poucos casos descritos na literatura[2]. Os achados endoscópicos não são específicos, sendo possível encontrar lesões erosivas, úlceras ou múltiplas lesões avermelhadas no cólon[4] semelhantes às descritas na colonoscopia deste doente. Em cerca de metade dos casos o estudo endoscópico é normal[14]. O diagnóstico definitivo de leishmaniose intestinal é feito através da biópsia do trato digestivo, que revela macrófagos contendo formas amastigotas de *Leishmania* e que coram com coloração de Giemsa. No doente apresentado, além do diagnóstico feito através da biópsia intestinal, o agente também foi identificado na medula óssea. Apesar de existirem outras técnicas de diagnóstico – exames culturais, PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e testes serológicos, a identificação do parasita no aspirado medular continua a ser o método com maior sensibilidade, principalmente nos doentes com coinfecção por VIH[1,4]. Os autores salientam também o facto de o doente apresentar várias manifestações clínicas inespecíficas mas compatíveis com leishmaniose visceral (pancitopenia, hipergamaglobulinemia e hepatoesplenomegalia), embora sem febre ou dor abdominal, ao contrário da maioria dos doentes. Por outro lado, a diarreia crónica é um achado pouco comum desta doença e, perante um doente com infeção por VIH, após exclusão de múltiplas causas de diarreia, deverá ser sempre equacionada a hipótese de leishmaniose visceral com atingimento intestinal, sobretudo em áreas endémicas como é o caso de Portugal.

Confidencialidade dos dados e consentimento

Foram seguidos os protocolos da instituição e foi obtido consentimento informado do doente.

/ Referências

1. Cipriano P, Miranda AC, Antunes I, Mansinho K. Leishmaniose Visceral em Doentes com Infeção VIH: O Desafio da Recaída e Falência Terapêutica. Acta Med Port. 2017Jun;30(6):443-448.

2. López ES, Sierra JO, Jimenez A, Salguero TP, Abitei C, Torre-Lima J. Colonic leishmaniasis in a patient with HIV: a case report. Rev Esp Enferm Dig, 2016; 108(12):838-840.

3. Marques N, Cabral S, Sá R, Coelho F, Oliveira J, Cunha J, Silvestre A. Leishmaniose Visceral e Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana na Era da Terapêutica Anti-Retrovírica de Alta Eficácia. Acta Med Port.2007; 20: 291-298.

4. Laguna F, Samaniego J, Soriano V, Valencia E, Rendo C, Alonso MJ, Lahoz J. Gastrointestinal Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Report of Five Cases and Review. Clin Infect Dis.1994;19.

5. Ready P. Epidemiology of visceral leishmaniasis. Clin Epidemiol. 2014; 6:147-154.

6. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet. 2018;392(10151):951-970.

7. Pedrosa C. Clinical Manifestations of Visceral Leishmaniasis. In: Claborn D. The epidemiology and ecology of leishmaniasis. London: IntechOpen; 2014.

8. World Health Organization [Internet]. Leishmaniasis in the WHO European Region [acedido a 2020 Ago 7]. Disponível em: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/246166/Fact-sheet-Leishmaniasis-Eng.pdf?ua=1 .

9. Barlow G, Irving WL, Moss PJ. Infectious diseases and tropical medicine. In: Kumar P, Clark M, editors. Kumar & Clark´s Clinical Medicine. 9th ed. Elsevier; 2017. p.219-316.

10. Campino L, Maia C. Epidemiologia das Leishmanioses em Portugal. Acta Med Port. 2010; 23: 859-864.

11. Molaei M, Minakari M, Pejhan S, Mashayekhi R, Fatthi AR, Zali MR. Intestinal Leishmaniasis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. Iran Red Crescent Med J. 2011; 13(5):348-351.

12. Baba C, Makharia. G, Mathur P, Ray R, Gupta S, Samantaray J. Chronic diarrhea and malabsorption caused by Leishmania donovani. Indian J Gastroenterol. 2006; 25:309-310.

13. Jawhar N. Visceral Leishmaniasis with an Unusual Presentation in an HIV Positive Patient. Sultan Qaboos Univ Med J. 2011 May; 11(2): 269-272.

14. Martínez L, Fuente R, Jiménez B, Salazar, Hernández J. Leishmaniasis visceral diagnosticada por biopsia duodenal. Rev Esp Enferm Dig. 2009; 101(6):439-45.

