

DIRECTOR

José López Castro  
Servicio de Medicina Interna HCML (Lugo)

DIRECTOR ADJUNTO

Manuel Fernández Muínelo  
Servicio de Medicina Interna CHUO (Ourense)

HEREDEROS DEL FUNDADOR DE GALICIA CLÍNICA

Luis Gutiérrez-Moyano Zimmermann  
Heredero del fundador de Galicia Clínica

Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann  
Heredera del fundador de Galicia Clínica

COMITÉ EDITORIAL

Gustavo Adolfo Parra Zuluaga MD FACP

Dep. Medicina Interna, Profesor Asociado Universidad Autónoma de Bucaramanga-UNAB (Bucaramanga, Colombia)

Jorge Óscar García Méndez

Dep. Medicina Interna-Infectología (Ciudad de México, México)

María Teresa Alves Pérez

NECOM Universidad de Vigo (Vigo, España)

Emilio José Casariego Vales

S. de Medicina Interna HUILA (Lugo, España)

Antonio Javier Chamorro Fernández

S. de Medicina Interna CAUSA (Salamanca, España)

José Antonio Díaz Peromingo

S. de Medicina Interna HCLUS (Santiago de Compostela, España)

Javier de la Fuente Aguado

S. de Medicina Interna POVISA (Vigo, España)

Juan Antonio Garrido Sanjuán

S. de Medicina Interna CHUF (Ferrol, España)

Carlos González Guitián

S. de Bibliotecología CHUAC (A Coruña, España)

Fernando Antonio De La Iglesia Martínez

S. de Medicina Interna CHUAC (A Coruña, España)

Miguel Marcos Martín

S. de Medicina Interna CAUSA (Salamanca, España)

Paula Pesqueira Fontán

S. de Medicina Interna Hospital Barbanza (A Coruña, España)

Ramón Rabuñal Rey

Unidad de Enfermedades Infecciosas HUILA (Lugo, España)

Hugo Guillermo Ternavasio de la Vega

S. de Medicina Interna CAUSA (Salamanca, España)

Juan Torres Macho

Director médico Hospital Infanta Cristina (Madrid, España)

COMITÉ CIENTÍFICO

Marianne Camargo

Dpto. Internal Medicine Mount Sinai Medical Center (NYC, Estados Unidos)

Luis Barreto Campos

Dep. Medicina Interna (Lisboa, Portugal)

José Luis Díaz Díaz

S. de Medicina Interna CHUAC (A Coruña, España)

Elena Fernández Bouza

S. de Medicina Interna CHUF (Ferrol, España)

María José García Pais

S. de Medicina Interna HUILA (Lugo, España)

Arturo González Quintela

S. de Medicina Interna HCLUS (Santiago de Compostela, España)

Francisco Luis Lado Lado

S. de Medicina Interna HCLUS (Santiago de Compostela, España)

José Masferrer Serra

S. de Medicina Interna HCV (Ourense, España)

Julio Montes Santiago

S. de Medicina Interna, EDXI Vigo (Vigo, España)

Rafael Monte Secades

S. de Medicina Interna HUILA (Lugo, España)

José Domingo Pereira Andrade

S. de Medicina Interna CHUAC (A Coruña, España)

Antonio Pose Reino

S. de Medicina Interna HCLUS (Santiago de Compostela, España)

Jorge Luis Torres Triana

S. de Medicina Interna CAUSA (Salamanca, España)

Francisco Javier García Sánchez

S. de Medicina Interna Hospital Quirón-Salud (Toledo, España)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano

Incluida en Latindex, IME-Biomedicina del CSIC, Dialnet, Dulcinea, Directory of Open Access Journals, ROAD (Directory of Open Access scholarly Resources), WorldCat, Suncat, Miar, Scilit y CiteFactor.

Fotografía portada: Yolanda Carbajales

Edita: SOGAMI / ISSN: 0304-4866

Depósito legal: C 3533-2008

www.galiciaclinica.info

www.meiga.info



## Índice

### Summary

#### EDITORIAL

### 2 Gripe y vacunación: dos caras de la misma moneda

*Flu and vaccination: two sides of the same coin*

De la Fuente Aguado J

#### ORIGINAL

### 4 Efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de gripe grave (hospitalización) en un área sanitaria. Temporada 2015-2016

*Effectiveness of the influenza vaccine in the prevention of severe influenza (hospitalization) in a health area. Season 2015-2016*

Pena Martínez M, Felpeo Nodar I, Pérez Castro S, del Campo Pérez VM

#### REVISIÓN

### 12 Involvemento Gastrointestinal na Esclerose Sistémica

*Gastrointestinal involvement in Systemic Sclerosis*

Real A, Lopes C, Almeida I, Marinho A, Vasconcelos C

#### CASOS CLÍNICOS

### 19 Púrpura trombocitopénica trombótica refractaria

*Thrombotic thrombocytopenic purpura*

Araújo E, Boaventura R, Cardoso MT

### 21 Adenopatía supraclavicular como forma de presentación de cancro da próstata metastizado

*Cupraclavicular lymphadenopathy as initial presentation of prostate cancer*

Temido H, Oliveira-Santos M, Parente F, Carvalho A

### 24 Mononeuropatía Múltipla como forma de presentación da Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte

*Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis presenting as Mononeuritis Multiplex*

Fernandes TM, Bettencourt H, Martins J, Costa A

### 27 Doenças do Interstício Pulmonar - um diagnóstico difícil: a propósito de um caso clínico

*Interstitial Lung Disease - a difficult diagnosis: a case report*

Coelho I, Costa S, Gomes G, Margarida Ferreira A

#### IMÁGENES EN MEDICINA

### 30 Ramsay Hunt syndrome: an uncommon presentation in an immunocompetent patient

Cascais Costa J, Pereira C

### 31 Nódulo de la hermana María José

Sister Mary Joseph' nodule

González Vigo V, Gómez Longueira P

### 32 Manifestation of an undiagnosed HIV infection.

Lopes J, Almeida F

### 33 Empiema massivo em doente imunocompetente

*Massive empyema in an immunocompetent patient*

Sousa L, Santos J

#### CARTA AL DIRECTOR

### 34 Dos trágicas trombosis puerperales: Paula Modersohn-Becker y María Estuardo

*Two tragic puerperal thrombosis: Paula Modersohn-Becker and Mary Stuart*

Montes-Santiago J

# Gripe y vacunación: dos caras de la misma moneda

*Flu and vaccination: two sides of the same coin*

**Javier de la Fuente Aguado**

*Hospital Povisa. Vigo (Pontevedra)*

La llegada de los meses fríos trae cada año un nuevo brote de gripe, ya sea de carácter estacional o pandémico, como la producida por el virus A (H1N1) en 2009-2010<sup>1</sup>. Las epidemias anuales de gripe conllevan una importante morbimortalidad y suponen un reto para los sistemas de salud de nuestro país, saturados ya en condiciones de funcionamiento normal, por el elevado consumo de recursos sanitarios que provocan y que se traduce en un considerable aumento en la frecuentación de pacientes atendidos en consultas, servicios de urgencias y hospitalizaciones. Este conocido hecho añadido a que en los dos últimos años en Galicia ha coincidido el pico de actividad gripal alrededor de las fiestas navideñas ha llevado al límite del colapso a algunos hospitales.

La principal medida de control frente a la gripe es la vacunación anual, especialmente aconsejada desde las autoridades sanitarias a los grupos de población considerados de alto riesgo de contraer la infección o de padecer complicaciones graves. Asimismo, se aconseja también vacunar a aquellos colectivos que puedan diseminar la infección, como el personal sanitario o de otras instituciones que proporcionan servicios esenciales a la comunidad. Por tanto, los objetivos principales de la vacunación antigripal son reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la gripe y el impacto de la enfermedad en la comunidad<sup>2</sup>.

El primer virus de la gripe humana, conocido como A/W/33, fue aislado en 1933 por Smith, Andrews y Laidlaw. Doce años después, en 1945, se aprobó la primera vacuna antigripal en Estados Unidos de América para uso militar. Esta vacuna estaba compuesta por virus completos inactivados de la gripe A y B, y se ensayó en reclutas del ejército y estudiantes universitarios, siendo el investigador principal Thomas Francis Jr. en estrecha asociación con Jonas Salk, uno de los descubridores de la vacuna de la polio<sup>3</sup>.

Han pasado pues 70 años desde entonces y la vacuna sigue generando aún dudas sobre su verdadera eficacia, puesto que no ofrece protección total durante los brotes anuales, ni por supuesto frente a epidemias venideras.

El objetivo de las actuales estrategias de vacunación, y requisito indispensable para su autorización y posterior comercialización, es inducir la producción de anticuerpos neutralizantes que puedan unirse a la hemaglutinina del virus para interferir con la entrada del virus en la célula huésped. La selección de las cepas que deben ser incluidas en la vacunas se efectúa con meses de antelación a la epidemia, generalmente en febrero. Para ello se tienen en cuenta los datos ofrecidos por los diversos sistemas de vigilancia virológica y epidemiológica de la enfermedad, lo que permite detectar y caracterizar precozmente los virus de la gripe circulantes y evaluar su capacidad de difusión en la población. A nivel mundial el Programa de

Vigilancia de Gripe de la OMS recoge y analiza datos epidemiológicos y virológicos de los distintos países, áreas y territorios del mundo. En Europa, el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC) coordina desde 2008 la Red de Vigilancia Europea de Gripe (European Influenza Surveillance Network [EISN]). La vigilancia de la gripe en España se sirve de la ayuda de diversos sistemas y fuentes de información: sistema centinela de vigilancia de la gripe, vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe, notificación de brotes de gripe, mortalidad relacionada con la gripe, y vigilancia del virus respiratorio sincitial que permiten ofrecer una visión amplia del comportamiento de la enfermedad y de los virus gripales circulantes, tanto en el conjunto del Estado español como en cada Comunidad Autónoma<sup>4</sup>.

La respuesta inmunitaria provocada por la vacuna es específica frente a los antígenos presentes en ella. Sin embargo, el virus de la gripe es un virus RNA con una maquinaria de replicación "imperfecta" predispuesta a cometer, y no corregir, errores. Estos errores pueden acumularse y perpetuarse generando una gran variabilidad genética entre las cepas virales circulantes. Esta variabilidad genética es responsable de la aparición de mutaciones en la expresión de las 2 principales glicoproteínas de la superficie viral: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). De esta manera, los virus de la gripe portadores de estas variantes antigénicas pueden escapar al reconocimiento por los anticuerpos neutralizantes elicitados de forma específica por los componentes de la vacuna y, por tanto, tienen un impacto negativo sobre la eficacia de la vacuna (EV)<sup>5</sup>. Esto se puso de manifiesto en la epidemia de gripe A de 2014-2015 en los Estados Unidos. La secuenciación de la NA en diferentes regiones geográficas demostró una disparidad entre la cepa de la gripe A (H3N2) incluida en la vacuna, (A/Texas/50/2012), y la cepa circulante (A/Switzerland/9715293/2013-like), con el 81% de las muestras virales aisladas mostrando un grupo genético diferente del componente H3 de la vacuna, de tal manera que la eficacia de la vacuna pasaba del 44% para el grupo genético coincidente (3C.3b) al 1% para otras variantes (3C.2a)<sup>6,7</sup>. Otro problema para determinar la verdadera EV está en la metodología empleada para su determinación. El método ideal sería efectuar un ensayo clínico controlado y aleatorizado estableciendo el riesgo relativo de adquirir la enfermedad entre vacunados y no vacunados, determinando de forma unívoca el verdadero valor protector de la vacuna. Sin embargo, estos estudios plantean varios problemas que los hacen impracticables en la vida real: son muy costosos, deberían realizarse anualmente y chocan con cuestiones éticas en los pacientes que tienen más riesgo de infectarse o desarrollar complicaciones si eventualmente fueran incluidos en el grupo placebo. Por ello

*“La principal medida de control frente a la gripe es la vacunación anual, especialmente aconsejada desde las autoridades sanitarias a los grupos de población considerados de alto riesgo”*

se ha adoptado como método alternativo, y más factible, los estudios observacionales anuales de casos y controles utilizando el diseño denominado “test negativo”. En dichos estudios, se reclutan personas que se presentan en un institución sanitaria con un síndrome de interés y un test diagnóstico (en este caso enfermedad respiratoria aguda compatible con gripe y realización del test pertinente para diagnosticarla). Con el fin de calcular la eficacia de la vacuna (EV), las tasas de vacunación contra la gripe entre individuos con test de la gripe positivo (casos) se comparan con las tasas de vacunación entre individuos con test de la gripe negativo (controles). La efectividad se calcula como:  $100 \times (1 - \text{odds ratio})$ . Las principales limitaciones están en que su universo queda limitado a los pacientes que requieren atención médica u hospitalización y la sensibilidad y especificidad del test de la gripe utilizado. Con la intención de monitorizar la EV estos estudios se realizan de forma anual en Europa, Estados Unidos y Canadá. Si el tamaño de la población evaluada es lo suficientemente grande se puede calcular la EV ajustada por grupos de edad, tipo de vacuna y tipo de virus<sup>8</sup>.

En el mejor de los casos se acepta que la eficacia y efectividad de la vacuna antigripal es moderada y que el principal determinante de la eficacia es la concordancia entre las cepas incluidas en la vacuna y las cepas circulantes. No queda claro aún que haya diferencia en la eficacia entre vacunas con virus inactivados o con virus vivos atenuados. Otros factores que pueden influir en la respuesta son la edad, la exposición previa, y la estabilidad de la vacuna durante el proceso de elaboración, manufacturación, conservación y distribución<sup>9,10</sup>. Recientes meta-análisis han intentado cuantificar el número necesario de pacientes a vacunar (NNV) para prevenir la gripe: mientras en ancianos el NNV es de 30 para prevenir la gripe y de 42 para prevenir infección respiratoria similar a gripe, en adultos sanos son de 71 y de 29, respectivamente. Los mejores resultados de EV se obtienen en niños de 3 a 16 años donde estas cifras disminuyen considerablemente, siendo el NNV para la gripe de 7 y de 20 para infección similar a la gripe<sup>11-13</sup>.

En el presente número de Galicia Clínica, Martínez et al, describen la epidemia de gripe de la temporada 2015-2016 en un área sanitaria de Vigo<sup>14</sup>. Ofrecen una información minuciosa y pormenorizada de gran valor sobre las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes ingresados con gripe. Los datos ofrecidos son esencialmente similares a los publicados en el Informe de Vigilancia de la Gripe en España en la temporada 2015-2016, constatando una primera fase de predominio de gripe A con el virus A(H1N1)pdm09, con posterior aparición y predominio de infecciones causada por el subtipo B<sup>15</sup>. En este estudio, la EV para prevenir el ingreso fue del 34,7% (mayor en hombres), del 44,7% para las complicaciones

graves y del 79,8% para ingresar en UCI. Analizando por subtipos virales la EV frente a gripe B (67%) fue el doble que frente a gripe A (34%)<sup>14</sup>.

Estos resultados confirman la moderada eficacia de la vacuna de la gripe, con el aspecto diferencial de la mayor efectividad en la gripe B ya constatada previamente. Al mismo tiempo enfatizan la disminución en las complicaciones subrayando la necesidad, por un lado, de seguir y fomentar las recomendaciones de las autoridades sanitarias y, por otro no menos importante, de monitorizar el impacto de dichas medidas.

La vacuna de la gripe dista aún del ideal conseguido con otras vacunas frente a otros virus RNA como la polio. Sigue siendo necesario investigar para identificar moléculas virales que sean más estables y que provoquen una protección más eficaz y duradera, así como profundizar en los mecanismos de respuesta inmunológica, no esclarecidos aún, especialmente sobre la implicación que la inmunidad celular pudiera tener en la respuesta y memoria inmunológica de la vacuna.

## Bibliografía

- Jain R, Goldman RD. Novel influenza A(H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:791-6.
- <https://www.sergas.es/Saude-publica/Vacunación-antigripal?idioma=es>
- Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:1085-94
- <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>
- Shim JM, Kim J, Tenson T, Min JY, Kainov DE. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses*. 2017;9(8): pii: E223. doi: 10.3390/v9080223.
- Zimmerman RK, Nowalk MP, Chung J, et al. 2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1564-1573.
- Flannery B, Zimmerman RK, Gubareva LV, et al. Enhanced Genetic Characterization of Influenza A(H3N2) Viruses and Vaccine Effectiveness by Genetic Group, 2014-2015. *J Infect Dis*. 2016;214(7):1010-9.
- Omer SB, Yildirim I. Influenza Vaccine Effectiveness: A Glass Both Half Full and Half Empty. *Clin Infect Dis* 2016;63(12):1574-6.
- Penttinen PM, Friede MH. Decreased effectiveness of the influenza A(H1N1) pdm09 strain in live attenuated influenza vaccines: an observational bias or a technical challenge? *EuroSurveill* 2016;21:pii=30350
- Pavia AT. Influenza vaccine effectiveness: mysteries, enigmas, and a few clues. *J Infect Dis* 2016;213:1521-2.
- Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD004876. doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.
- Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD001269. doi:10.1002/14651858.CD001269.pub6.
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD004879. doi:10.1002/14651858.CD004879.pub5.
- Efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de gripe grave (hospitalización) en un área sanitaria. Temporada 2015-2016. *Galicia Clin* 2018; 79 (1): 04-11
- [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf\\_2016/Informe\\_Vigilancia\\_GRIPE\\_2015-2016\\_v28072016.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2016/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016_v28072016.pdf)

# Efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de gripe grave (hospitalización) en un área sanitaria. Temporada 2015-2016

*Effectiveness of the influenza vaccine in the prevention of severe influenza (hospitalization) in a health area. Season 2015-2016*

Pena Martínez M<sup>1</sup>, Felpeto Nodar I<sup>1,2</sup>, Pérez Castro S<sup>3,4</sup>, del Campo Pérez VM<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Escuela Universitaria de Enfermería Meixoeiro – Universidad de Vigo

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Sergas

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Sergas

<sup>4</sup>Instituto de Investigación Biomédica Galicia Sur. Vigo

## Resumen

**Objetivos:** El objetivo principal de este estudio fue determinar el grado de efectividad de la vacuna antigripal para prevenir el ingreso por gripe en la temporada 2015-2016 en el área de Vigo. Además se analizó la evolución de las hospitalizaciones por gripe de dicha temporada en el área sanitaria.