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Neurossífilis com apresentação meníngea aguda

Neurosyphilis presenting as acute meningitis

/ **Filipa Nunes**[1] / **Marina Vitorino**[2] / **Beatriz Porteiro**[1] / **Mariana Costa**[1] / **Alexys Reis Borges**[3] / **João Machado**[4]

Serviço de Medicina I do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

[1] Interna de Medicina Interna

[2] Interna de Oncologia

[3] Assistente hospitalar de Medicina Interna

[4] Director de serviço

Correspondência:
Filipa Nunes
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E .
IC 19, 2720-276 Amadora
Tel.: +351 963 151 873
Email: fcsnunes@campus.ul.pt

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
03/09/2020

Artigo aceite para publicação em
22/10/2020

/ Resumo

A neurossífilis define-se como a infecção do sistema nervoso central pelo *Treponema pallidum*, podendo ocorrer em qualquer fase da doença. Na era pré-penicilina, a doença era ubíqua e uma importante causa de morbilidade e mortalidade. Desde 2001 que se verifica o reaparecimento da sífilis, com elevada prevalência em indivíduos coinfetados pelo vírus da imunodeficiência humana. Apesar de a neurossífilis ser um diagnóstico incomum, a sua prevalência está a aumentar, frequentemente com manifestações atípicas.
Os autores apresentam um caso de um homem de 52 anos que recorreu ao serviço de urgência por um quadro agudo de meningismo: a história sexual evocou o diagnóstico de neurossífilis que foi confirmado com Venereal Disease Research Laboratories (VDRL) reativo no líquido céfalo-raquidiano.

Palavras-chave: Neurossífilis; Sífilis; Meningite; *Treponema pallidum*

/ Abstract

Neurosyphilis is defined as the infection of the central nervous system at any stage of the disease by **Treponema pallidum**. *In the pre-penicillin era the disease was ubiquitous and a major cause of disability and death. Since 2001 there has been a resurgence of syphilis, with high prevalence among individuals coinfected with human immunodeficiency virus. Although neurosyphilis is now uncommon, its prevalence may be increasing and often with atypical manifestations.*
Here we present a case of a 52-year-old male that presented in the emergency department with acute presentation of meningitis: the sexual history evoked the diagnosis of neurosyphilis that was confirmed with a reactive Venereal Disease Research Laboratories (VDRL) in the cerebrospinal fluid.

Keywords: *Neurosyphilis; Syphilis; Meningitis;* **Treponema pallidum**

/ Introduction

Treponema pallidum subspecies pallidum, the causative agent of syphilis, disseminates to the central nervous system within days after exposure[1]. Clinical manifestations can occur at any time in the course of the infection, thus, neurosyphilis should not be considered to be solely a "tertiary" manifestation of syphilis. The early forms of neurosyphilis occur within months to the first few years after primary infection and affect the meninges and blood vessels, while the late forms occur years to decades after primary infection and affect the brain parenchyma and spinal cord[2]. Early symptomatic neurosyphilis presenting as acute syphilitic meningitis was rare in the past and was rarely diagnosed in the pre-HIV era[3,4]. The majority of cases of acute syphilitic meningitis occurred after the inadequate treatment of early syphilis[2].

The diagnosis of neurosyphilis remains challenging because there are no standard criteria tests. Consequently, the diagnosis is based on clinical findings, the results of serologic tests and cerebrospinal fluid (CSF) examination.

/ Clinical case

A 52-year-old Caucasian male presented in the emergency department (ED) with an intense onset of headaches, confusion and behaviour changes. The patient complained of photophobia, nauseas and eye pain. He denied chills, vomit, seizures, other vision or auditory changes and no motor or sensory deficits. He also denied myalgias, diarrhoea, otorhinolaryngological and respiratory complaints.

He had history of arterial hypertension, diabetes mellitus and non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) revascularized with a triple bypass 8 months before. He was medicated with ramipril 5mg, hydrochlorothiazide 25mg, pantoprazole 20mg, nifedipine 30mg, bisoprolol 2.5mg, metformin 1000mg twice a day, rosuvastatin 10mg, acetylsalicylic acid 150mg and clopidogrel 75mg. The patient consumed alcohol and did not smoke. He was heterosexual and reported multiples episodes of unprotected sex with unknown partners. During his twenties he recalls a penile lesion that was treated with one injection of intramuscular penicillin. By the time that he was hospitalized due to NSTEMI, he had VDRL reactive with a titer of 1:128 and *Treponema pallidum* hemagglutination assay (TPHA) reactive in the blood sample; latent syphilis of unknown duration was admitted and recommended treatment with one injection of penicillin 2.4 million units per week for three weeks. The patient only received one administration.

In the ED he was febrile (tympanic temperature of 38,1ºC), prostrated and disorientated. He was hemodynamically stable. He had no skin lesions and had no alterations in the cardiopulmonary auscultation. He had increased nuchal rigidity and a positive Kernig sign. He had symmetrical fall in both members in the Barré and Mingazzini tests. There was no facial asymmetry, oculomotor deficits or plantar extension response.

Analytically he showed leucocytosis 14.0x109/L, neutrophilia 83%, PCR 19 mg/dL. Renal and liver test function were normal. Urine sample was negative. Chest x ray was normal. HIV serology was negative. The brain computed tomography scan and electroencephalogram showed no relevant changes. The patient underwent lumbar puncture that was traumatic due to his agitation, the CSF showed numerous erythrocytes, 4900 leucocytes with polymorphonuclear predominance, a protein concentration of 453 mg/dL and a glucose concentration of 80 mg/dL (blood glucose 128 mg/dL.). He started empirical antibiotherapy with ceftriaxone, ampicillin and acyclovir.

In the third day after admission, the results from the ED showed serum Rapid Plasma Reagin (RPR) reactive with a titer of 1:128 and serum TPHA reactive; CSF-VDRL reactive with a titer of 1:8 and CSF-TPHA reactive. Blood and CSF cultures were negative. The bacterial capsular antigens to *Streptococcus pneumoniae*, Group B *Streptococcus*, *Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae type B* in CSF were not detected. Herpes simplex PCR in CSF was negative.

He stopped the empirical therapy and repeated lumbar puncture. The CSF was clear, showing 194 leucocytes with lymphocytic predominance, a protein concentration of 69 mg/dL and a reactive CSF-VDRL with a titer of 1:4.

The patient also received ophthalmologic examination which was negative.

Towards the clinical case and the findings of the CSF with pleocytosis and reactive VDRL, we assumed the diagnosis of neurosyphilis presenting as meningeal syphilis and he started treatment with intravenous benzylpenicillin sodium 4 million units every 4 hours for 14 days. The patient presented good evolution with complete resolution of the clinical symptoms. Seven months after the diagnosis of neurosyphilis, the patient was asymptomatic and repeated the lumbar puncture. The CSF was clear and showed resolution of pleocytosis and a non-reactive VDRL.

/ Discussion

Early neurosyphilis which manifests as meningeal or meningovascular involvement of the central nervous system was rare. However, in the beginning of AIDS epidemic, cases of neurosyphilis were noted in patients infected with human immunodeficiency virus. Particularly early neurosyphilis in patients who had been adequately treated for early syphilis; drawing attention to the possibility of increased risk of neurosyphilis in this population, and also reminding clinicians of a previously underrecognized disease[3].

Early symptomatic neurosyphilis involves diffuse inflammation of the meninges resulting in signs and symptoms of meningitis: Headache, stiff neck, photophobia, nausea, vomiting, cranial nerve palsies (including optic or auditory neuropathies manifesting as

blindness, vertigo and deafness), confusion, lethargy and occasionally seizures[2,3]. Syphilitic meningitis most commonly occurs within the first year of infection.

The described case reported a HIV negative patient presenting with typical findings of meningitis in which the CSF characteristics mimicked acute bacterial meningitis. The history of sexual risky behaviours had paramount importance for the suspicion of neurosyphilis together with the assessment of positive serology for syphilis, in the previous 8 months, with serum VDRL titer of 1:128 and reactive TPHA that was compatible with latent syphilis of unknow duration that was inadequately treated. In fact, according to literature most cases of acute syphilitic meningitis reportedly occurred after the inadequate treatment of early syphilis. In the pre-HIV and penicillin era, acute syphilitic meningitis was extremely rare suggesting that the combination of a robust immune system and an excellent drug (even a drug such as benzathine penicillin G that did not penetrate the CSF to achieve treponemicidal levels) was enough to control early CNS infection. The term "neurorecurrence" was coined after had been observed that most cases of acute syphilitic meningitis occurred after failed therapy of early syphilis[2]. The increased incidence in those who were inadequately treated suggest that inadequate or incomplete treatment may alter the immune response in such a way that increases the risk for early neurosyphilis[6].