**Métodos:** Estudio observacional de casos y controles negativos. Los casos se seleccionaron de los pacientes hospitalizados por gripe con una prueba microbiológica de virus gripal positiva. Se emparejaron según edad y sexo con los controles, pacientes ingresados con cuadro gripal con prueba microbiológica negativa frente al virus de la gripe. Sobre el total de pacientes seleccionables se aplicaron una serie de criterios de inclusión y exclusión y tras ello se determinó la efectividad vacunal. Además se analizaron las principales características de los ingresos hospitalarios con confirmación positiva. Se analizó la evolución clínica, el manejo terapéutico, la duración de la hospitalización y las complicaciones.

**Resultados:** Durante la temporada estudiada en el área de Vigo circularon los virus A(H1N1)pdm09 y el virus B, predominando las infecciones por el virus pandémico. Ingresaron 262 pacientes con gripe confirmada, con una distribución similar por género y una media de edad de 53,9 años. Más del 70% de los pacientes hospitalizados presentaban factores de riesgo. Además cerca de la mitad de los pacientes ingresados sufrieron complicaciones gripales graves y un 8% falleció durante la evolución de la enfermedad.

La efectividad vacunal obtenida es elevada y significativa para prevenir el ingreso hospitalario, el ingreso grave (con complicaciones), el ingreso en UCI y frente a todos los subtipos virales. No se demostró una efectividad significativa para prevenir el fallecimiento por gripe ni la hospitalización por gripe en mayores de 75 años de edad.

**Conclusiones:** La vacuna antigripal de la temporada 2015-2016 fue efectiva para prevenir el ingreso hospitalario por gripe en el Área de Vigo. Destaca la efectividad alcanzada para prevenir el ingreso en UCI y frente al tipo viral B.

**Palabras clave:** Gripe estacional. Vacuna antigripal. Efectividad vacunal. Estudio de casos y controles.

## Abstract

**Objectives:** The main objective of this study was to determine the degree of effectiveness of the influenza vaccine to prevent influenza admission in the 2015-2016 season in the Vigo area. In addition, the evolution of hospitalizations due to influenza of said season in the health area was analyzed.

**Methods:** Observational study of negative cases and controls. Cases were selected from patients hospitalized for influenza with a microbiological test of positive influenza virus. They were matched according to age and sex with the controls, patients admitted with influenza-like-illness with negative microbiological test against influenza virus. A series of inclusion and exclusion criteria were applied to the total number of eligible patients and after that the vaccine effectiveness was determined. In addition, the main characteristics of hospital admissions with positive confirmation were analyzed. The clinical evolution, the therapeutic management, the duration of the hospitalization and the complications were analyzed.

**Results:** During the 2015-2016 season in the Vigo area, the A(H1N1)pdm09 virus and the B virus circulated, predominantly pandemic virus infections. There were 262 patients with confirmed influenza, with a similar distribution by gender and an mean of age 53.9 years. More than 70% of hospitalized patients had risk factors. About half of the patients admitted suffered serious influenza complications and 8% died during the course of the disease. The vaccination effectiveness obtained is high and significant to prevent hospital admission, severe admission (with complications), admission to ICU and to all viral subtypes. No significant effectiveness was shown to prevent death from influenza or hospitalization for influenza in people over 75 years of age.

**Conclusions:** The influenza vaccine of the 2015-2016 season was effective in preventing hospital admission due to influenza in the Vigo area. It highlights the effectiveness achieved to prevent admission to the ICU and against type B virus.

**Keywords:** Seasonal influenza. Flu vaccine. Vaccine effectiveness. Case-control study.

## Introducción

La gripe es una enfermedad aguda inducida por un grupo de virus de la familia Orthomyxoviridae<sup>1</sup> que afecta a las vías respiratorias. Esta enfermedad es un grave problema de salud pública debido a su gran poder de transmisión y, aunque puede cursar de manera leve, en ocasiones deriva en complicaciones graves e incluso puede llevar a la muerte<sup>2</sup>. Tal es la gravedad de esta patología que se estima que entre el 10 y el 20% de la población se ve afectada cada año en

España<sup>3</sup>, encontrando las mayores tasas de hospitalización, mortalidad y complicaciones asociadas en los mayores de 65 años de edad<sup>4</sup>.

En España la temporada 2015-2016 ha sido de baja intensidad, con una duración de once semanas y un inicio tardío, alcanzando su mayor pico a finales del mes de febrero y finalizando en la última semana de marzo. Predominó la circulación del virus pandémico, A(H1N1)pdm09, con una pos-

terior modificación en el patrón, que supuso un predominio del virus B. Además, durante esta temporada las mayores tasas de incidencia acumulada se observaron entre el grupo de edad de 0 a 4 años, aunque la mayor proporción de hospitalizaciones se concentró en los mayores de 64 años<sup>5</sup>. La medida más efectiva para disminuir la morbilidad y mortalidad de la gripe, es la vacunación de las personas de los grupos de riesgo<sup>6</sup>. Debido a los cambios que se producen en los virus influenza, la composición de la vacuna debe ser reformulada cada año, y, por lo tanto, se debe administrar la vacuna de manera anual.

Para la temporada 2015-2016 la recomendación de la OMS<sup>7</sup> para la composición de la vacuna antigripal trivalente, era la siguiente: cepa análoga A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, cepa análoga A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) y cepa análoga B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata).

Siguiendo estas recomendaciones, en la Comunidad Autónoma de Galicia, la Consellería de Sanidade puso en marcha la campaña anual de vacunación antigripal, de dos meses de duración (19 de octubre a 19 de diciembre de 2015), ofreciéndola a todos los grupos de riesgo<sup>6</sup>. Durante dicha campaña se administraron 485.593 dosis de vacuna antigripal, 22.000<sup>8</sup> más que en la temporada anterior, sin embargo, no se alcanzaron los objetivos de cobertura vacunal en ningún grupo de riesgo. Además en el área en el que se llevó a cabo el estudio, el área de Vigo, se obtuvo la tasa de vacunación, en mayores de 65 años, más baja de toda la comunidad, un 49,8%.

Debido a las constantes modificaciones que se suceden en los virus de la gripe la vacuna debe reformularse anualmente. Como consecuencia, la efectividad de la vacuna antigripal estacional varía cada temporada en función del grado de concordancia entre los virus incluidos en la vacuna y los virus que realmente circulan. Por esto, conocer la efectividad de la vacunación es prioritario en muchos países, ya que ayuda a establecer la verdadera capacidad de prevención de la vacuna antigripal y permite el planteamiento de estrategias vacunales dirigidas a los colectivos con mayor efectividad o incluso la adopción de otras medidas como la quimioprofilaxis.

Actualmente los estudios más eficientes para determinar la efectividad vacunal son los estudios de casos y controles negativos que nos aportan mucha información pese a estar potencialmente sujetos a un gran número de sesgos como los sesgos de selección, que pueden ocurrir durante la selección de los casos y controles, o los sesgos de información, errores que pueden cometerse durante la recogida de datos. Dada la necesidad de monitorizar la efectividad de la vacuna surge en Europa un sistema capaz de estimar ésta a tiempo real, denominado I-MOVE (Influenza-Monitoring Vaccine Effectiveness), promovido por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC)<sup>9</sup>. El Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE), participa en este proyecto europeo mediante diferentes redes centinelas en-

tre las que no se encuentran las Comunidades de Galicia ni Murcia, que utilizan otros sistemas. El sistema utilizado para monitorizar la evolución de la gripe estacional cada temporada en Galicia se basa en: las llamadas por gripe e infección respiratoria aguda (IRA) al 061, los registros informatizados de gripe en Atención Primaria del SERGAS, la información microbiológica y la información sobre ingresos hospitalarios con gripe confirmada. Por esto, pese a tener datos sobre la efectividad vacunal a nivel europeo y también a nivel estatal, no existen datos acerca de la efectividad vacunal en Galicia ni sobre la evolución de la gripe y las hospitalizaciones en el Área de Vigo.

El estudio que se plantea pretende estimar la efectividad de la vacuna antigripal en prevención de casos graves confirmados por laboratorio en el Área de Vigo durante la temporada 2015-2016, ya que se hace necesario comprobar, para cada temporada, la efectividad de la vacuna, y los datos disponibles de la temporada anterior (2014-2015) nos mostraban una efectividad muy baja.

## Métodos

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo de las hospitalizaciones con confirmación microbiológica para virus gripales para caracterizar los ingresos por gripe en el Área de Vigo durante la temporada 2015-2016. Tras ello se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles con el objetivo de determinar la efectividad de la vacuna antigripal para prevenir el ingreso hospitalario por gripe, en el mismo ámbito geográfico y temporal.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo observacional utilizando la información de los ingresos con identificación microbiológica de algún virus gripal durante la temporada 2015-2016, disponible en el registro de enfermedades de declaración obligatoria (SXNOE-Vixia) del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Se incluyeron todos aquellos pacientes que durante la temporada 2015-2016 presentaron una prueba microbiológica positiva para algún virus gripal con ingreso hospitalario en alguno de los hospitales de atención especializada del CHUVI. Para determinar microbiológicamente la presencia del virus se llevaron a cabo dos tipos de pruebas sobre las muestras recogidas: la inmunofluorescencia y, mayoritariamente, la reacción de cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR).

Posteriormente se realizó un estudio observacional de casos y controles negativos para gripe, con el objetivo de determinar la efectividad de la vacuna antigripal, en la prevención de la hospitalización por gripe.

La población diana fue la formada por los residentes en todos aquellos municipios que componen el Área de Vigo con adscripción al CHUVI durante la temporada de gripe estacional 2015-2016.

Se definió caso como aquel paciente ingresado en el CHUVI durante los meses de temporada de gripe estacional con

identificación microbiológica de algún virus influenza. Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes con sospecha de infección de origen nosocomial.
- Pacientes con fecha de nacimiento posterior al 31 de diciembre de 2014 (no indicación de vacunación).
- Pacientes con residencia fuera del Área del Vigo.

Se consideró control a aquellos pacientes ingresados con diagnóstico de sospecha de cuadro gripal y pruebas microbiológicas negativas para virus influenza. Se seleccionaron dos controles por cada caso, del mismo sexo y con una diferencia de edad máxima de cinco años y se aplicaron los mismos criterios de exclusión.

Para los casos y los controles se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, fecha de confirmación microbiológica positiva o negativa del virus gripal, vacunación frente a la gripe y fecha de vacunación.

Se utilizó SPSS 15.0 como software. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de los datos, para ello las variables cualitativas se presentaron según la frecuencia y el porcentaje. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar, sustituidas por la mediana y los percentiles cuando estas no seguían una distribución normal.

Se realizaron pruebas que permitiesen comparar la relación entre diferentes variables: chi cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) o el test exacto de Fisher en su defecto, test t de student y el análisis de varianza (ANOVA). De esta forma se compararon los valores entre los grupos para descubrir la existencia de diferencias y si estas eran o no significativas. Para determinar el nivel de significación se utilizó un valor de  $\alpha$  de 0,05.

Se calculó la efectividad vacunal con Epidat 3.1, un programa elaborado por la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) que permite realizar análisis estadístico y epidemiológico de datos tabulados. Se utilizó la siguiente fórmula para calcular la efectividad, utilizando la odds ratio y ajustando el valor con intervalos de confianza del 95% (IC 95%):

Efectividad vacunal =  $(1 - \text{Odds Ratio}) \times 100$

## Resultados

Por los ingresos hospitalarios, la temporada de gripe estacional 2015-2016 en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) abarcó desde la semana 47 de 2015 hasta la 25 de 2016. La distribución temporal de los casos presenta variaciones destacables en su curva epidémica, con un ascenso más marcado en el número de casos entre las semanas 4 y 6 y un pico en la semana 7 (mes de febrero).

La tasa de hospitalización por gripe, durante el total de la temporada, para el área completa ha sido de 59,1/100.000 habitantes, con variaciones entre 53 y 110 según zonas sanitarias de atención integrada.

En la gráfica 1 podemos observar las diferencias de frecuencia de aparición de los casos entre los diferentes tipos virales presentes a lo largo de la temporada.

El A(H1N1)pdm09 es el subtipo de primera aparición, con una frecuencia mayor en la curva epidémica. De forma más tardía y con una frecuencia menor aparecen el resto de subtipos virales. La aparición del virus B no sucede hasta alcanzar el máximo pico de gripe estacional por el virus pandémico A(H1N1) pdm09 en la semana 6.

La distribución por sexo de los casos es similar, 129 casos en mujeres (49,3%); de las cuales un 16,3%, es decir 21 mujeres, estaban embarazadas en el momento del ingreso hospitalario. Por otra parte, la distribución según la edad muestra una media de 53,4 años, con una desviación estándar de 27,3 y un rango de edad entre los 19 días y los 92 años de edad. Hay un mayor número de hospitalizaciones en las edades más extremas de la vida, la infancia y la vejez. Si comparamos la distribución de los casos según la edad y sexo (gráfica 2), se observa una clara diferencia entre los 20 y 39 años de edad, con una frecuencia mayor en mujeres que corresponderían con las mujeres embarazadas.

Analizando los días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso obtenemos una demora de ingreso con una mediana de 3 días (0, 36). Diferenciando los datos por género observamos un ingreso tras los primeros síntomas más temprano en las mujeres que en los hombres (3,3 días vs 4,4 días,  $p=0,04$ ).

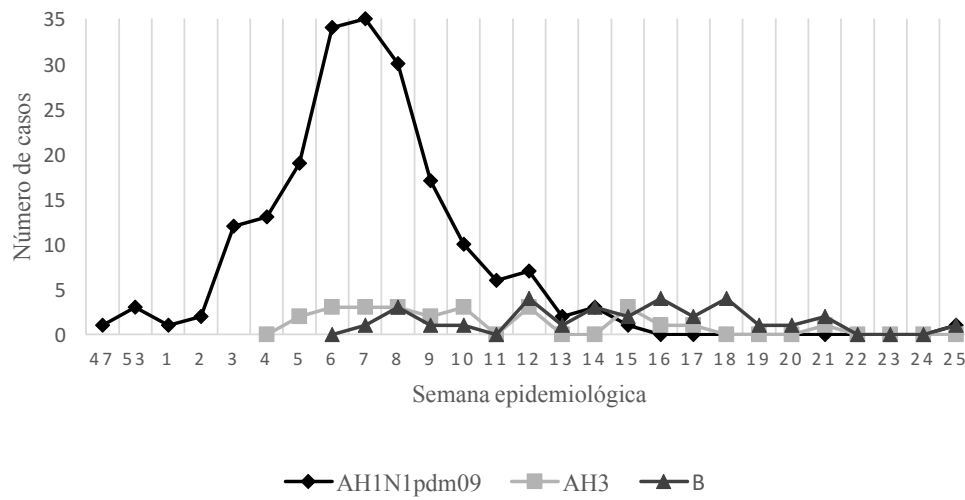
La mediana de días de ingreso en el hospital es de 7 días con un máximo de 125 y un mínimo de un día de ingreso en el hospital. Si cuantificamos la media de estancia hospitalaria según el sexo, observamos que los varones presentan ingresos con mayor número de días de estancia, con diferencias estadísticamente significativas (13,3 días vs 9,6 días,  $p=0,048$ ). Comparando los días de estancia con la edad de los pacientes (gráfica 3), se constata que existe una relación clara, mostrando un mayor número de ingresos y de mayor duración en edades más avanzadas de la vida.

En cuanto al tratamiento, de los 262 casos de ingreso con gripe confirmada en el CHUVI, 156 (59,5%) fueron tratados con un fármaco antiviral, en todos los casos oseltamivir. La pauta de tratamiento fue la estándar (75 mg por vía oral cada 12 horas salvo insuficiencia renal que se administró cada 24 horas). La duración media del tratamiento fue de 6,2 días.

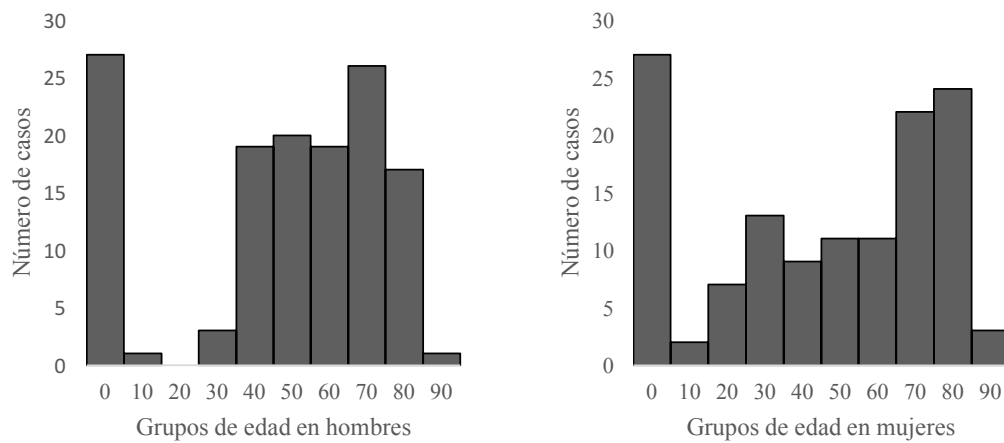
36 pacientes, el 13,7% de los casos, necesitaron ser ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) durante la hospitalización. Un 44,4% de los pacientes ingresados en la UCI precisó ventilación mecánica invasiva (VMI) con un mayor número de días de ingreso hospitalario en aquellos pacientes que precisaron VMI (24,3 días) en comparación con aquellos que utilizaron otras medidas de soporte respiratorio no invasivo (12,8 días) o ninguna medida de soporte ventilatorio utilizada (5 días) ( $p=0,04$ ).

70 pacientes (26,7% del total) de los que ingresaron por gripe habían recibido previamente la vacuna antigripal. Este dato cobra mayor relevancia si observamos dicha frecuencia según los grupos de riesgo (tabla 1).