Neurosyphilis has generally a white blood cell concentration in CSF greater than 10/mL with lymphocytic predominance. Pleocytosis although nonspecific, is a sensitive marker for neurosyphilis. Interestingly in the presented clinical case, the CSF showed, initially, marked pleocytosis (up to 2000 cells/mL that can be present in patients with acute meningeal syphilis)[2]; higher cell counts are seen in early compared to late neurosyphilis[3]. Also, polymorphonuclear lymphocytes may predominate especially in acute syphilis meningitis[2]. The CSF-VDRL test is very specific but a false-positive result may be seen when the CSF is visibly blood-tinged in patients with high serum VDRL[3]. The second lumbar puncture with clear CSF confirmed the VDRL reactivity with a titer of 1:4 and established the diagnosis of neurosyphilis. This lumbar puncture also showed pleocytosis with lymphocytic predominance. The CSF cell count appears to correlate with disease activity and is typically the first parameter to improve after therapy[6]. Finally, the follow-up lumbar puncture, 7 months after the diagnosis and treatment of neurosyphilis, demonstrated cure of the disease with resolution of the pleocytosis and non-reactive VDRL.

The diagnosis of neurosyphilis can be challenging, being essential recognizing the clinical manifestations and evaluating the advantages and pitfalls of the available diagnostic tests. Our case highlights the need to increase the suspicion of neurosyphilis in the broad differential diagnosis of acute meningism in at risk patients i.e. those with risky sexual behaviour. Promoting long term and adequate follow-up is essential in the management of these patients.

/ References

1. Khalil GG. Neurosyphilis: A Historical Perspective and Review. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2010; e157-e168

2. Christina MM. Neurosyphilis. American Academy of Neurology. 2015 Dec; 21(6):1714-1728

3. Khalil GG, Sanjay R, Peter AR. The Modern Epidemic of Syphilis. NEJM. 2020 Feb.

4. Allan HR. Neurosyphilis. NEJM.2019 Oct; 1358-1363.

5. Hui-Lin Z, Li-Rong L, Gui-Li L, Yan-Li Z, Jing-Yi W, Wei-Hong Z et al. Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era. Dermatology. 2013 April.

6. Susan T, Khalil GG. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. Sex Transmi Dis. 2018 Mar; 45(3): 147-151.

RPDI
Janeiro > Abril 2021 / Vol. 16 > N.º 1

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Histoplasmose do Sistema Nervoso Central em um doente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: Diagnóstico Diferencial em Áreas Endêmicas

Central Nervous System Histoplasmosis in a patient living with Acquired Immunodeficiency Syndrome: Differential Diagnosis in Endemic Areas

/ **João Coutinho**[1] / **Ana Tomé**[1] / **André Mendonça**[1] / **Ailton José Soares**[2] / **Lísia Tomich**[1,3]

[1] Departamento de Infectologia, Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad, Goiânia, Brasil

[2] Departamento de Micologia, Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Goiânia, Brasil

[3] Departamento de Infectologia, Universidade de Rio Verde – campus Aparecida de Goiânia, Aparecida de Goiânia, Brasil

Correspondência:
João Victor Soares Coriolano Coutinho.
Dept.º Infectologia/Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad. Av. Contorno 3556, Jardim Bela Vista, 74.853-120, Goiânia, Goiás, Brasil.
Phone: 55 62 3201-3658
Mobile: 55 63 992575308
Email: jvevcmedico@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
22/07/2020

Artigo aceite para publicação em
21/10/2020

/ Resumo

Este relato de caso descreve a dificuldade em fazer o diagnóstico de neurohistoplasmose em um paciente com Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV). O envolvimento neurológico nos casos de histoplasmoses é raro, aparecendo quando há um comprometimento expressivo da imunidade. Essa patologia está associada a uma alta morbidade e mortalidade, sendo um diagnóstico diferencial importante em pacientes com HIV e sintomas neurológicos, especialmente em áreas endêmicas para *Histoplasma Capsulatum*.

Palavras-chave: Hipertensão intracraniana; HIV/AIDS; Anfotericina B desoxicolato

/ Abstract

This report describes a difficult diagnosis of neurohistoplamosis in a patient living with Human Immunodeficiency Virus (HIV). Neurological involvement in cases of histoplasmosis is rare and usually happens when the immune system is compromised. This disease has high morbidity and mortality, and as such is an important differential diagnosis in HIV patients with neurological symptoms, especially in areas where the fungus **Histoplasma capsulatum** *is endemic.*

Keywords: *Intracranial hypertension; HIV/AIDS; Amphotericin B Deoxycholate*

/ Introduction

Histoplasmosis is a fungal disease caused by *Histoplasma capsulatum*, a dimorphic fungus endemic in many areas in the world. *H. capsulatum* is commonly found in its mycelial form in soils with high nitrogen content, such as chicken coops and bat caves [1,2]. Humans are infected by inhalation of the mycelial form, which turn into a yeast once it reaches the lungs, and are phagocytosed by macrophages, with potential dissemination throughout the body [3].

Risk factors for disseminated histoplasmosis at any age include large inoculum exposure and acquired immunodeficiency resulting from use of immunosuppressive agents, malnutrition, or human immunodeficiency virus (HIV) infection, particularly those individuals with a CD4-lymphocyte count below 150 cells/mm^3 [4].

The infection of the Central Nervous System (CNS) by *H. capsulatum* can happen in 10-20% of the cases that progresses to the disseminated form, can occur in subacute or chronic forms, with the duration of symptoms ranging from two months to many years [5,6].

The diagnosis can be quite challenging because it has a clinical scenario similar to many other CNS diseases (neurotoxoplasmosis, CNS metastasis, bacterial abscesses, neurotuberculosis and others)[7]. Its mortality rate is about 30% but it can reach up to 60% when associated with AIDS, necessitating a long course of treatment with risk of relapses [5].

This report describes a case of neurohistoplasmosis in a patient living with HIV, who was also being treated for disseminated tuberculosis (TB).

/ Case report

A 40-year-old male sought our service in March 2019 complaining of 4 months of dizziness that progressed to ataxic gait, balance and postural disturbances, diplopia, holocranial headaches, retro-orbital pain, nausea and vomiting for about one month. The patient was a worker at a chicken farm that was occasionally visited by bats in the city of Goiânia-GO (Central-West Brazil).

His previous medical record is notable for HIV and active TB diagnosed in 2017. He completed tuberculosis treatment but stopped using Antiretroviral Therapy (ART) until November 2018, when he was diagnosed with TB again. At that time, his CD4-lymphocyte count was 21 cells/mm^3, and viral load was 424.082 copies/mL.

In January 2019, the patient was diagnosed with disseminated histoplasmosis confirmed by *H. capsulatum* identification in blood culture. He was treated with a 14-day course of amphotericin B deoxycholate and received long-term maintenance therapy with Itraconazole.

In March 2019, when he was admitted to our service with Glasgow Coma Scale score of 15 points, isochoric and photoreactive pupils, cerebellar gait, paresthesia in the left hand and no meningeal irritation signs. A cranial computed tomography (CT) scans showed multiple hypodense areas in the subcortical white matter in the deep frontoparietal region, bilateral ganglion-capsular region, and right temporal lobe, some of them with contrast enhancement. His Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed 8 cells/mm^3, glucose of 40 mg/dL (blood glucose: 110 mg/dL), protein levels of 117 mg/dL and Adenosine Deaminase (ADA) of 2,7 IU/L. Gram and Ziehl-Neelsen staining were negative, and mycobacteria, fungi and bacteria cultures were all negative as well. Serum VDRL was 1:32 and empiric treatment for suspected neurotoxoplasmosis was started with trimethoprim/sulfamethoxazole and aqueous crystalline penicillin for possible associated neurosyphilis. Then CSF analysis with polymerase chain reaction (PCR) for toxoplasmosis and JC virus, FTA-ABS and CSF-VDRL all presented negative results.

Magnetic resonance imaging (MRI) showed multiple nodular enhancing lesions with perilesional edema, randomly distributed throughout the brainstem, cerebral and cerebellar hemispheres (Figure 1). Dexamethasone was then started for 14 days leading to improvement of clinical symptoms and hospital discharge.