Gráfica 1. Distribución temporal de los casos según tipo viral.



Gráfica 2. Distribución de los casos según sexo y edad.



Gráfica 3. Relación entre la edad de los pacientes y los días de estancia hospitalaria.

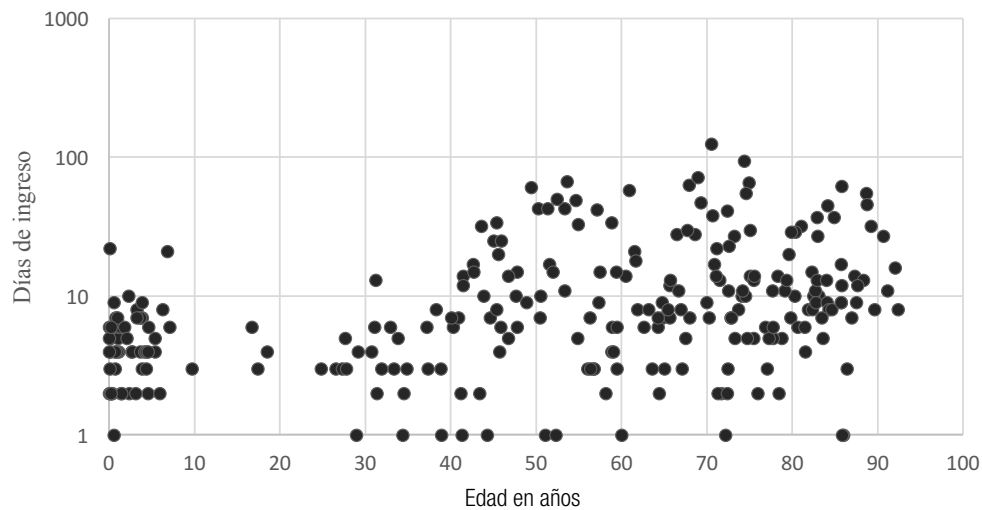


Tabla 1. Tasas de vacunación según grupos de riesgo en el Área de Vigo.

Frecuencia de vacunación	
Grupo de edad entre los 60 y 65 años	28,6%
Mayor de 65 años	50,5%
Gestantes	14,3%
Factores de riesgo	36,3%

Tabla 2. Exitus según tipo viral.

Exitus	Sí	No	Total	p-value
Tipo viral				
A (H1N1) pdm09	19 (9,6%)	178 (90,4%)	197 (100%)	
A (H3N2)	0 (0%)	25 (100%)	25 (100%)	
ANS	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (100%)	
B	0 (0%)	31 (100%)	31 (100%)	
				0,045

Tabla 3. Análisis descriptivo de los casos y controles.

	Casos (n=209)	Controles (n=424)
<b>Sexo</b>		
Mujeres	103 (49,3%)	234 (50,4%)
Hombres	106 (50,7%)	230 (49,6%)
<b>Grupos de edad</b>		
≤5	24 (11,5%)	38 (8,2%)
5-59 años de edad	79 (37,8%)	162 (34,9%)
≥60 años	106 (50,7%)	264 (56,9%)
<b>Municipio de residencia</b>		
Vigo	107 (51,2%)	243 (52,3%)
Otros	102 (48,8%)	230 (49,6%)
<b>Tipo viral</b>		
A (H1N1) pdm 09	160 (76,6%)	
A (H3N2)	18 (8,6%)	
ANS	8 (3,8%)	
B	23 (11,0%)	

En el 43,5% de los casos de hospitalización por gripe se presentó alguna complicación secundaria derivada siendo la más frecuente la neumonía (29%) y las de mayor riesgo, por su relación significativa con el riesgo de fallecer: el síndrome de distress respiratorio (8,8%) o el fallo multiorgánico (3,8%).

La proporción de fallecimientos durante el ingreso en el CHUVI fue de un 8% (21 pacientes), pudiendo atribuir en todos los éxitos un papel a la infección por virus influenza, directamente causal o descompensando patologías previas. Al analizar la relación entre la vacunación y el fallecimiento, no se observa una relación significativa entre éstas ( $p=0,01$ ). A pesar de esto, se destaca que el 66,7% de los fallecidos no había recibido la vacuna antigripal.

Un 61,9% de los fallecidos eran mayores de 65 años de edad, observándose diferencias estadísticamente significativas para el riesgo de morir en estos pacientes ( $p=0,59$ ).

Además, se observaron diferencias significativas en la mortalidad según el tipo de virus (tabla 2), asociándose con el virus pandémico (90,5% de los fallecidos) y los A no tipados, no registrando fallecimientos en ingresos por virus tipo B o A(H3N2).

Al observar las fechas de vacunación en los sujetos del estudio (casos o controles) se constata una mayor frecuencia de administración durante las primeras semanas de la campaña de vacunación, en las dos primeras semanas se administraron más del 50% de las registradas y al finalizar el primer mes de campaña, están vacunados el 80% del total de los vacunados del estudio.

Para la realización del estudio de casos y controles se asignaron dos controles por cada caso, del mismo sexo y con una diferencia de edad que oscilaba en menos cinco años. En la tabla 3 puede verse el análisis descriptivo de ambos grupos.

Al analizar la efectividad vacunal para prevenir el ingreso, se obtuvieron los datos reflejados en la tabla 4, que muestran una efectividad de la vacuna antigripal para la temporada 2015-2016 en el Área de Vigo significativa, de 34,7%.

Para prevenir complicaciones graves se obtuvo una efectividad significativa de 44,7% y en cuanto al ingreso en la Unidad de Cuidados intensivos, la efectividad obtenida es muy significativa, 79,8% (gráfica 4).

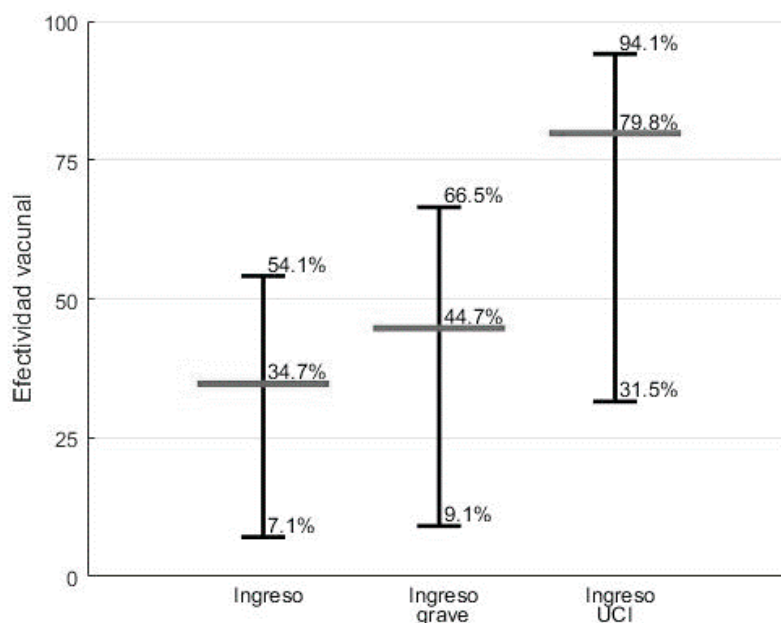
La efectividad de la vacuna antigripal para prevenir el ingreso, comparada por sexos, muestra una efectividad significativa y elevada en hombres, 38,7%, superior a la alcanzada en las mujeres, 30,9%.

Se comparó la efectividad de la vacuna por subgrupos de edad, obteniéndose una efectividad más alta y significativa en los mayores de 60 con un valor de 37,0%, no alcanzando significación estadística en los otros grupos.

La efectividad comparada según el subgrupo viral, muestra una efectividad significativa para todos los subtipos analizados. Frente al tipo viral B la vacuna para la temporada 2015-2016 presenta la efectividad más alta.



Gráfica 4. Efectividad vacunal para prevenir el ingreso, el ingreso grave y el ingreso en UCI.



## Discusión

Los resultados obtenidos durante la realización del presente estudio, demuestran que la vacuna antigripal administrada durante la temporada fue efectiva para prevenir la hospitalización con confirmación microbiológica de virus gripal en el Área de Vigo (34,7%), especialmente para prevenir el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y frente al tipo viral B.

Los resultados concuerdan en mayor o menor grado con estudios elaborados siguiendo metodologías similares para la misma temporada. En Europa se llevó a cabo una investigación por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) con el objetivo de medir la efectividad de la vacuna dentro del programa I-MOVE<sup>9</sup>, en atención primaria de salud, y el resultado indica una efectividad vacunal similar a nuestro estudio, aunque ligeramente superior, 46,3% (IC 95%: 4,9 - 69,7). Sin embargo, un estudio elaborado por Zhang Y. et al. en Pekín<sup>10</sup> siguiendo la misma metodología que el presente, determinó una efectividad vacunal no significativa -37,9% (IC 95%: -103,3 - 6,5) que atribuye la baja efectividad de la vacuna a la falta de correspondencia de la composición de ésta con las cepas circulantes en Pekín.

La temporada de gripe estacional en Vigo comenzó en la semana 47 de 2015 y se prolongó hasta la semana 25 de 2016, produciéndose un mayor número de ingresos hospitalarios durante las semanas seis y once. Ha estado caracterizada por la circulación del virus pandémico A(H1N1) pdm09 con la posterior aparición y aumento de las infecciones causadas por el subtipo B, como en el resto de España y Europa<sup>5</sup>. Esto contrasta con los resultados obtenidos en el estudio realizado sobre la temporada de gripe estacional 2014-2015 en el Área de Vigo por Canoa I<sup>11</sup>; aquella tem-

porada fue atípica, ya que se caracterizó por una circulación de virus gripales con ausencia de circulación del virus pandémico A(H1N1) pdm09, y dos ondas gripales sucesivas, con distintos virus circulantes: A(H3N2) y B. Los resultados de efectividad obtenidos fueron muy bajos con un 2% de efectividad global, no significativa.

Las cepas incluidas en la vacuna correspondieron con las cepas que circularon durante la temporada, lo que justifica la efectividad alcanzada por la vacuna en el Área de Vigo. El subtipo viral para el que la vacuna de la temporada 2015-2016 en nuestra Área alcanzó la mayor efectividad (67,1%) es el subtipo B, pese a la utilización de vacuna trivalente, con sólo un linaje del virus B.

La efectividad de la vacuna para el virus A(H1N1) pdm09 fue significativa de un 34,7% aunque inferior a la alcanzada en otros estudios. En los resultados recogidos por el I-MOVE<sup>9</sup> la efectividad frente a este subtipo viral es del 44,2% (IC95%: -3,1; 69,8). Frente a una efectividad del 64% (IC95%: 44-77) obtenida en un estudio realizado en Canadá<sup>12</sup>.

La distribución por sexos del total de hospitalizaciones registradas durante la temporada en el Área estudiada fue similar. Cabe destacar el número de gestantes que necesitaron ser ingresadas durante la temporada, 21, que suponen el 8% de ingresados frente al 3% de la temporada previa. Además, al analizar la frecuencia que suponen según el número total de mujeres en edad fértil que ingresaron (considerando edad fértil entre los quince y cuarenta y nueve años de edad) nos encontramos con que son el 67,7% de este grupo, mientras que en España supusieron solamente el 14% de las mujeres en edad fértil<sup>5</sup>. El embarazo supone el mayor factor de riesgo para ingresar por gripe en mujeres menores de 40 años, en este grupo poblacional está indicada la vacunación antigripal en cualquier momento del embarazo y, sin embargo, en

Tabla 4. Efectividad vacunal en el Área de Vigo durante la temporada 2015-2016.

	Casos	Controles	EV <sup>a</sup> %	IC 95% <sup>b</sup>	p-value
<b>EV prevención ingreso</b>					
Vacunados	64	171	34,7%	(7,1; 54,1)	0,011
No vacunados	145	253			
<b>EV prevención ingreso grave</b>					
Vacunados	25	171	44,7%	(9,1; 66,5)	0,012
No vacunados	67	253			
<b>EV prevención ingreso UCI</b>					
Vacunados	3	171	79,8%	(31,5; 94,1)	0,002
No vacunados	22	253			
<b>Mujeres</b>					
Vacunados	39	83	30,9%	(-10,4; 56,7)	0,075
No vacunados	87	128			
<b>Hombres</b>					
Vacunados	25	88	38,7%	(0; 64,4)	0,049
No vacunados	58	125			
<b>Mayores de 60 años</b>					
Vacunados	53	135	37,0%	(0; 60,5)	0,034
No vacunados	53	85			
<b>Mayores de 65 años</b>					
Vacunados	50	124	34,0%	(-8,6; 59,9)	0,065
No vacunados	44	72			
<b>Mayores de 75 años</b>					
Vacunados	34	86	26,8%	(-37,8; 61,1)	0,210
No vacunados	24	46			
<b>Virus A</b>					
Vacunados	60	171	30,1%	(0; 51,4)	0,032
No vacunados	127	253			
<b>Virus A (H1N1) pdm09</b>					
Vacunados	49	171	34,7%	(3,7; 55,7)	0,019
No vacunados	111	253			
<b>Virus B</b>					
Vacunados	4	171	67,1%	(1,2; 89,1)	0,028
No vacunados	18	253			

<sup>a</sup> Efectividad vacunal. <sup>b</sup> Intervalo de confianza.

las gestantes ingresadas, la cobertura vacunal era solamente del 14,3%.

En cuanto a la efectividad medida de la vacuna antigripal por sexos, encontramos una efectividad significativa en hombres, mientras que en mujeres la efectividad no es significativa, aunque podría deberse este resultado al tamaño muestral, al presentar intervalos de confianza amplios. Esto contrasta con los resultados obtenidos en el estudio elaborado sobre la temporada 2014-2015 en la misma área de salud<sup>11</sup>. Se encontraba una efectividad superior en las mujeres mayores de 65 años, debido probablemente a que en este grupo de edad los hombres acumulan un mayor número de comorbilidades, con un riesgo basal mayor. Por el contrario, en nuestra serie, esta baja efectividad puede deberse al gran número de embarazadas que ingresaron durante la temporada.

Los grupos de edad avanzada (por encima de 59 años en Galicia) son la principal diana de la vacunación antigripal. Durante la temporada estudiada, la mayoría de los ingresos se produjeron en mayores de 60 años (46,9%), con una diferencia importante con los resultados a nivel nacional, en que el grupo de edad más afectado fue el de menores de quince años<sup>5</sup>.

Además, conforme se aumenta en la edad, se observa que los periodos de hospitalización se prolongan debido probablemente a la comorbilidad. La cobertura vacunal encontrada en los pacientes ingresados mayores de 65 años fue del 50,5%. Se comparó la efectividad vacunal según diferentes subgrupos de edad, obteniendo una efectividad vacunal significativa y elevada para mayores de 60 años (37%) y mayores de 65 años (34%), similares a las alcanzadas en el estudio realizado en Dinamarca<sup>13</sup>, aunque este sólo analizaba la efectividad frente al virus A(H1N1) pdm09. Sin embargo, no se obtuvo una efectividad significativa para mayores de 75 años, que suponen el único subgrupo de edad con una vacuna específica y de administración diferente, por vía intradérmica. Esto puede deberse a que nuestro estudio mide la efectividad de la vacuna para prevenir el ingreso, y se trata del grupo de edad con mayor riesgo a ingresar por su avanzada edad y por otras patologías asociadas.

Durante la temporada, el 13,7% de estos pacientes ingresados necesitaron cuidados críticos frente al 35% de todas las hospitalizaciones por gripe a nivel estatal, publicado en el Informe de Vigilancia de la Gripe en España, temporada 2015-2016<sup>5</sup>. Durante el ingreso en UCI más del 80% de los pacientes necesitaron alguna medida de soporte respiratorio, la más utilizada fue la ventilación mecánica invasiva que, además, se relacionó con un mayor número de días de hospitalización.

Respecto a la atención médica, se ha observado un ingreso hospitalario precoz, similar al de la temporada previa. En las mujeres la media de días desde el comienzo de la sintomatología hasta el ingreso es de 3,3 días, frente a los hombres, que aunque ingresan más tardíamente, presentan estancias hospitalarias más prolongadas.

Las personas menores de 60 años y mayores de 6 meses que, por tener alguna patología crónica, presentan mayor riesgo de padecer complicaciones derivadas de la gripe, deberían vacunarse con periodicidad anual. Del total de pacientes ingresados durante la temporada, más del 70% presentaban factores de riesgo y aproximadamente la mitad de los pacientes ingresados sufrieron complicaciones derivadas de la gripe, siendo la más común la neumonía y las más graves el síndrome de distrés respiratorio agudo y el fallo multiorgánico.

El 8% de los pacientes ingresados en el CHUVI fallecieron durante la hospitalización, un porcentaje inferior al de ámbito estatal (11%). Del total de fallecidos, un 52,4% de los pacientes ingresó en la UCI y un 85,7% fue tratado con un fármaco antiviral, siempre oseltamivir, con pauta estándar. Al mismo tiempo, se determinó un riesgo mayor de fallecer en aquellos pacientes con complicaciones graves y en pacientes de edad avanzada.

## Bibliografía

- Martínez Baz I. Evaluación de la efectividad de la vacuna antigripal: Diseño de casos confirmados por laboratorio y controles negativos a gripe [tesis doctoral en Internet]. Pamplona: Universidad Pública de Navarra; 2012. Disponible en: <https://academicia.unavarra.es/bitstream/handle/2454/18341/Tesis%20Mart%C3%ADnez%20Baz%2C%20lv%C3%A1n%20SA%20ma.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390:697-780.
- Salleras L, Domínguez A. Impacto sanitario y económico de la vacunación antigripal inactivada. *Vacunas*. 2002;3(S1):38-46.
- Drinka PJ, Krause P, Nest L. Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002;51:1182-1189.
- Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2015-2016 (Desde la semana 40/2015 hasta la semana 20/2016). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. [Internet] 2016 [Consultado 10 de febrero de 2017] Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>
- Dirección Xeral de Saúde Pública. Campaña de vacunación antigripal 2015 [Internet]. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade; 2015 Disponible en: [https://libraria.xunta.gal/sites/default/files/downloads/publicacion/instruccion\\_campana\\_de\\_gripe\\_2015\\_castellano.pdf](https://libraria.xunta.gal/sites/default/files/downloads/publicacion/instruccion_campana_de_gripe_2015_castellano.pdf)
- WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season [Internet]. 2016. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502\\_recommendation.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_recommendation.pdf?ua=1)
- Dirección Xeral de Saúde Pública. Informe final da campaña de vacunación antigripal 2015. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade; 2016 Disponible en: [http://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/3739/Informe\\_Campa%C3%B1a\\_vacunacion\\_Antigripal\\_2015.pdf](http://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/3739/Informe_Campa%C3%B1a_vacunacion_Antigripal_2015.pdf)
- Kissling E, Valenciano M. Early influenza vaccine effectiveness results 2015-16: I-MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill* [Internet] 2016 ;21(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.16.30201>
- Zhang Y et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in 2015/16 season. Beijing, China. *Vaccine* [Internet] 2017 35(23):3129-3134 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.084>
- Canoa I, del Campo V (dir). Análisis de la efectividad de la vacuna antigripal 2014-2015 en la prevención de gripe grave (hospitalización por gripe) en el área de Vigo [Trabajo Final de Grado]. Vigo: Universidad de Vigo; 2016.
- Chambers C, Skowronski D, Sabaiduc S, Winter A, Dickinson J, De Serres G et al. Interim estimates of 2015/16 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1)pdm09, Canada, February 2016. *Euro Surveill* [Internet] 2016; 21(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.11.30168>
- Emborg H, Krause TG, Nielsen L, Thomsen MK, Christiansen CB, Skov MN, Nielsen XC, Weinreich LS, Fischer TK, Rønn J, Trebbien R. Influenza vaccine effectiveness in adults 65 years and older, Denmark, 2015/16 – a rapid epidemiological and virological assessment. *Euro Surveill*. [Internet] 2016; 21(14). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.14.30189>

# Envolvimento Gastrointestinal na Esclerose Sistémica

## *Gastrointestinal involvement in Systemic Sclerosis*

André Real<sup>1</sup>, Cristina Lopes<sup>1</sup>, Isabel Almeida<sup>2</sup>, António Marinho<sup>2</sup>, Carlos Vasconcelos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>C.H.M.T. - Hospital de Abrantes

<sup>2</sup>C.H.P. - Hospital Geral Santo António (Unidade de Imunológica Clínica)

### Resumo

Aproximadamente 70 a 90% dos doentes com Esclerose Sistémica apresentam envolvimento gastrointestinal e, em 10% dos casos, este envolvimento constitui a forma de apresentação de Esclerose Sistémica. Todo o trato gastrointestinal pode estar afectado sendo o esófago o órgão mais frequentemente descrito<sup>1,2,3,4</sup>.

**Palabras clave:** Manifestaciones gastrointestinales. Afectación gastrointestinal. Esclerosis sistémica.

**Keywords:** Gastrointestinal involvement. Gastrointestinal manifestations. Systemic Sclerosis.

### Envolvimento Gastrointestinal na Esclerose Sistémica

A pele, o maior órgão do corpo humano, é o mais atingido pela Esclerose Sistémica (ES), seguindo-se o aparelho digestivo, frequentemente desvalorizado pelos clínicos<sup>1,2</sup>.

Aproximadamente 70 a 90% dos doentes apresentam envolvimento gastrointestinal (GI), no entanto, em estudos mais recentes, 98.9% dos doentes com ES apresentam patologia GI. Em 10% dos casos de ES a patologia GI é a forma de apresentação<sup>3</sup>.

Apesar de frequente, mais de 50% dos casos não apresentam qualquer sintomatologia no momento do diagnóstico<sup>1,2,3,4</sup>, pelo que há autores que defendem que uma pronta referenciação a um gastroenterologista pode ser benéfica<sup>1</sup>.

Todo o trato GI pode estar afectado desde a boca até ao ânus<sup>1,4</sup>, sendo o esófago o órgão mais frequentemente descrito<sup>4</sup>, nomeadamente a função motora esofágica, causando disfagia, pirose, náuseas e refluxo gastro-esofágico podendo originar perda de peso. Para além disso, pode favorecer o desenvolvimento de doença intersticial pulmonar como complicação major. O fígado raramente se encontra afectado<sup>2</sup>. Os sintomas gastrointestinais superiores são mais frequentes que os inferiores<sup>5</sup>. A fisiopatologia do envolvimento GI na ES ainda não está bem estabelecida. Têm sido propostas 2 fases: uma neuropática (induzida por isquemia vascular ou por compressão provocada pela deposição de colagénio) e outra miopática (por depleção de fibras de músculo liso no contexto de fibrose)<sup>2,6</sup>. Estudos recentes mostram a relação das manifestações gastrointestinais com a expressão de autoanticorpos, entre eles o anticorpo (Ac) anti-receptor 3 muscarínico (anti-M3R), Ac anti-nuclear (ANA) e Ac anti-centrómero (ACA) no sangue periférico<sup>2,6,7</sup>. Alterações vasculares, transtornos imunológicos, excessiva acumulação de colagénio na submucosa e atrofia do músculo liso são achados histológicos nas biopsias do trato GI nos pacientes com ES<sup>4</sup>. A Calprotectina Fecal (FC) é um biomarcador não

invasivo validado na doença inflamatória intestinal, no entanto, estudo recentes apresentam a FC como um possível biomarcador de doença GI em doentes com ES<sup>8,9</sup>. Em 2 estudos semelhantes levados a cabo por Andréasson et al.<sup>8,9</sup>, a FC encontra-se elevada em doentes com ES e patologia GI, pelo que é um biomarcador promissor da doença gastrointestinal na ES<sup>8,9</sup>.

Num estudo prospectivo com 99 doentes com ES, Savarino et al.<sup>10</sup>, observou que o esófago é o órgão mais frequentemente afectado, seguindo-se o intestino delgado e o estômago<sup>10</sup>.

Num estudo multicêntrico com 54 doentes com ES, 54% apresentavam transtornos gastrointestinais, onde as lesões potencialmente sangrantes predominavam: ectasia vascular antral gástrica (GAVE) – 34.6%, telangiectasias gástricas ou do intestino delgado (26.9%) e angiodisplasia gástrica ou do intestino delgado (38.5%). Este estudo mostrou uma forte correlação entre lesões vasculares gastrointestinais e a vasculopatia extra sistema digestivo (p. ex. úlceras digitais)<sup>11</sup>.

Contudo, a mortalidade relacionada com o sistema GI é baixa (6-12%), no entanto tem um grande impacto na qualidade da vida diária e acarreta importantes comorbilidades o que, subsequentemente, afecta a sobrevida dos doentes<sup>2</sup>. O envolvimento GI severo afecta apenas 8% dos doentes com ES, no entanto quando presente a mortalidade é elevada, com apenas 15% de sobrevida aos 9 anos<sup>3</sup>.

O envolvimento GI ocorre em ambos subtipos (difusa e limitada), sendo importante ter em consideração, que a severidade cutânea e GI podem não estar correlacionadas<sup>2</sup>. Os doentes com ES, com pouca ou nenhuma afectação da pele, podem apresentar dismotilidade gastrointestinal, assim como os que apresentam afectação cutânea severa, podem não apresentar qualquer sintomatologia GI<sup>6</sup>.

Neste artigo, faz-se uma revisão do envolvimento individual de cada órgão do tubo digestivo (cavidade oral, esófago, estômago, fígado e vias biliares, pâncreas, intestino delgado e grosso, recto e ânus).

## Cavidade Oral

O espessamento cutâneo peribucal pode causar dificuldade na abertura da boca (microstomia) o que complica a mastigação e a higiene oral, bem como qualquer procedimento médico que implique abertura bucal (endoscopia digestiva alta - EDA, entubação oro-traqueal, etc.)<sup>1,2,4</sup>.

Mais de 20% dos doentes apresentam sintomatologia sicca ou overlap com S. Sjogren, causando dificuldade na deglutição, doença peri-odontal, patologia da mucosa oral e gengivas, bem como disfagia oro-faríngea, aumentando o risco de aspiração pulmonar<sup>1,2,4</sup>. Num estudo retrospectivo em doentes com ES, Savarino et al.<sup>2</sup>, observou alterações na radiografia de crânio, nomeadamente moderada osteólise do ângulo posterior da mandíbula e do processo coronoide<sup>2</sup>. A etiologia exata da osteólise permanece incerta, no entanto existem 3 teorias principais: o espessamento cutâneo facial pode exercer excessiva pressão na mandíbula; a vasculopatia associada à doença pode atingir o osso, provocando isquemia e necrose óssea; e por último a atrofia dos músculos faciais podem provocar necrose óssea<sup>2</sup>.

As opções terapêuticas estão confinadas a intervenções dietéticas (dieta líquida ou pastosa em quantidades pequenas), uso de lubrificantes / fluidos, boa higiene oral, no sentido de prevenir cáries e doença peri-odontal e muco-gengival<sup>2</sup>. A fisioterapia facial está indicada no espessamento cutâneo peri-bucal e a comissurotomia bilateral nos casos mais severos e refratários às medidas anteriormente descritas<sup>2</sup>.

## Esófago

O esófago é o órgão mais frequentemente afectado em doentes com ES<sup>1,2,3,4</sup>. A prevalência da dismotilidade esofágica varia entre 20 e 95%, e parece estar associada a alterações imunológicas, à extensão do envolvimento cutâneo e à duração da doença<sup>2,4</sup>.

Diferentes mecanismos parecem explicar os transtornos esofágicos: dano vascular com hipoperfusão e isquemia; envolvimento neurogénico das alterações microvasculares nos vasa nervorum; compressão do nervo por infiltração do colágeno e / ou inflamação<sup>2</sup>. Estes mecanismos induzem atrofia e substituição de músculo liso por fibrose, resultando em fraqueza das contrações musculares<sup>2</sup>. A musculatura lisa da porção média e distal do esófago é afectada, encontrando-se atrofiada e fibrosada, enquanto que a musculatura estriada da porção proximal é poupada<sup>2</sup>. Para além destes mecanismos, parece estar implicada uma etiologia autoimune, já que foram encontrados autoanticorpos circulantes contra os neurónios do plexo mientérico<sup>2</sup>. A acetilcolina, que atua predominantemente via M3R, é o principal neurotransmissor excitatório que regula a motilidade GI, pelo que a presença de Ac anti-M3R parece ter um papel fundamental na génese da dismotilidade GI<sup>2,6,7</sup>. Kawaguchi et al.<sup>7</sup>, num estudo prospectivo com 76 doentes com ES com 2 anos de duração (14 com envolvimento GI e 62 sem envolvimento) e 70 controlos em que se pretendia explorar a presença do Ac anti-M3R

nos doentes com ES e a sua associação com manifestações do trato GI, demonstrou a presença do anticorpo anti-M3R em doentes com early ES e envolvimento GI<sup>7</sup>. Os achados neste estudo sugerem que há pelo menos 2 mecanismos que explicam o envolvimento GI em doentes com early ES: desregulação colinérgica entérica causada pelo Ac anti-M3R e disfunção do músculo liso<sup>7</sup>.

Os sintomas esofágicos iniciais são a pirose, regurgitação e a disfagia e, relacionam-se com a redução da pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI), hérnia do hiato, ausência ou diminuição do peristaltismo esofágico e sintomatologia sicca<sup>2</sup>. Muitos doentes encontram-se assintomáticos<sup>3,4</sup>. Num estudo retrospectivo em que doentes com early ES e sem sintomatologia GI realizaram endoscopia digestiva alta, observou-se esofagite em 77% dos doentes, dismotilidade da porção distal do esófago em 85%, gastrite em 92% e presença de H. Pylori em 38%<sup>3</sup>. A disfunção esofágica envolve os dois terços distais do esófago incluindo o EEI hipotónico e uma importante perda de ação peristáltica, o que origina doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), uma das manifestações mais frequentes<sup>1,2,4</sup>. A intensidade dos sintomas não se correlaciona com a gravidade da DRGE<sup>4</sup>. A esofagite erosiva está presente entre 33 e 63% dos doentes<sup>2</sup>. As complicações esofágicas da DRGE crónica são as estenoses e a metaplasia de Barrett<sup>1,2</sup>.

A disfagia, relacionada com a dismotilidade esofágica, DRGE, estenoses, fistulas e esofagite a Candida, é tipicamente para líquidos e sólidos, exceto nas estenoses que é só para sólidos<sup>2,4</sup>. As estenoses ocorrem em 17 a 29% dos doentes<sup>2</sup>. A esofagite a Candida deve-se sobretudo ao tratamento com terapêutica imunossupressora e ao uso crónico de inibidores da bomba de prótons (IBP)<sup>2</sup>. A DRGE associada à ES é mais severa e traz mais complicações que a DRGE em doentes sem ES, pelo que a prevalência de esófago de Barrett e adenocarcinoma esofágico é mais elevada nos doentes com ES<sup>1,2,4</sup>.

A DRGE foi recentemente identificada como fator de risco para o desenvolvimento de doença intersticial pulmonar (DIP)<sup>2,3</sup>. A microaspiração de conteúdo gástrico para os pulmões<sup>2,4</sup> e a estimulação vagal desencadeada pela exposição esofágica ao ácido são os mecanismos envolvidos<sup>2</sup>. Por outro lado, a DIP pode contribuir para o refluxo através do aumento da pressão inspiratória, pelo que a DRGE e a patologia pulmonar podem agravar-se mutuamente num ciclo vicioso<sup>2</sup>. Os doentes com ES e DIP têm maior morbidade e mortalidade<sup>2</sup>. Os IBP e os fármacos procinéticos têm um papel fundamental na prevenção do desenvolvimento de DIP<sup>3</sup>. Um tratamento precoce com IBP parece reduzir as complicações da DRGE e a DIP<sup>1</sup>.

A manometria esofágica é o Gold standard na avaliação da disfagia, ganhando ainda mais importância quando a endoscopia não mostra qualquer alteração<sup>1,2</sup>. Os achados típicos são um esófago tubular aperistáltico e um EEI hipotónico<sup>2</sup>. A radiografia do esófago com bário tem pouco interesse

no diagnóstico de ES, excepto para monitorizar o possível aparecimento de estenoses em doentes com disfagia<sup>2</sup>. Os achados radiográficos mais frequentes são a dilatação e / ou encurtamento esofágico e a hérnia do hiato<sup>2</sup>.

O tratamento tem como objetivos a redução do tempo de exposição do esófago ao ácido e a redução da incidência de DIP<sup>2</sup>. O maior desafio do tratamento das manifestações esofágicas passa pelo controlo da dismotilidade<sup>1</sup>, implicando algumas modificações no estilo de vida, tais como, fazer várias refeições em pequena quantidade, dietas mais líquidas, emagrecimento, elevar a cabeceira da cama, cessação tabágica, abstinência alcoólica, evitar alimentos que agravem o refluxo, etc.<sup>1,2</sup>.

Os IBP são a base do tratamento das patologias esofágicas, no entanto os antagonistas dos receptores da histamina (H2) também podem ser usados, mas são menos eficazes<sup>1,2</sup>. Apesar do uso prolongado de IBP aumentar o risco de infeções GI, fraturas e hipomagnesémia, o benefício destes fármacos supera o risco<sup>1</sup>. O uso de procinéticos está indicado porque acelera o esvaziamento gástrico, reduzindo o refluxo<sup>4</sup>. A cirurgia anti-refluxo está indicada nos doentes que não respondam à terapêutica médica<sup>4</sup>.

A estenoses esofágicas tratam-se por dilatação mecânica com balão esofágico via endoscópica<sup>1</sup>.

Imagens de dismotilidade esofágica:

Imagem 1. Trânsito esofágico com contraste oral positivo (bário), demonstra dilatação do lúmen esofágico. No estudo dinâmico, observa-se diminuição do peristaltismo esofágico, com atraso no esvaziamento do produto de contraste.



O tratamento do esófago de Barrett passa por ablação por radiofrequência (RFA), terapia térmica endoscópica, terapia fotodinâmica, crioterapia e / ou ressecção da mucosa via endoscopia (EMR)<sup>1</sup>.

O adenocarcinoma esofágico pode ser tratado através de RFA, EMR ou ressecção cirúrgica<sup>1</sup>.

## Estômago

O envolvimento gástrico está presente em pelos menos 50% dos doentes com ES, e está associado a maior morbidade e mortalidade nestes doentes<sup>2</sup>. As manifestações mais comuns são a gastroparesia, o esvaziamento gástrico lento, úlcera gástrica e o GAVE, também denominado watermelon stomach<sup>2</sup>.

A gastroparesia é consequência das alterações contínuas e crónicas da motilidade gástrica. 27 a 38% destes doentes podem apresentar esvaziamento gástrico lento ou paralisia gástrica completa, causando saciedade precoce, aerocolia, dispepsia, dor abdominal, náuseas e vômitos, sintomas que podem originar e / ou agravar a DRGE com desnutrição subsequente<sup>1,3,4,10</sup>. O diagnóstico, para além de clínico, confirma-se por diferentes meios complementares de diagnóstico. Entre eles o electrogastrograma (EGG), a manometria, ecografia e cintigrafia com radioisótopos. As alterações no EGG incluem uma diminuição da percentagem de ondas lentas normais; na manometria observa-se hipomotilidade antral com uma amplitude baixa de contração<sup>2</sup>. Em estados iniciais da doença, antes do depósito extenso de colagénio, o tratamento sintomático é a estratégia inicial e, inclui procinéticos como a metoclopramida, domperidona ou eritromicina, entre outros. Este último, devido à sua estrutura química semelhante à hormona motilina, tem uma papel adicional no controlo da motilidade no trato gastrointestinal<sup>1</sup>. Em 2 case reports, o uso de prucalopride (5-HT4) resolveu por completo os sintomas gastrointestinais<sup>2</sup>. Num estudo duplamente-cego, Ariyasu et al.<sup>11</sup>, mostrou o efeito benéfico da grelina em doentes com esvaziamento gástrico, concluindo que esta acelera o esvaziamento, melhorando a sintomatologia<sup>11</sup>. Os doentes refractários ao tratamento sintomático, que têm dificuldade em manter uma correta nutrição, hidratação e / ou quantidade necessária de electrólitos, podem necessitar de uma sonda naso-entérica, gastrostomia ou jejunostomia percutânea. Os que não tolerarem estas medidas invasivas têm indicação para alimentação parentérica total<sup>1</sup>.