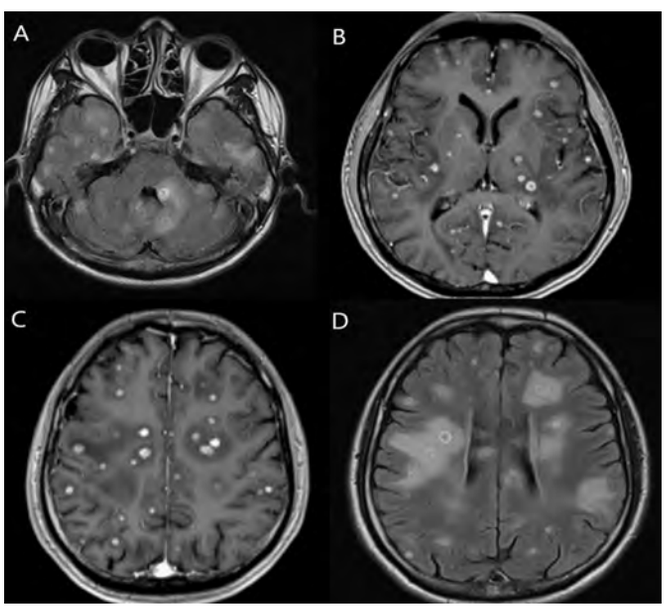


Figure 1 – High-field Nuclear Magnetic Resonance images. A: Axial section in FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) sequence showing multiple rounded nodular lesions with annular enhancement and perilesional edema, distributed on the temporal lobes, cerebellum and left cerebellar peduncle. B and C: Axial section in T1 sequence after use of paramagnetic venous contrast with gadolinium showing rounded nodular lesions, with predominantly annular enhancement, moderate perilesional edema on the brain hemispheres. D: Axial section in FLAIR demonstrating perirolandic region with multiple rounded nodular lesions with surrounding edema in the parenchyma of bilateral brain hemispheres, predominating in the periventricular regions.

However, in May 2019, 7 days after discharge, the patient's neurological condition deteriorated (Glasgow Coma Scale score of 13) and he was readmitted with neck stiffness, positive Kerning´s sign, nystagmus in the right eye and dysarthria. At this time, CSF opening pressure was 40 cmH_2O and reveled increased protein (194 mg/dL) and cellularity (65 cells/mm^3) with predominance of lymphocytes (99%), glucose consumption (37 mg/dL, blood glucose:170 mg/dL), and isolation of *H. capsulatum* from CSF culture (Figure 2). Amphotericin B Deoxycholate was given for 6-weeks, with repetitive therapeutic lumbar punctures performed until opening pressure was normalized after 14 days. The patient showed complete improvement in dizziness and visual disturbances, and had also significant progress in gait and balance. New MRI (Figure 3) demonstrated substantial reduction in nodular lesions and perilesional edema.

/ Discussion

The literature related to the CNS manifestations of histoplasmosis is diverse. Nonetheless, some studies show that certain clinical aspects are more common than others, with meningeal involvement being the most common, characterized by decreased level of consciousness, headaches, cranial nerve involvement, seizures, confusion, neck stiffness and photophobia. These clinical features, despite being the most common ones, may be preceded by several other nonspecific clinical manifestations, which characterizes histoplasmosis with CNS involvement as a chronic disease with periods of exacerbation [8,9].

Other clinical features found in the literature are cognitive impairment, ataxia, vertigo and even stroke [6,9]. It is significant to notice that the patient from our case presented with vertigo, imbalance and unsteady gait months before presenting with the typical manifestations of meningitis, indicating a chronic condition that acutely progressed to the meningeal form.

Although CNS involvement by *H. capsulatum* may occur in immunocompetent individuals, it is much more common among those with some degree of immunosuppression like diabetes, steroid use, solid organ transplants, neoplasia, extremes of ages, but especially in individuals with AIDS [3].

About 90% of cases of CNS histoplasmosis present alterations in imaging, making CT scans and MRI an indispensable part of the diagnostic investigation [3]. A retrospective multicenter study, with 77 patients with confirmed diagnosis of CNS histoplasmosis by CSF culture, showed that 72% of patients had imaging abnormalities, with 4 patients showing abnormal imaging only on MRI. The imaging findings of their sample were diverse, with 20% of the patients presenting with focal mass lesions, and 17% presenting with multiple lesions [10].

The most common radiological finding in CNS histoplasmosis is the presence of multiple lesions with peripheral enhancement with contrast, a nonspecific sign that must direct us to a list of differentials including neurotoxoplasmosis, metastases, bacterial abscesses, fungal abscesses, neurocysticercosis abscess, neurotuberculosis, glioblastoma and even diseases like Lupus and Whipple's disease [11]. In addition to these more frequent findings,

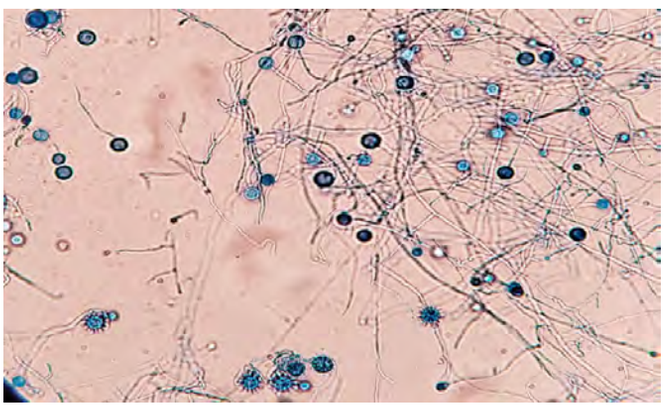


Figure 2 – Cerebrospinal fluid culture showing tuberculate, unicellular, spiculated and rounded macroconidia measuring 8 to 14µm (stalagmospores) formed in short, hyaline and undifferentiated conidiophores, typical of *Histoplasma capsulatum*.