As lesões vasculares associadas à ES vão desde pequenas telangiectasias até lesões mais extensas chamada ectasia vascular antral gástrica<sup>12</sup>. As formas de apresentação clínica de GAVE variam desde formas mais benignas, como anemia por deficit de ferro, até situações graves como hemorragia GI severa<sup>2,3,13</sup>. A anemia encontra-se presente em 96% dos doentes com GAVE<sup>3,12</sup>. Estima-se que a prevalência de GAVE varia entre 5.7 e 14%<sup>4</sup>. O diagnóstico estabelece-se por endoscopia digestiva alta, onde se pode observar múltiplas, paralelas e longitudinais colunas de vasos vermelhos no antro gástrico em direção ao piloro<sup>2,3,4</sup>. Segundo um estudo realizado por Marie et al, a prevalência de GAVE é semelhante

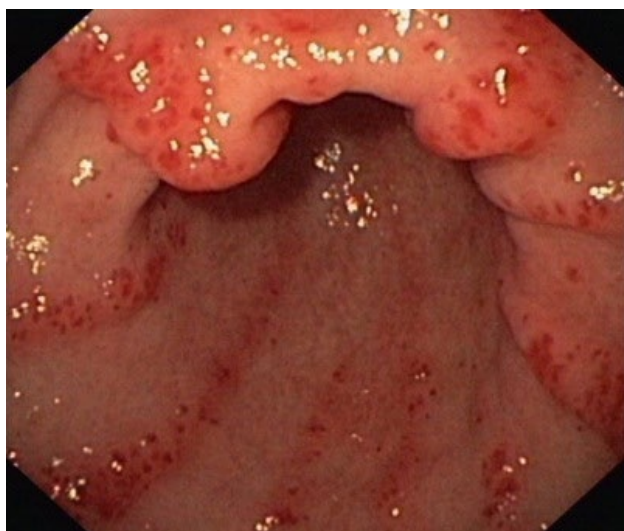
em doentes com ES limitada e difusa, no entanto, um estudo mais recente mostra que o subtipo difuso está associado a um desenvolvimento precoce de GAVE, bem como anemia grave<sup>2,3</sup>. Atualmente existe alguma controvérsia acerca da relação entre o GAVE e os Ac anti-RNA polimerase III, já que enquanto alguns estudos mostram uma associação positiva<sup>1,2,12</sup>, noutros não existe<sup>3,14</sup>. Savarino et al.<sup>2</sup>, observou que o GAVE é uma manifestação precoce em doentes com ES e, pode inclusive, preceder as manifestações cutâneas, pelo que doentes com GAVE devem fazer o despiste de ES<sup>2,4,14</sup>. Ghrénassia et al.<sup>12</sup>, num estudo multicêntrico com 49 doentes com ES e GAVE vs grupo controlo com ES, observou que a sobrevida aos 30 meses é semelhante entre doentes com ES e GAVE e o grupo controlo, no entanto apresentam um risco maior de desenvolverem crise renal<sup>12</sup>. Em relação ao tratamento, para além das medidas de suporte, incluindo a reposição de ferro e a transfusão de concentrado de eritrócitos, a ablação endoscópica é o tratamento de primeira linha em doentes com hemorragia GI no contexto de GAVE. Apesar da terapêutica imunossupressora com ciclofosfamida ter sido descrita como benéfica em casos severos, na ausência de resposta às medidas acima descritas (casos refractários) está indicada a antrectomia<sup>2</sup>.

A gastrite, pode ou não estar associada ao *Helicobacter pylori*. Se presente este deve ser erradicado, já que o risco de ulceração e hemorragia GI subsequente é muito maior nos doentes que se apresentam com *H. pylori*<sup>1</sup>.

A desnutrição nos doentes com ES é a consequência da malabsorção relacionada com o sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado (SIBO) ou com os distúrbios de motilidade acima descritos. Todos os doentes com ES devem fazer o rastreio da desnutrição, que se caracteriza pelo questionário MUST (malnutrition universal screening tool), controlo da perda de peso e vigilância através do BMI (índice de massa corporal)<sup>3</sup>.

Imagens de GAVE:

Imagem 2. EDA - "estômago em melancia" (watermelon stomach).



## Fígado e vias biliares

Apesar da ES ser uma doença autoimune com envolvimento sistémico, o dano hepático e das vias biliares é raro<sup>1,2,4</sup>, pelo que a presença de citólise hepática deve fazer-nos suspeitar, em primeiro lugar, de hepatite aguda ou crónica de outras etiologias (p. ex. víricas e /ou toxicidade medicamentosa)<sup>1</sup>.

Num estudo retrospectivo post-mortem em doentes com ES, achados como hepatomegalia e cirrose foram mais frequentemente encontrados no grupo controlo do que em doentes com ES<sup>2</sup>.

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença hepática colestática crónica que se caracteriza por colangite não supurativa imuno-mediada que afecta sobretudo os ductos biliares septais e inter-lobulares<sup>2</sup>. É a manifestação hepato-biliar mais frequente em doentes com ES, estimando-se uma prevalência de 2,5%<sup>4</sup>. Está associada à presença de Ac anti-mitochondriais (AMA)<sup>2,15</sup>. Aproximadamente 5% dos doentes com ES apresentam AMA positivos, e o ACA, está presente em 25% dos doentes com CBP<sup>2</sup>. Tendo em conta que os AMA precedem em média 5 anos a sintomatologia da CBP, os doentes que apresentam positividade para este Ac requerem atenção e monitorização com vista a uma detecção precoce dos sinais e sintomas associados à doença hepática<sup>2,15</sup>. Tian et al.<sup>4</sup>, mostrou que a prevalência dos autoanticorpos associados à CBP pode ser mais elevada se os AMA estiverem incluídos no rastreio autoimune, podendo melhorar a detecção de CBP em doentes com ES<sup>4</sup>. O aparecimento da CBP pode preceder, surgir concomitantemente, ou mais frequentemente após o início da ES<sup>4</sup>. A elevação da fosfatase alcalina sérica sugere que a colestase pode dever-se à destruição progressiva dos ductos inter-lobulares secundário ao processo autoimune na CBP.

O tratamento da ES pode incluir fármacos hepatotóxicos pelo que, na presença de CBP, a gestão destes doentes é mais complexa e desafiante<sup>1</sup>.

Embora a terapêutica com ácido ursodesoxicólico esteja indicada, o seu benefício mantém-se controverso. Quando o envolvimento hepático é severo, alguns doentes podem necessitar de transplante<sup>4</sup>.

Está descrita na literatura a associação entre colangite esclerosante primária e ES, facto que se explica pela deposição anómala de colagénio no epitélio dos ductos biliares<sup>2</sup>.

You et al.<sup>15</sup> e Pamfil et al.<sup>16</sup> descreveram 2 casos de hepatite autoimune (HAI) com ES. Doentes com ES e elevação persistente das enzimas hepáticas, sem outra causa subjacente, devem ser rastreados para HAI<sup>15,16</sup>. A fisiopatologia da HAI em doentes com ES permanece por esclarecer, no entanto parecer dever-se a disfunção da imunidade celular e humoral relacionada com a ES, sendo o ACA detectado em mais do que 15% dos doentes com HAI<sup>15</sup>.

Tendo em conta a dismotilidade da vesícula biliar, vários estudos avaliaram a possível correlação entre ES e patologia da vesícula biliar, no entanto os resultados não evidenciaram uma aumento do risco de colelitíase em doentes com ES<sup>2</sup>.

Os resultados da literatura quanto à prevalência da doença celíaca (DC) na ES têm-se mostrado algo controversos. Dois estudos diferentes acharam uma prevalência de aproximadamente 8% de DC na ES, enquanto que num estudo retrospectivo, Forbess et al.<sup>17</sup> estudou a prevalência da doença celíaca em doentes com ES, associando sintomatologia gastrointestinal com os autoanticorpos característicos da doença celíaca (Ac anti-transglutaminasa, anti-gliadina e anti-endomíssio), não se tendo verificado diferenças em relação ao grupo controlo, defendendo que o rastreio desta patologia não está indicado nos doentes com ES<sup>17</sup>.

## Pâncreas

A patologia pancreática é pouco frequente nos doentes com ES, mas pode ocorrer<sup>2</sup>. Frequentemente, a sintomatologia de má absorção pancreática é confundida com SIBO. A má absorção dos lípidos, pode observar-se no teste qualitativo das fezes e confirmada pelo teste quantitativo de colheita de fezes durante 72h. Se a esteatorreia não melhora com a anti-bioterapia, deveremos suspeitar de patologia pancreática<sup>2</sup>. Tendo em conta a insuficiência exócrina na patologia pancreática associada à ES, está indicada a administração de suplementos de enzimas pancreáticas<sup>2</sup>.

## Intestino delgado

Depois do esófago, o intestino delgado é a porção mais frequentemente afectado. Em aproximadamente 40% dos doentes com ES, o intestino delgado está afectado<sup>4</sup>, no entanto, vários estudos demonstraram alterações da motilidade intestinal em 80% dos doentes<sup>2</sup>.

Dentro das patologias do intestino delgado incluem-se a pseudo-obstrução intestinal crónica (CIPO), telangiectasias intestinais, wide mouth diverticula, alterações da motilidade que podem aumentar a incidência de SIBO e a pneumatose cistoide intestinal<sup>1</sup>. A patologia intestinal associada à ES caracteriza-se por disfunção da motilidade e dano da mucosa GI. Tal como já foi referido, factores miogénicos (fibrose do músculo liso) e neurogénicos (disfunção do sistema nervoso autónomo) estão envolvidos na patogenia destas alterações<sup>2</sup>. Enquanto alguns estudos não encontram correlação entre autoanticorpos e manifestações gastrointestinais, a presença do Ac. Anti-M3R parece estar implicada na disfunção motora GI<sup>2,6,7</sup>. A fase precoce das manifestações GI caracteriza-se por obstipação, enquanto que em estados mais avançados da doença, quando a malabsorção e a diarreia já estão presentes, os sintomas predominantes são a dor abdominal e a aerocolia. Estas manifestações tardias devem-se ao SIBO e à disfunção ano-rectal<sup>2</sup>.

A pseudo-obstrução é uma complicação secundária à hipomotilidade do intestino delgado, já que uma diminuição ou a ausência de peristaltismo pode provocar uma dilatação do lúmen e overt pseudo-obstruction subsequente. Tendo em conta que o depósito de colagénio na parede do intestino delgado é irreversível, é frequente a recorrência de pseu-

do-obstruções, tornando-se por isso num processo crónico (CIPO)<sup>4</sup>. Caracteriza-se por distensão abdominal, dor, obstipação ou diarreia alternando com obstipação<sup>2</sup>. O tratamento inicial baseia-se na pausa alimentar, fluidoterapia endovenosa e correção electrolítica. O octreótido tem mostrado ser eficaz, começando com 50 µg 2 vezes dia, no entanto a dose pode aumentar-se até 200 µg, se não tiver havido resposta. Em doentes com episódios recorrentes, 50 µg de octreótido ao deitar parece ser eficaz. A neostigmina parece ser igualmente eficaz, já que descomprime o cólon. Em casos refractários ao octreótido e à neostigmina, a descompressão com o colonoscópio é o tratamento de eleição, estando os procedimentos cirúrgicos reservados para os casos de peritonite ou perfuração<sup>4</sup>.

As telangiectasias do intestino delgado causam perda crónica de sangue, manifestando-se por anemia<sup>1,2</sup>. Podem ser visualizadas por vídeo-cápsula. Contudo, em doentes com hipomotilidade severa, existe o risco da cápsula ficar retida numa parte do tubo digestivo<sup>1</sup>. As lesões podem ser tratadas por técnicas de enteroscopia endoscópicas<sup>1</sup>. Wide mouth diverticula pode ser observado em doentes com motilidade normal ou diminuída e, podem originar SIBO<sup>1</sup>. A dismotilidade intestinal encontra-se presente entre 40 a 88% dos doentes com ES. A manometria e os estudos electrofisiológicos apontam para uma neuropatia do sistema nervoso entérico nos doentes com dismotilidade intestinal na ES, e o Ac Anti-M3R também está presente neste tipo de doentes. A hipomotilidade intestinal provoca náuseas, vómitos, aerocolia, distensão abdominal, anorexia e dor abdominal. A diminuição da motilidade origina estase do conteúdo intestinal, o que por sua vez, desencadeia SIBO. A definição de SIBO é a presença de mais de 1x10<sup>5</sup> microorganismos por milímetro de aspirado duodenal / jejuno<sup>1,4</sup>. Está presente em mais de 55% dos doentes com ES, e é mais prevalente no subtipo limitada. Esta entidade compete com o hospedeiro pela nutrição, causando malabsorção de gorduras, proteínas, hidratos de carbono e vitaminas<sup>4</sup>. Por este motivo, os doentes que desenvolvem SIBO têm níveis mais baixos de albumina, proteínas totais, vitamina B12 e ferritina<sup>1,4</sup>. Os sintomas assemelham-se aos da hipomotilidade do intestino delgado, contudo pode desenvolver esteatorreia, múltiplos déficits nutricionais e perda de peso, quando a sobrecrecimento bacteriano é severo<sup>4</sup>. Frequentemente, o diagnóstico faz-se a través dum teste de respiração barato e não invasivo, analisando o hidrogénio exalado<sup>2</sup>. A base do tratamento é a antibioterapia<sup>1,2,4</sup>. Sempre que possível devem utilizar-se antibióticos sem absorção intestinal, tal como a rifampicina<sup>2</sup>. Outros antibióticos possíveis são o metronidazol (500 mg BID) ou a ciprofloxacina (500 mg BID) durante 14 a 28 dias<sup>2</sup>. Outra alternativa são o cloranfenicol e as cefalosporinas de terceira geração. Nos casos crónicos, é importante fazer switch da antibioterapia para evitar resistências bacterianas. Os probióticos como o lactobacillus parecem ser eficazes e seguros nos doentes com aerocolia causada pelo SIBO<sup>4</sup>.

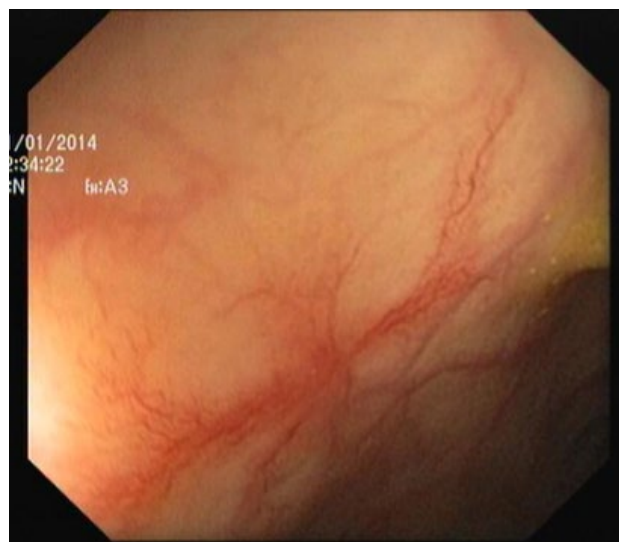


Imagem 3. Radiografia do abdómen com contraste oral, onde se observa dilatação anormal das ansas do cólon (megacólon).



A lavagem cíclica com preparações de polietileno glicol é útil para diminuir o número de bactérias, assim como o octreótido e procinéticos que reduzem a estase intestinal favorecendo o aparecimento de SIBO<sup>1</sup>. O octreótido, 50 µg subcutâneo ao deitar, estimula a motilidade intestinal, reduz o aparecimento de SIBO e melhora a sintomatologia<sup>1</sup>. A pneumatose cistoide intestinal, condição rara associada a doentes com ES, caracteriza-se pela presença de ar na parede intestinal (intramural) sendo secundária à distmotilidade do intestino delgado. As manifestações clínicas vão desde doentes assintomáticos até dor abdominal severa, diarreia ou esteatorreia. A ruptura dos quistos origina um pneumoperitoneu benigno (estéril)<sup>1,4</sup>. Trata-se sobretudo de um diagnóstico radiológico<sup>4</sup>. O tratamento inclui medidas de suporte, antibióticos e raramente ressecção cirúrgica<sup>1,4</sup>. Guman et al.<sup>18</sup>, num Clinical Series descreveu 3 doentes com pneumatose cistoide intestinal, 2 overlap (com S. Sjogren e polimiosite) e um associado a ES limitada. Este último trata-se duma mulher de 76 anos com clínica de obstrução intestinal pelo que foi submetida a laparotomia exploradora, sem se ter visualizado qualquer sinal de obstrução mecânica ou perfuração. Durante meses recorreu frequentemente ao Serviço de Urgência pelo mesmo quadro clínico, com agravamento progressivo e prostração acentuada, até que realiza TAC abdominal que evidenciou coleções de ar intramural, tendo iniciado anti-bioterapia com reversão do quadro clínico<sup>18</sup>.

Imagem 4. 2 angiectasias no cego coaguladas com árgon plasma.



## Cólon

O envolvimento do cólon observa-se em 10 a 50% dos doentes com ES<sup>4</sup>. A hipomotilidade cólica é a afectação mais comum, podendo causar um transit intestinal lento e, por conseguinte obstipação e dificuldade em evacuar. Contudo a obstipação nem sempre persiste já que um trânsito intestinal lento favorece o surgimento de SIBO e, consequentemente, diarreia<sup>1,4</sup>. A obstipação e a diarreia são as manifestações mais comuns<sup>1,4</sup>. Podem encontrar-se wide-mouth diverticula, mas raramente são sintomáticos. Telangiectasias colónicas podem estar presentes em doentes com ES e causar hemorragia GI<sup>4</sup>. A fibrose, atonia e distensão (megacólon) com ausência das haustras são características de doenças avançada<sup>1,2</sup>.

O tratamento inclui o controlo sintomático da obstipação com uma dieta com fibra, ingestão de fluidos, polietileno glicol, laxantes osmóticos (lactulose e bisacodilo), antibióticos (no caso de SIBO) e probióticos<sup>1,4</sup>.

## Ânus e recto

A prevalência do envolvimento ano-rectal é entre 50-70%<sup>3,4</sup>. A incontinência fecal pode ser observada nos doentes com ES em aproximadamente 37 a 70% dos casos, no entanto pensa-se que esta prevalência está subestimada, já que muitos doentes têm vergonha em descrever os sintomas<sup>4</sup>. Tendo em conta que a ES afecta predominantemente o músculo liso e que o esfíncter anal interno (EAI) é constituído por músculo liso, a sua afetação leva a um EAI atrófico, o que em associação com a neuropatia e / ou disfunção sensorial ou motora ano-rectal (dano no reflexo inibitório ano-rectal), desempenham um papel fundamental na fisiopatologia ano-rectal<sup>1,2,3,4</sup>. Muitos estudos mostraram que na incontinência fecal, os doentes com ES apresentam uma pressão anal em repouso diminuída<sup>4</sup>. Thoua et al.<sup>19</sup>, demonstrou que em doentes com ES é frequente, de forma sintomática ou assintomática, o envolvimento anorectal, possuindo em ambos casos um EAI atrófico e fino<sup>3,19</sup>.

O prolapso rectal é raro, no entanto, quando presente agrava a disfunção do esfíncter anal e por isso, a incontinência fecal<sup>1</sup>. Outros sintomas descritos são a dor durante a defecação, diarreia crónica e tenesmo<sup>1,4</sup>. O tratamento baseia-se no controlo da obstipação com ingestão de fluidos, laxantes osmóticos como lactulose e bisacodilo e dietas com fibras<sup>4</sup>. Em relação á diarreia e / ou incontinência, estão indicados solidificantes para as fezes e estimulação do nervo sagrado<sup>2</sup>. Frequentemente é necessário recorrer à cirurgia, sobretudo nos casos de prolapso rectal<sup>2</sup>. Estes doentes podem beneficiar em ser observados por um cirurgião especializado em doenças do pavimento pélvico<sup>1</sup>.

## Bibliografía

- Kirby DF and Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:621–9.
- Savarino E, Furnari M, Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2014 Oct; 4: e279-91.
- Giger G and Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep* 2012 Feb; 14(1): 22-9.
- Tian XP and Zhang X. Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol* 2013 November 7; 19(41): 7062-68.
- Wielosz E, Borys O, Zychowska I, Majdan M. Gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120(4): 132-6.
- Matucci-Cerinic M and Czirkák L. Immune-endothelial-nerve interaction: an explanation for the failure of the gastrointestinal system in systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* May 2009; 68(5): 609-10.
- Kawaguchi Y, Nakamura Y, Matsumoto I, Nishimagi E, Satoh T, Kuwana M, et al. Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility. *Ann Rheum Dis* 2009 May; 68(5): 710-4.
- Andréasson K, Saxne T, Scheja A, Bartosik I, Mandl T, Hesselstrand R. Faecal levels of calprotectin in systemic sclerosis are stable over time and are higher compared to primary Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2014; 16: R46.
- Andréasson K, Scheja A, Saxne T, Ohlsson B, Hesselstrand R. Faecal calprotectin: a biomarker of gastrointestinal disease in systemic sclerosis. *J Intern Med* 2011; 270: 50-7.
- Savarino E, Mei F, Parodi A, Ghio M, Furnari M, Gentile A, et al. Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2013; 52(6): 1095-1100.
- Aryiasu H, Iwakura H, Yukawa N, Murayama T, Yokode M, Tada H, et al. Clinical effects of ghrelin on gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Endocrine Journal* 2014; 61(7): 735-42.
- Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol* 2014; 41: 99-105.
- Mohan P and Venkataraman J. Upper gastrointestinal bleed in a woman with systemic sclerosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011; 35:83-84.
- Hung EW, Mayes MD, Sharif R, Assassi S, Machicao VI, Hosing C, et al. Gastric antral vascular ectasia and its clinical correlates in patients with early diffuse systemic sclerosis in the SCOT trial. *J Rheumatol* 2013 April; 40(4): 455-60.
- You BC, Jeong SW, Jang JY, Goo SM, Kim SG, Kim YS, et al. Liver cirrhosis due to autoimmune hepatitis combined with systemic sclerosis. *Korean J Gastroenterol* 2012; 59 (1): 48-52.
- Pamfil C, Zdrenghea MT, Mircea PA, Manzat Saplacan RM, Rednic N and Rednic S. Systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome associated with autoimmune hepatitis and cerebral vasculitis. *J Gastrointest Liver Dis* September 2012; 21(3): 317-20.
- Forbess LJ, Gordon JK, Doobay K, Bosworth BP, Lyman S, Davids ML, et al. Low prevalence of coeliac disease in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study of a registry cohort. *Rheumatology* 2013; 52: 939-43.
- Guman A, Brook O, Chermesh I and Moscovici Y. Pneumatosis cystoides intestinalis in scleroderma-related conditions. *Internal Medicine Journal* 2012; 323-329.
- Thoua N, Schizas A, Forbes A, Denton CP and Emmanuel AV. Internal anal sphincter atrophy in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2011; 50: 1596-602.

# Púrpura trombocitopénica trombótica refractaria

## *Thrombotic thrombocytopenic purpura*

Emanuel Araújo, Rita Boaventura, M Teresa Cardoso

Centro Hospitalar São João. Porto, Portugal

### Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare immune hematologic disease, with an incidence of 1 to 13 per million person-years, in which activity of ADAMTS13 (a vWF-cleaving protease) is severely reduced. We present a case of a 62 years' woman with gastrointestinal and neurologic symptoms along with thrombocytopenia, renal failure and positive anti-ADAMTS13. Treated initially with plasma apheresis and corticosteroids with good response, she relapsed after two weeks of treatment. Then Rituximab was used with success. In patients treated with plasma apheresis the risk of relapse is high. Newer therapies like Rituximab are effective as we report in this case.

**Palabras clave:** ADAMTS13. Plasmaféresis. Púrpura trombocitopénica trombótica. Rituximab

**Keywords:** ADAMTS13. Plasma apheresis. Rituximab. Thrombotic thrombocytopenic purpura

### Introduction

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare hematologic disease, in which activity of ADAMTS13 (a vWF-cleaving protease) is severely reduced. Diagnosis is based on clinical and laboratorial findings and without treatment the mortality reaches 90%. After the advent of plasmapheresis, the mortality decreased, but in many cases, there is a risk of relapse. In that situation, immuno-modulation with rituximab can be an option. The combination of different therapeutics could lead to better results, as explained in the clinical case below.<sup>1</sup>

### Case Report

A 62-year-old African woman, with no controlled hypertension on the last ten years, presented with epigastric diffuse pain for six days, nausea and vomits. She referred asthenia plus weight loss in the last month. It was prescribed metoclopramide and a proton pump inhibitor without improvement so she recurred to the hospital. On physical examination, she presented normal blood pressure and pulse as well as normal cardiac and pulmonary auscultation. Abdominal examination revealed diffuse pain without signs of peritoneal irritation. She had an episode of dizziness with tremors and slowed speech. She maintained sphincter control and didn't have loss of consciousness. Blood cell count revealed a platelet count of 10,000 with LDH 1451 IU/L, presence of schizocytes (4/5 per field) and acute renal failure with serum creatinine of 1,36mg/dL, urea 85mg/dL and calculated creatinine clearance of 48,6mL/min/1,73m<sup>2</sup> (CKD-EPI). Urine analysis revealed proteins, erythrocytes and leukocytes. Spleen was normal in abdominal ultrasound and abdominal and brain TC were normal. Bone marrow showed increased number of megakaryocytes and blood cells precursors. Anti-ADAMTS13 was strongly positive and immunologic study was negative. She was admitted in intermediate care unit and started prednisolone 1mg/Kg/day plus daily plasmapheresis. The renal function improved and the number of platelets increased to 160,000 after twelve sessions of plasmapheresis. Then, plasmapheresis sessions were reduced to each two days, but the disease relapsed after 3 sessions. Plasmapheresis was started daily again. Meanwhile, endoscopic study revealed chronic gastritis and

*Helicobacter pylori* infection. A protocol of eradication was initiated, successfully. Further causes of immune thrombocytopenia as neoplasia were investigated, by doing abdomino-pelvic CT, thyroid ultrasound, mammography, colonoscopy and cytology of cervix, all negative. After more 8 sessions of daily plasmapheresis with platelets decreasing and presence of schizocytes, it was decided to start rituximab after excluding viral infection or tuberculosis and administration of *Influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* vaccine. Rituximab was given in three sessions, two weeks of interval each one reaching a total dose of 2600mg combined with daily plasmapheresis. After the 2<sup>nd</sup> administration of rituximab, number of platelets started to increase, LDH dropped and schizocytes were negative. Plasmapheresis was reduced to each two days, for more 4 sessions and stopped 3 days before last administration of rituximab. Although her improvement in the fiftieth after admission, she developed respiratory insufficiency and tachycardia. A lung CT scan was performed which revealed a bilateral pulmonary embolism. She initiated hypocoagulation with warfarine with improvement of symptoms. She was discharged from the hospital after two months of internment, without any symptoms, and a platelet count of 280,000 with a diagnosis of TTP. The presence of antiphospholipid syndrome is supported by venous thrombosis, although immunologic study was negative (anti-DsDNA, anti-cardiolipin antibodies and lupus anticoagulant). After eighteen months of follow-up consultations she had no symptoms, maintained normal platelets count, low LDH and normal creatinine.

### Discussion

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is one of the thrombotic microangiopathic (TMA) syndromes, with an estimated incidence of 1 to 13 per million person-years, caused by an autoimmune mechanism, although rare non-immune inherited forms were described.<sup>1,2,3</sup> Some factors like female sex, black ethnicity and obesity are considered risk factors for the disease.<sup>1,2</sup> TTP remains a life-threatening disease with a mortality of 10-20% even with correct therapeutic management. It's defined by clinical (multi-symptoms mainly involving the central nervous system and/or gastrointestinal system) and hematologic criteria (microangiopathic

Correspondencia: e\_filipe\_araujo@hotmail.com

Como citar este artículo: Araújo E, Boaventura R, Cardoso MT. Púrpura trombocitopénica trombótica refractaria. *Galicia Clin* 2018; 79 (1): 19-20

Recibido: 21/07/2017; Aceptado: 01/08/2017

hemolytic anemia and severe thrombocytopenia).<sup>2,3</sup> The mechanism below the disease involves a severe functional ADAMTS13 deficiency (<5%) with formation of platelet-rich microthrombi within small arterioles.<sup>1</sup> In 90% of cases, this deficiency is caused by the presence of anti-ADAMTS13 IgG antibodies that inhibit the proteolytic activity of ADAMTS13 toward vWF. In a minority of cases, anti-ADAMTS13 is not detectable so the disease can be explained by mutations in ADAMTS13.<sup>3,4</sup> The symptoms are related to the widespread of microthrombi and consequent ischemic alterations in brain (60%), heart (25%), gastrointestinal (35%) and renal impairment with rarely acute renal failure. Blood analysis show microangiopathic hemolytic anemia and consumption thrombocytopenia, with high reticulocyte count and the presence of schizocytes.<sup>1,2</sup> Approximately 10% of patients with TTP develop other antibodies either isolated or associated to symptoms of another autoimmune disease (mainly anti-dsDNA and SLE).<sup>1</sup> Other associated states include pregnancy, some infections like *Helicobacter pylori* or HIV, cancer and organ transplantation.<sup>1,5</sup> The management of TTP has changed along years, but plasmapheresis and corticosteroids are the first line therapy for TTP. Before the use of plasmapheresis, mortality was approximately 90%.<sup>1,3,6</sup> Initially, our patient responded to this therapy. Even though plasmapheresis removes vWF multimers and autoantibody inhibitors of ADAMTS13, the risk of relapse with plasmapheresis is high in 30-60% of patients, as occurred in our case after seventeen sessions of it. In case of relapse, immune modulation is an option and pulses of cyclophosphamide, cyclosporine or azathioprine were used with success.<sup>1,6</sup> Splenectomy remain the last resource with 70% of success. However, the risk of infection is slightly higher comparing to non-splenectomized TTP patients.<sup>7</sup> Promising therapeutics under investigation include N-acetylcysteine, bortezomib, recombinant ADAMTS13 and caplacizumab, an inhibitor of

the glycoprotein-Ib/IX-von Willebrand factor axis.<sup>8</sup> Our patient had elevated levels of Anti-ADAMTS13, with a relapse after prednisolone and plasmapheresis. In this cases rituximab can be useful. Rituximab targets CD20 expressed in the surface of premature and mature B-cells, and has been used off-label for immune diseases, including TTP. Recent studies demonstrate 98% of effectiveness with standard protocol of 375mg/m<sup>2</sup>, especially in patients with elevated levels of anti-ADAMTS13, like our case. Secondary effects are tolerable<sup>6</sup> and they were not observed in this patient. Rituximab was a secure and effective treatment in refractory TTP in this case and eighteen months after treatment she remains with no symptoms. With this case, we reported that administration of rituximab improved platelet count in patient with refractory TTP, despite plasmapheresis and corticotherapy.

## References

1. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836-46.
2. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654-66.
3. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347(8):589-600.
4. Scully M. Inhibitory anti-ADAMTS 13 antibodies: measurement and clinical application. *Blood Rev*. 2010;24(1):11-6.
5. Kamangar F, Sheikhattari P, Mohebtash M. *Helicobacter pylori* and its effects on human health and disease. *Arch Iran Med*. 2011;14(3):192-9.
6. Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(3):347-59.
7. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2005;130(5):768-76.
8. Coppo P, French Reference Center for Thrombotic M. Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(1):52-6.

# Adenopatía supraclavicular como forma de presentación de cancro da próstata metastizado

## *Supraclavicular lymphadenopathy as initial presentation of prostate cancer*

Helena Temido<sup>1</sup>, Manuel Oliveira-Santos<sup>2</sup>, Francisco Parente<sup>1</sup>, Armando Carvalho<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Medicina Interna A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>2</sup> Serviço de Cardiologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### Resumo

A neoplasia da próstata na sua forma avançada tem geralmente metastização óssea ou para gânglios pélvicos. O envolvimento de gânglios supraclaviculares é raro (0,4-1% de todos os casos)<sup>1</sup> e a sua apresentação como adenopatía supraclavicular é ainda mais rara, com apenas alguns casos descritos na literatura<sup>2-7</sup>. Neste contexto, apresentamos o caso de um homem de 62 anos, saudável, com tumefação de novo na fossa supraclavicular esquerda, sem sintomas associados. Após a investigação estabeleceu-se o diagnóstico de adenocarcinoma da próstata em fase avançada, com metastização disseminada. Alertamos para uma forma rara de apresentação de adenocarcinoma da próstata e discutimos a abordagem diagnóstica em casos de adenopatías isoladas.

**Palavras-chave:** supraclavicular, próstata, cancro, metastização, apresentação

### Abstract

Prostate cancer in its advanced form usually metastasizes to the bone or pelvic ganglia. The involvement of the supraclavicular lymph nodes is rare (0.4% to 1% of all cases)<sup>1</sup>. Its presentation as a supraclavicular lymphadenopathy is even more unusual with only a few cases described in the literature<sup>2-7</sup>. In this context, we describe the case of a 62 year old man presenting with a left supraclavicular mass without any other signs or associated symptoms. After all the workup, we established the diagnosis of widely metastasized prostate adenocarcinoma. We bring forward this case as an example of a rare form of presentation of prostate cancer and we use it as a base for discussing an approach to isolated peripheral lymphadenopathy.

**Keywords:** supraclavicular, prostate, cancer, metastasis, presentation

### Introdução

Em doentes que se apresentem com adenopatía supraclavicular isolada é necessário fazer o diagnóstico diferencial com várias patologías, nomeadamente com neoplasias. No entanto, o adenocarcinoma da próstata não é uma das hipóteses inicialmente consideradas. Este é diagnosticado frequentemente por elevação assintomática dos valores de Prostate Specific Antigen (PSA) ou por investigação de sintomas de invasão local e metastização ganglionar pélvica ou metastização à distância (pulmonar e óssea) já com sintomas sistémicos. Os cancros que mais frequentemente se apresentam com adenopatías supraclaviculares são cancros da nasofaringe, orofaringe e trato gastrointestinal superior. O envolvimento de gânglios supraclaviculares pela neoplasia da próstata acontece em apenas 0,4-1% dos casos<sup>1</sup> e a sua apresentação como adenopatía supraclavicular é ainda mais invulgar<sup>2-7</sup>.

Ainda que extremamente rara, esta pode ser a forma de apresentação de adenocarcinoma prostático metastizado, como descrevemos no caso clínico que se segue.

### Caso clínico

Doente do sexo masculino, 62 anos, que recorreu ao Serviço de Urgência por apresentar uma tumefação indolor na fossa supraclavicular esquerda, não sabendo referir o tempo de evolução. Negava traumatismo local, sintomas constitucionais, queixas respiratórias e alterações do trânsito gastrointestinal ou génito-urinário. Não tinha antecedentes pessoais patológicos ou contexto epidemiológico de relevo. Não fazia medicação crónica. Ao exame

físico apresentava bom estado geral, sem evidência de icterícia ou anemia. Era evidente uma tumefação duro-elástica, móvel e indolor na região supraclavicular esquerda. Sem outras adenopatías palpáveis. Não apresentava alterações ao exame objetivo do tórax. À palpação abdominal não eram objetiváveis massas ou organomegalias. O toque rectal que revelava uma próstata de tamanho normal mas dura e fixa. Não apresentava linfedema dos membros inferiores ou sinais de trombose venosa periférica. O exame neurológico sumário não demonstrava alterações do estado mental, alterações da coordenação e marcha, alterações da sensibilidade, força ou reflexos. Analiticamente sem alterações de hemograma, eletroforese de proteínas séricas, transaminases, fosfatase alcalina, gamaGT, proteína C reativa. As serologias e marcadores tumorais eram negativos, excetuando-se o PSA que era elevado (81 ng/ml). A ecografia da tumefação supraclavicular revelava um conglomerado adenopático (Figura 1).