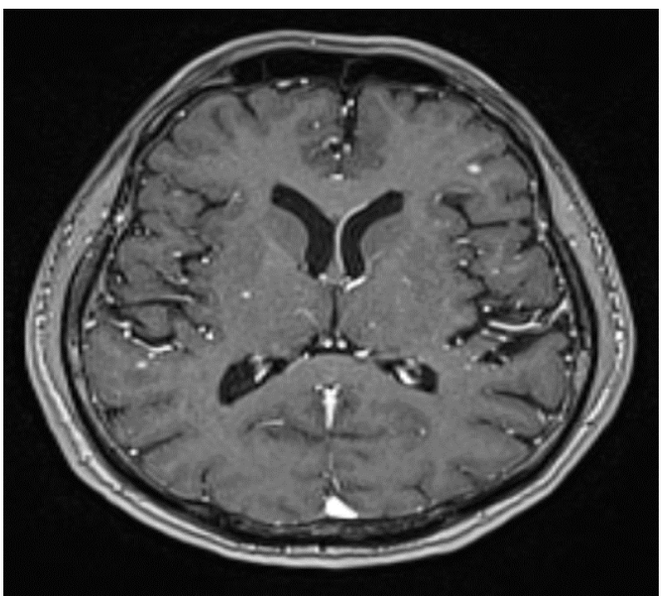


Figure 3 – High-field Nuclear Magnetic Resonance imaging. Axial section in T1 sequence demonstrating reduction of brain lesions after treatment for neurohistoplasmosis.

other abnormalities include meningeal thickening, calcifications, spinal and vascular injuries [6].

It is particularly challenging to confirm the diagnosis of neurohistoplasmosis. CSF culture remains the gold standard, however, it has low sensitivity for the detection of histoplasma. Likewise, cultures can take up to six weeks to grow, delaying diagnosis and treatment with catastrophic consequences and, due to the severity of neurohistoplasmosis, many patients may die even before results arrive [7,11,12].

Aiming to minimize this burden, recent studies have been focusing on the detection of antigens and antibodies for histoplasma in the CSF via immunoenzymatic assays, which have been showing higher sensitivity (98%) and specificity (90%), and the ability to decrease time for diagnosis and treatment [7].

In our case, it took 21 days for the patient's CSF culture to produce positive results. Previously, the patient had already had three CSF analyses with negative cultures for fungi. The CSF culture was only able to identify the pathogen when the patient developed the meningeal form of the disease, but even before, he had already presented other neurological symptoms. This fact highlights the limitations of CSF culture for the diagnosis of neurohistoplasmosis, especially in cases where there is no meningeal involvement.

Also noteworthy is the fact that even before isolating the pathogen in the CSF, the patient was found to have disseminated histoplasmosis, with a positive blood culture for *H. capsulatum*. This fact should be valued as it could indicate that his previous neurological involvement could be caused by *H. capsulatum*, which enabled empiric treatment, as it is common practice with several other serious diseases involving AIDS patients.

The latest guidelines from the Infectious Diseases Society of America (IDSA) [4], on CNS histoplasmosis states that its treatment should be done with Liposomal Amphotericin B at a dose of 5 mg/kg/day during 4 to 6 weeks, with a maximum dose of 175 mg/kg. This should be followed by a maintenance phase with Itraconazole 200 mg, 2 to 3 times a day, during at least 1 year and until normalization of the CSF, with negative testing for histoplasma antigen in the CSF, and in the case of HIV patients, until CD4 count is greater than 150 cells/mm^3. It is also advised to monitor serum drug levels, in order to confirm the therapeutic efficacy for CNS penetration. Although the recommended drug of choice is Liposomal Amphotericin B, because of less adverse effects and greater penetration into the CNS, in many places of Brazil, access to this medication is limited due to its high cost. In our study the patient was treated with Amphotericin B Deoxycholate and was able to continue treatment for only 5 weeks, instead of 6, due to the development of acute renal failure. The patient continued being monitored in an outpatient setting, using Itraconazole for maintenance.

In conclusion, although neurological involvement in histoplasmosis is rare, it should be included in the differential diagnosis of neurological conditions in individuals with HIV/AIDS, especially those from endemic regions. Early and accurate diagnosis are essential for proper treatment, ensuing a reduction in disease morbidity.