Com o diagnóstico de adenocarcinoma da próstata com metastização disseminada, o doente iniciou terapêutica com Ciproterona e Triptorelina com diminuição inicial dos valores de PSA. Posteriormente veio a desenvolver sintomas de obstrução do trato urinário e após 12 meses em terapêutica de castração hormonal verificou-se agravamento clínico e subida dos valores de PSA. Iniciou terapêutica com Abiraterona, sem resultado, acabando por falecer 18 meses depois do diagnóstico.

### Discussão

A neoplasia da próstata é a segunda maior causa de morte por cancro em homens nos países desenvolvidos<sup>8</sup>. O diagnóstico pode ser feito por elevação assintomática do PSA ou por investigação de sintomas relacionados com invasão local da neoplasia e metastização ganglionar pélvica ou

#### Correspondência:

Como citar este artigo: Temido H, Oliveira-Santos M, Parente F, Carvalho A.

Adenopatía supraclavicular como forma de apresentação de cancro da próstata metastizado. *Galicia Clin* 2018; 79 (1): 21-23

Recibido: 26/08/2017; Aceptado: 07/12/2017

Figura 1. Ecografia de tecidos moles da fossa supraclavicular esquerda revelando nódulo linfático.

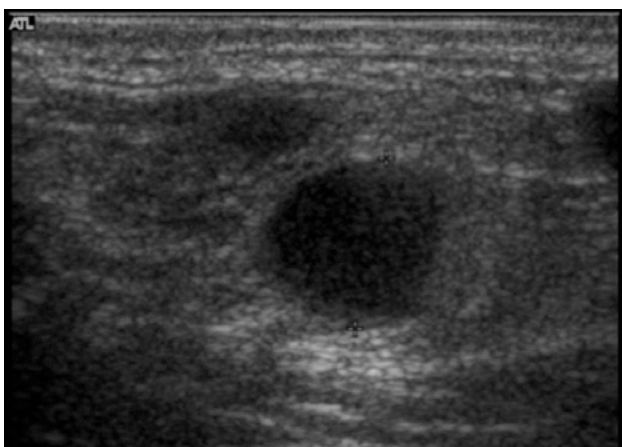


Figura 2. Histologia de linfonodo com coloração com PSA (castanho-avermelhado).

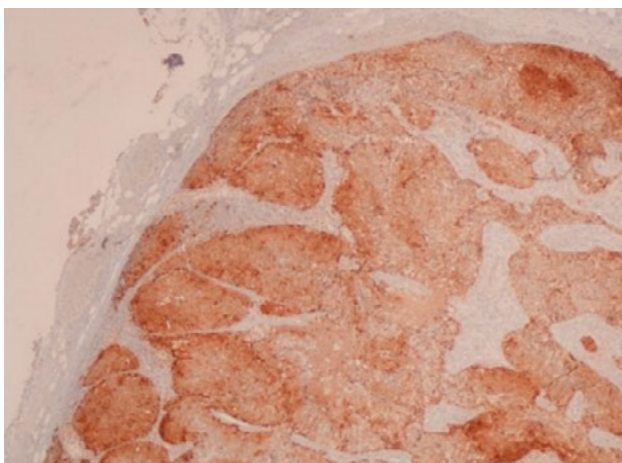
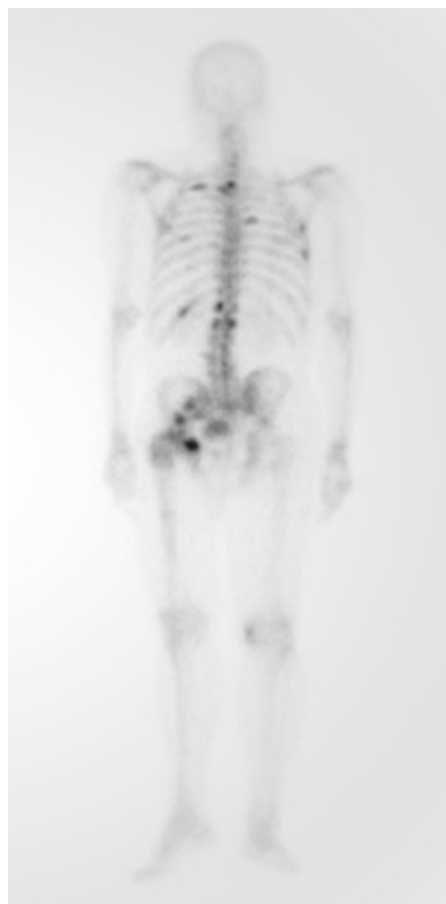
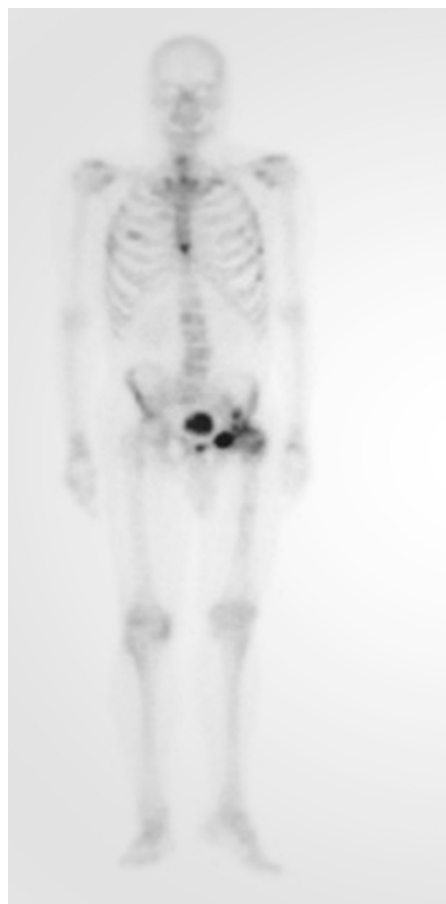


Figura 3. TAC toracoabdominopélvica com nódulos hepáticos compatíveis com lesões metastáticas.



Figura 4. Cintigrafia do esqueleto revelando metastização óssea disseminada.



metastização à distância (pulmonar e óssea) com sintomas sistémicos. Quando metastizada, a neoplasia prostática dissemina-se para gânglios linfáticos pélvicos ou do retroperitoneu, posteriormente para o osso, pulmão, bexiga, fígado e glândulas supra-renais. A metastização da neoplasia da próstata para gânglios supraclaviculares acontece em apenas 0.4 a 1% dos casos e a sua apresentação como adenopatia supraclavicular é ainda mais invulgar<sup>2-7</sup>.

Dada a raridade desta forma de apresentação de adenocarcinoma da próstata é necessário um elevado grau de suspeição para fazer este diagnóstico quando estamos perante um doente que se apresenta com adenopatia supraclavicular isolada. Nestes casos, o diagnóstico diferencial deve incluir várias patologias, nomeadamente infecções e neoplasias. Deve ser colhida uma história clínica completa, incluindo sinais ou sintomas associados, contexto epidemiológico e viagens recentes, hábitos tabágicos e sexuais, medicação crónica e história de neoplasias. O exame físico também deve ser completo, incluindo pesquisa de outras adenopatias, sua localização e avaliação de sinais de risco para malignidade como o seu tamanho, consistência e mobilidade. As adenopatias localizadas na fossa supraclavicular têm maior probabilidade de serem malignas e devem ser sempre investigadas, nomeadamente com biópsia. Realça-se também a pertinência da realização do toque rectal no exame físico inicial destes doentes e o pedido do doseamento do PSA no estudo analítico. As alterações encontradas podem trazer pistas importantes para acelerar a marcha diagnóstica. Na literatura, Butler et al (n=19)<sup>9</sup> descrevem que 58% dos doentes com adenopatia supraclavicular isolada tinham toque rectal normal e Saeter et al (n=24)<sup>10</sup> descrevem que 20% dos doentes tinham valores normais de PSA no sangue. Assim, a realização da coloração específica para PSA nas amostras de biópsia da adenopatia supraclavicular é fundamental para o diagnóstico.

Devemos ainda salientar que o diagnóstico atempado de neoplasia da próstata metastizada é essencial na escolha de tratamento, uma vez que terapêutica de bloqueio hormonal mais intensa ab initio (tal como a utilizada em doentes com metastização óssea ou pulmonar) se traduz num melhor prognóstico para o doente.

Com a apresentação deste caso clínico, pretendemos destacar a importância de considerar a neoplasia da próstata no diagnóstico diferencial de doentes do sexo masculino que se apresentem com adenopatia supraclavicular isolada. Pretendemos ainda lembrar que na abordagem inicial destes doentes deve ser feito o toque rectal, pedido o doseamento do PSA e pedida a coloração específica para PSA na análise histológica da peça de biópsia.

## Referências bibliográficas

1. Davarci M, Gokce A, Guven EO, Yalcinkaya FR, Esen H, Sevinc A. Metastatic prostate adenocarcinoma presenting as supraclavicular lymphadenopathy: a report of two cases. *ContempOncol (Pozn)*. 2012;16(1):53-55.
2. Zhu L, Luo C, Wu W, Ying J, Zhong H. Prostate adenocarcinoma with negative immunohistochemical stain of prostate-specific antigen presenting with cervical mass: A case report. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013;18(9):814-817.
3. Bhattar R, Maheshwari A, Yadav SS, Tomar V. Unusual Presentation of Prostate Carcinoma: A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*. 2017;11(2):PD06-PD07.
4. Sepúlveda L, Gorgal T, Pires V, Rodrigues F. Prostate Cancer Metastatic to the Cervical Lymph Nodes. *Case Reports in Urology*, vol2015; Article ID 263978, 4 pages, 2015.
5. Lad M Sharma A Patten Darren. A surprising diagnosis: metastatic prostate cancer causing cervical lymphadenopathy. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014: bcr2013201630
6. Ahamed S, Agarwal A, Raju P. Metastatic Prostate Carcinoma Presenting as Supraclavicular Lymphadenopathy – Is it Unusual? *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2006;88(6):W4-W5.
7. Hematpour K, Bennett CJ, Rogers D, Head CS. Supraclavicular lymph node: Incidence of unsuspected metastatic prostate cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006 Sep; 263 (9): 872-4.
8. United States Cancer Statistics: 1999-2013 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centre for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute. 2016.
9. Butler J et al. Enlargement of the supraclavicular lymph nodes as the initial sign of prostatic carcinoma. *Cancer*. 1971 May;27(5):1055-63.
10. Saeter G et al. Carcinoma of the Prostate with Soft Non-regional Lymphatic Metastases Diagnosis: a Review of 47 Cases. *British Journal of Urology*, (1984). 56, 385-390.

# Mononeuropatia Múltipla como forma de apresentação da Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte

*Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis presenting as Mononeuritis Multiplex*

Tiago Manuel Fernandes<sup>1</sup> Herberto Bettencourt<sup>2</sup> João Martins<sup>3</sup> Ana Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna, Hospital Pedro Hispano

<sup>2</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Pedro Hispano

<sup>3</sup>Serviço de Neurologia, Hospital Pedro Hispano

## Resumo

A Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (EGPA), previamente denominada Síndrome de Churg-Strauss, é uma vasculite associada ao anticorpo anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) que atinge vasos de pequeno calibre. Os autores descrevem o caso de uma mulher com instalação subaguda de parestesias, disestesias, paraparesia crural a impossibilitar a marcha e lesões purpúricas no tornozelo. A electromiografia mostrou mononeuropatia múltipla com envolvimento dos nervos Mediano esquerdo, Cubital e Femoral direitos. Estudo analítico com eosinofilia e ANCA positivo. A biópsia cutânea mostrou vasculite necrotizante e infiltrado eosinofílico. Cumpre a definição de Chapel Hill Conference Consensus e reúne os critérios do American College of Rheumatology pelo que foi assumido o diagnóstico de EGPA. Iniciou corticoterapia e ciclofosfamida, com melhoria clínica e laboratorial. Este caso clínico ilustra a importância do reconhecimento do padrão da neuropatia periférica na apresentação desta entidade rara que pode ser incapacitante se houver atraso no diagnóstico e tratamento.

**Palavras-chave:** Síndrome de Churg-Strauss; Angiite Granulomatosa Alérgica; Mononeuropatia Múltipla; Vasculite Associada a ANCA; Anticorpo Anti-Citoplasma de Neutrófilo; Eosinofilia.

## Introdução

A Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (EGPA), previamente denominada Síndrome de Churg-Strauss, segundo a Conferência de Consenso de Chapel Hill (CHCC) pertence ao grupo das vasculites associadas ao anticorpo anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA), caracterizando-se por uma inflamação eosinofílica granulomatosa e por uma vasculite necrotizante sistémica pauci-imune que afecta os vasos de pequeno calibre<sup>1</sup>. Foram propostos vários critérios de diagnóstico ao longo dos anos, mas não existem critérios validados, sendo os da American College of Rheumatology<sup>2</sup> (ACR) os mais usados em associação com a definição da CHCC.

Relativamente ao ANCA não está esclarecido de que forma está envolvido na fisiopatologia da EGPA, no entanto sabe-se que está presente em 30-50% dos doentes, habitualmente o anticorpo anti-mieloperoxidase (MPO), um subgrupo do ANCA detectado por ensaio de imunoabsorção enzimática

## Abstract

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA), formerly known as Churg-Strauss Syndrome, is a anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculites affecting small vessels. We describe a woman with subacute complaints of paresthesias, disesthesias, crural paraparesis with lost of gait and purpuric lesions on her ankle. Electromyogram revealed multiplex mononeuropathy with left median nerve, right ulnar and femoral nerves involvement. Laboratory analysis with eosinophilia and positive ANCA. She fulfilled the Chapel Hill Conference Consensus definition and the criteria of American College of Rheumatology for EGPA. Corticosteroids and cyclophosphamide were begun with good clinical and laboratorial response. This report illustrates the importance of identifying the neuropathic pattern as initial manifestation of this rare condition that can cause significant disability if there is delay on the diagnosis and treatment.

**Keywords:** Churg-Strauss Syndrome; Eosinophilic Granulomatous Vasculitis; Mononeuropathy Multiplex; ANCA-Associated Vasculitis; Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody; Eosinophilia.

(ELISA) e que produz um padrão perinuclear (p-ANCA) na imunofluorescência<sup>3,4</sup> (IFE).

A prevalência estimada da EGPA é de 14-17.8 casos/1 000 000 habitantes<sup>4,5</sup>, com uma incidência anual de 1-2 novos casos/1 000 000 de habitantes<sup>6</sup>. A taxa de sobrevivência aos 5 anos<sup>7</sup> é de 60-97%. Classicamente são descritas 3 fases clínicas: a prodrómica dominada pela asma; a fase eosinofílica caracterizada pela eosinofilia periférica e infiltrativa; e a fase vasculítica geralmente associada a sintomas constitucionais. A asma parece ser a característica clínica mais distinta da EGPA estando presente em praticamente todos os casos. As outras manifestações clínicas mais frequentes são: a neuropatia periférica, a sinusite/polipose nasal, as lesões cutâneas e os infiltrados pulmonares<sup>3,4,8</sup>.

A neuropatia periférica está presente em 51% a 93% dos casos de EGPA<sup>3,4,8</sup> e manifesta-se como mononeuropatia múltipla ou polineuropatia periférica<sup>9-11</sup>. Os sintomas mais comuns são a dor neuropática e as parestesias. Patofisiologicamente, a lesão neuronal é primariamente axonal de



causa vasculítica, e os nervos mais envolvidos são os dos membros inferiores<sup>9-11</sup>. O tratamento geralmente envolve administração de corticosteróides e outros imunossuppressores<sup>12,13</sup>.

Os autores descrevem um caso clínico de uma doente com manifestações neurológicas incapacitantes sob a forma de mononeuropatia múltipla, cuja investigação etiológica revelou tratar-se de EGPA.

## Caso clínico

Mulher de 66 anos, apresenta-se no Serviço de Urgência com quadro subagudo (2 semanas de evolução) caracterizado inicialmente por parestesias, disestesias e falta de força distalmente no membro superior esquerdo com desenvolvimento posterior de diminuição da força proximal nos membros inferiores a impossibilitar a marcha autónoma. Entretanto desenvolve febre, astenia e lesões de cor violácea na perna esquerda.

Dos antecedentes destaca-se sinusite crónica, polipose nasal e asma diagnosticada em idade adulta.

Ao exame neurológico com hipostesia, disestesias na mão e parésia distal do membro superior esquerdo, sugestivo de disfunção de nervo Mediano, e paraparésia proximal de ambos membros inferiores com hipostesia na coxa e região antero-medial da perna direita. No restante exame objectivo com lesões purpúricas no tornozelo esquerdo que não desapareciam à digitopressão (Fig. 1), auscultação pulmonar com crepitações dispersas bilateralmente, sem alterações na auscultação cardíaca.

Fez electromiografia que mostrou múltiplas mononeuropatias não-contíguas e de carácter primariamente axonal, nomeadamente: sensitivo-motora do nervo Mediano esquerdo moderada a grave; sensitiva do nervo Cubital direito de gravidade moderada e sensitivo-motora do nervo Femoral direito (incluindo nervo Safeno) moderada a grave. Todos os restantes nervos estudados não mostraram achados patológicos. Concluiu-se presença de Mononeuritis multiplex.

Analicamente com eosinofilia (6700 mm<sup>3</sup>, 37%), proteína C-reativa e velocidade de sedimentação aumentadas (70 mg/L e 65 mm/1<sup>ah</sup>, respectivamente), ECA negativo, sem elevação dos marcadores de necrose miocárdica e função renal normal sem eritrocitúria e sem proteinúria. Estudo imunológico com ANCA-MPO de 83 UI/mL (valor de referência <5 UI/mL) e factor reumatóide, ANA e perfil ENA negativos. Serologias VIH, VHC, VHB, HSV e *Borrelia burgdorferi* negativas. Electrocardiograma e ecocardiograma transtorácico sem alterações.