Acknowledgments

The authors would like to thank Alexander C. Lees, Senior Lecturer in Manchester Metropolitan University/UK, and Nárgila G. Moura for the English language review.

/ References

1. Manos NE, Ferebee SH, Kerschbaum WF. Geographic variation in the prevalence of histoplasmin sensitivity. Dis Chest. 1956;29(6):649–68.

2. Armstrong PA, Jackson BR, Haselow D et al. Multistate epidemiology of histoplasmosis, United States, 2011–2014. Emerg Infect Dis. 2018;24(3):425–31.

3. Medoff G, Kobayashi GS, Painter A, Travis S. Morphogenesis and pathogenicity of *Histoplasma capsulatum*. Infect Immun. 1987;55(6):1355–8.

4. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007;45(7):807–25.

5. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system: a clinical review. Med (United States). 1990;69(4):244–60.

6. Machado LR, Nóbrega JP, Livramento JA, Vianna LS, Spina-França A. Histoplasmosis of the central nervous system. Clinical aspects in 8 patients. Arq Neuropsiquiatr. 1993;51(2):209–12.

7. Bloch KC, Myint T, Raymond-Guillen L, Hage CA et al. Improvement in diagnosis of Histoplasma meningitis by combined testing for Histoplasma antigen and immunoglobulin G and immunoglobulin M anti-Histoplasma antibody in cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis. 2018;66(1):89–94.

8. Trofa D, Nosanchuk JD. Histoplasmosis of the central nervous system. J Neuroparasitology. 2012;3(7):1–7.

9. Loughan AR, Perna R, Hertza J. Cognitive impairment and memory loss associated with histoplasmosis: a case study. Clin Neuropsychol. 2014;28(3):514–24.

10. Wheat LJ, Myint T, Guo Y, Kemmer et al. Central nervous system histoplasmosis: multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. Med (United States). 2018;97(13):e0245.

11. Gonzalez HH, Rane M, Cioci A, Goodman S, Espinosa PS. Disseminated central nervous system histoplasmosis: a case report. Cureus. 2019;11(3):e4238.

12. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. Clin Infect Dis. 2011;53(5):448–54.

Com as naturais reservas inerentes ao momento de incerteza em que continuamos a viver, divulga-se a agenda de eventos chamando a atenção para a possibilidade de cancelamento ou de alteração.

EVENTOS NACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ Pandemias na era da globalização (Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)
Coimbra, 25-26 de maio de 2021
https://www.pandemias2021.pt/

/ 9º Encontro Nacional de Clínica de Ambulatório VIH/Hospitais de Dia (Serviço de Doenças Infeciosas, centro Hospitalar de S. João, Porto)
Porto, junho de 2021

/ 17º ENAI Encontro Nacional de Atualização em Infeciologia (Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar do Porto)
Porto, Out 2021

/ XV Congresso Nacional de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica e XIII Congresso Nacional VIH/SIDA (SPDIMC/APECS)
Lisboa, dezembro de 2021

EVENTOS INTERNACIONAIS DA ESPECIALIDADE >>

/ 15 International Conference on Travel Medicine and Infectious Diseases
21-21 de maio 2021, Vancouver, Canada
https://waset.org/travel-medicine-and-infectious-diseases-conference-in-may-2021-in-vancouver

/ Internacional Conference on HIV AIDS
24-25 de maio 2021, Londres, Reino Unido
https://waset.org/hiv-and-aids-conference-in-may-2021-in-london

/ World Microbe Forum
20-24 de june 2021/Online worldwide
https://www.worldmicrobeforum.org/

/ International Liver Congress
23-26 junho 2021, Amsterdão, Holanda
https://easl.eu/event/the-international-liver-congress-2021/

/ 31st ECCMID
9-12 julho de 2021, Viena, Áustria
https://www.escmid.org/index.php?id=4238

/ 11th IAS
18-21 julho de 2021, Virtual event with a local partner hub in Berlin, Alemanha
https://www.ias2021.org/

RPDI Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica

Checklist destinada aos Autores

Título do manuscrito:

Nome do primeiro Autor:

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

Nota: para informações complementares sobre as normas de publicação, consulte o site da SPDIMC *http://spdimc.org/revista/normas-de-publicacao/*

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

(Assinatura do Primeiro Autor)

Data: ☐☐☐☐ / ☐☐ / ☐☐

(Este documento pode ser fotocopiado)