A tomografia computadorizada (TC) torácica mostrou bronquiectasias cilíndricas dispersas bilateralmente, sem se definir nódulos nem infiltrados, e a TC dos seios perinasais confirmou a existência de pólipos nasais, sem destruição osteocartilagínea.

Fez biópsia das lesões purpúricas que mostrou necrose fibrinóide com infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos e eosinófilos, e estudo por imunofluorescência directa compatível com vasculite leucocitoclástica (Fig. 2). A biópsia da mucosa do septo nasal mostrou exsudado fibrinoleucocitário com numerosos eosinófilos e necrose eosinofílica.

Reúne 5 de 6 critérios de diagnóstico da ACR (asma; eosinofilia periférica >10%; mononeuropatia múltipla; sinusite; vasculite com eosinófilos extravasculares) e cumpre a definição de CHCC pelo que foi assumido o diagnóstico de EGPA.

Na indução terapêutica fez pulsos de ciclofosfamida (3 pulsos de 15 mg/Kg em intervalos de 2 semanas e 1 pulso a cada 3 semanas durante 6 meses). Simultaneamente iniciou corticoterapia (3 pulsos de metilprednisolona 500mg e posteriormente prednisolona 1 mg/kg/dia).

Ao final de um ano de evolução sob corticoterapia em redução progressiva e azatioprina como terapêutica de manutenção houve resolução das queixas sensitivas e das lesões cutâneas, e melhoria das alterações da marcha a permitir a marcha autónoma. Analiticamente já sem elevação dos marcadores inflamatórios e ANCA negativo.

Figura 1. Púrpura palpável no tornozelo esquerdo.



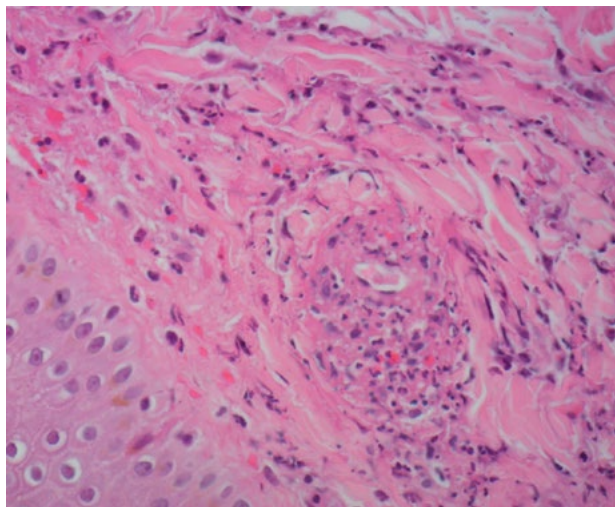
## Discussão

A Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte é uma doença sistêmica envolvendo geralmente mais do que um órgão ao longo do curso da doença. Na fase inicial os sintomas geralmente são inespecíficos e a identificação de padrões de apresentação clínica é fundamental para um diagnóstico precoce. Por exemplo, no caso descrito, asma de novo em idade adulta com polipose nasal e sinusite deve criar a suspeita, no entanto, o diagnóstico geralmente só é realizado na fase vasculítica, sendo a vasculite dos nervos periféricos um dos locais preferenciais e mais precocemente envolvidos na EGPA. Comparativamente às restantes vasculites associadas ao ANCA, a neuropatia periférica na EGPA parece ser mais frequente e o número de nervos envolvidos também é maior<sup>9-11</sup>. Existe relação entre a neuropatia periférica e o aparecimento de lesões cutâneas, pelo que ocorrência simultânea deve alertar para o diagnóstico. A observação na biópsia de vasculite necrotizante permanece como gold standard para o diagnóstico e a existência de numerosos eosinófilos no infiltrado leucocitário sugere EGPA. A presença de granulomas é rara e não é necessária<sup>1,13</sup>. A positividade do ANCA complementa o diagnóstico, mas está ausente em cerca de 50% dos casos e não é critério de exclusão<sup>3,4</sup>. Pesquisar o ANCA utilizando simultaneamente diferentes métodos (ELISA e IFE) aumenta a sensibilidade e especificidade, e está aconselhado quando a suspeita é alta<sup>14</sup>.

A vasculite neuropática nos doentes com vasculite sistêmica está associada a baixa qualidade de vida, a recuperação é lenta e por vezes apenas parcial<sup>15</sup>. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado permitem prevenir comorbilidades e diminuir a mortalidade, nomeadamente reduzir o dano neurológico e consequentemente melhorar a qualidade de vida. Neste contexto está aconselhado como tratamento de indução na mononeuropatia múltipla aguda o uso de corticoesteróides em associação com ciclofosfamida<sup>12,13</sup>.

Este caso clínico ilustra a importância do reconhecimento do padrão mononeuropático múltiplo de lesão axonal da neuropatia periférica na apresentação desta entidade, que pode ser irreversivelmente incapacitante se houver atraso no início do tratamento, tendo ajudado de forma considerável a orientação da investigação e integração dos achados clínicos e paraclínicos para ser estabelecido o diagnóstico de EGPA.

Figura 2. No exame histológico da biópsia da pele observa-se necrose fibrinóide das paredes vasculares e infiltrado inflamatório com eosinófilos.



## Referências

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-1100.
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical Characteristics and Long-Term Followup of the 383 Patients Enrolled in the French Vasculitis Study Group Cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65:270-281.
- Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol.* 2014;24:640-644.
- Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1329-1337.
- Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross W. Stable Incidence of Primary Systemic Vasculitides Over Five Years: Results From the German Vasculitis Register. *Arthritis Rheum.* 2005;53:93-99.
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1004-10.
- Keogh K, Specks U. Churg-Strauss Syndrome: Clinical Presentation, Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies, and Leukotriene Receptor Antagonists. *Am J Med.* 2003;115:284-290.
- Wolf J, Schmitt V, Palm F, Grau AJ, Bergner R. Peripheral neuropathy as initial manifestation of primary systemic vasculitides. *J Neurol.* 2013;260:1061-1070.
- Wolf J, Bergner R, Mutallib S, Bugge F, Grau AJ. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome – a prospective monocentric study. *Eur J Neurol.* 2010;17:582-588.
- Santos-Pinheiro F, Li Y. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome) Presenting With Polyneuropathy-A Case Series. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2015;16:125-130.
- Ntatsali E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPA guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2014;53:2306-2309.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1583-1594.
- Choi H, Liu S, Merkel P, Colditz G, Niles J. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1584-90.
- Walsh M, Mukhtyar C, Mahr A, Herlyn K, Luqmani R, Merkel PA, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63:1055-1061.

# Doenças do Interstício Pulmonar - um diagnóstico difícil: a propósito de um caso clínico

## *Interstitial Lung Disease - a difficult diagnosis: a case report*

Ilda Coelho<sup>1</sup>, Sara Costa<sup>1</sup>, Guilherme Gomes<sup>1</sup>, Ana Margarida Ferreira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna do Hospital de Braga, <sup>2</sup>Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Braga

### Resumo

As doenças do interstício pulmonar (DIP) são um extenso grupo de entidades raras, estando descritas mais de 200 entidades, com uma evolução aguda ou crónica e com diferentes graus de inflamação e/ou de fibrose.<sup>1</sup> Engloba um grupo heterogéneo de manifestações, que diferem na etiologia, patogenia, curso clínico, prognóstico e opções terapêuticas.

Os autores apresentam um caso clínico de uma mulher de 52 anos, tratada com diferentes ciclos de antibioterapia por pneumonia e desenvolvimento de insuficiência respiratória tipo II grave, refractária à terapêutica instituída. Pela evolução apresentada e características imagiológicas foi conjecturado o diagnóstico de DIP. O diagnóstico, apesar de, realizado post mortem através da análise do tecido pulmonar, revelou tratar-se de uma caso de proteinose alveolar, provavelmente associado a um síndrome mielodisplásico.

**Palavras-chave:** doença intersticial pulmonar, proteinose alveolar pulmonar, pneumonia.

**Palabras clave:** enfermedad pulmonar intersticial, proteinosis alveolar pulmonar, neumonía, insuficiencia respiratoria

### Abstract

Interstitial lung disease (ILD) are an extensive group of rare entities, with an advanced or chronic evolution and with different degrees of inflammation and/or fibrosis.<sup>1</sup> It includes a heterogeneous group of manifestations, which differ in etiology, pathogenesis, clinical course, prognosis and therapeutic options.

The authors described a clinical case of a 52-year-old woman treated with different cycles of antibiotic therapy for pneumonia and development of severe type II of respiratory failure, refractory to the established therapy. Due to the presented evolution and imaging characteristics the diagnosis of ILD was conjectured. The diagnosis, although carried out post-mortem, through the analysis of lung tissue, revealed to be a case of alveolar proteinosis, most likely associated with a myelodysplastic syndrome.

**Keywords:** interstitial lung disease, pulmonary alveolar proteinosis, pneumonia, respiratory insufficiency

### Introdução

As doenças do interstício pulmonar (DIP) são um extenso grupo de entidades raras, estando descritas mais de 200 entidades, com uma evolução aguda ou crónica e com graus variados de inflamação e/ou de fibrose.<sup>1</sup>

A proteinose alveolar pulmonar (PAP), descrita pela primeira vez em 1958 por Rose et al<sup>2</sup>, é uma doença rara, cuja incidência e prevalência anual rondam os 0,36-0,9 e 3,7 – 6,2 casos por milhão população, respetivamente.<sup>3</sup>

Existem três tipos de PAP, a auto-imune, a secundária e a congénita, sendo que todas se caracterizam pela acumulação de surfactante nos alvéolos pulmonares, secundária à menor capacidade dos macrófagos pulmonares em degradá-lo. Alguns autores acreditam que o termo fosfolipoproteinose ou lipoproteinose alveolar pulmonar seria mais apropriado, visto que as fosfolipoproteínas representam o componente mais abundante do surfactante. A PAP engloba um grupo heterogéneo de manifestações, que diferem na etiologia, patogenia, curso clínico, prognóstico e opções terapêuticas.

### Caso Clínico

Mulher de 52 anos, de raça caucasiana, com história pregressa de consumos tabágicos, enfisema pulmonar, aplasia medular e lesão intraepitelial pavimentosa de alto grau do colo uterino. Internada previamente, durante cerca de 3 semanas, por pneumonia bilate-

ral e insuficiência respiratória (IR) de tipo I, tendo sido tratada com ceftriaxone e levofloxacina. Durante este internamento, desenvolve um rash febril maculopapular, sugestivo de síndrome de Sweet, que se confirmou com histologia.

Um mês depois da alta hospitalar, volta a apresentar febre associada a mialgia, astenia, anorexia, tosse seca e dispneia progressiva. Ao exame físico, constatou-se à auscultação pulmonar crepitações grosseiras bilateralmente, sem diminuição ou assimetria do murmúrio vesicular e saturações periféricas de 85-88% em ar ambiente. Na gasometria apresentava uma IR tipo I. Laboratorialmente, verificou-se uma proteína C reactiva de 300 mg/L, hemoglobina de 12,4 g/dL, volume globular médio 94 fl, hemoglobina globular 32 pg, leucócitos 9500/uL, neutrófilos 8400/uL, linfócitos 500/uL, eosinófilos 400/uL, plaquetas 239000/uL, ureia 26 mg/dL, creatinina 0,7 mg/dL, lactato desidrogenase (LDH) 366 U/L, fosfatasa alcalina 100 U/L, CK total 19 U/L, mioglobina 14 ng/mL, alfa-1-antitripsina 258 mg/dL, adenosine deaminase 15 U/L, enzima conversor de angiotensina 27 U/L, transaminases, electroforeses de proteínas, estudo imunológico e serológico sem alterações relevantes. Na radiografia de tórax eram evidentes infiltrados. Foi internada por quadro compatível com pneumonia nosocomial, tendo-se instituído um esquema de antibioterapia empírica e de amplo espectro com piperacilina e tazobactam.

A tomografia computadorizada de tórax apresentava um padrão difuso em vidro despolido no parênquima pulmonar, sem predomínio zonal, espessamento septal das regiões apicais que poupava as regiões basais e, pequenas áreas dispersas de consolidação associado a bronquiectasias tubulares bilaterais (Figura 1).

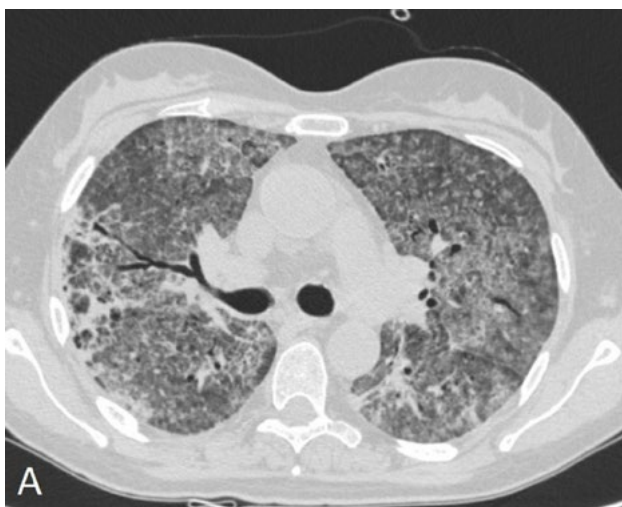
Correspondência: ilda\_coelho@hotmail.com

Como citar este artículo: Coelho I, Costa S, Gomes G, Margarida Ferreira A.

Doenças do Interstício Pulmonar - um diagnóstico difícil: a propósito de um caso clínico. *Galicía Clin* 2018; 79 (1): 27-29

Recibido: 19/09/2017; Aceptado: 17/10/2017

Figura 1. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, que demonstra no parênquima pulmonar um padrão difuso em vidro despolido (Fig. 1 – A) sem predomínio zonal, espessamento septal das regiões apicais que poupa as regiões basais e, pequenas áreas dispersas de consolidação associado a bronquiectasias tubulares bilaterais (Fig. 1 – B).



As provas de função respiratória confirmaram um síndrome ventilatório grave. A broncofibroscopia realizada, ainda, no primeiro internamento, não tinha mostrado alterações macroscópicas relevantes.

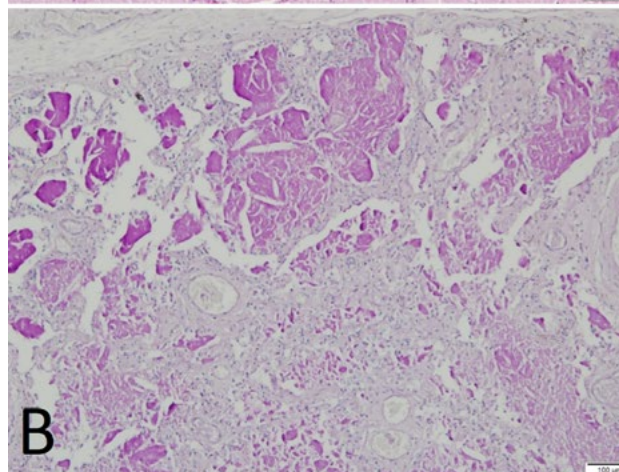
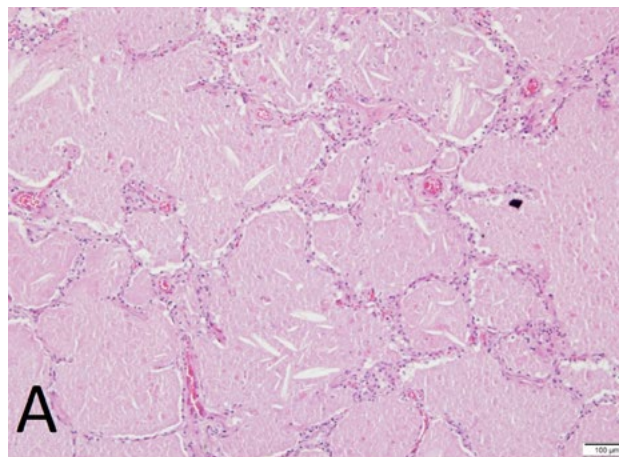
Apesar da melhoria clínica inicial, a doente começa a evoluir para IR tipo II pelo que iniciou ventilação não invasiva. Colocada a hipótese diagnóstica de fibrose pulmonar idiopática, como DIP mais provável, que foi discutida em consulta de grupo de referência para este tipo de patologias, onde o diagnóstico, foi corroborado e se decide, em associação com a corticoterapia em altas doses associar ciclofosfamida. Apesar do tratamento, a doente continuou em agravamento clínico progressivo, não tendo sido possível reunir condições clínicas e técnicas necessárias para a realização de nova broncofibroscopia com consequente lavado bronco-alveolar ou de biópsia que permitissem um melhor esclarecimento diagnóstico. O desfecho do caso culminou com o falecimento da doente poucos dias depois.

O exame post mortem do tecido pulmonar revelou um parênquima pulmonar com uma arquitetura globalmente preservada com espaços alveolares que se encontravam totalmente preenchidos por material acelular, granular e eosinófilo com coloração Ácido Periódico de Schiff (PAS) positivo sugestivo de proteinose alveolar (Figura 2). Além do descrito, alude-se ainda, aos aspetos morfológicos observados na medula óssea que eram compatíveis com síndrome mielodisplásico.

## Discussão

A PAP caracteriza-se pela acumulação de material lipoproteico, composto por fosfolípidos, apoproteínas surfactantes e outras proteínas séricas que se acumulam dentro dos alvéolos. Estão descritas, na literatura, 3 formas distintas desta patologia. A PAP congénita é a mais rara e, encontra-se associada a mutações dos genes que codificam a proteína surfactante do recetor do fator estimulador das colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Neste tipo de PAP a função celular dos macrófagos dos doentes com proteinose alveolar encontra-se também alterada.<sup>5</sup> A PAP secundária surge associada a doenças hematológicas, exposição à inalação de poeiras inorgânicas (sílica, alumínio e titânio), transplantes de medula óssea ou estados de imunodeficiência.<sup>6</sup> A PAP adquirida ou idiopática surge pela existência de anticorpos contra o GM-CSF.

Figura 2. Histologia do parênquima pulmonar, de arquitectura globalmente preservada (A) com espaços alveolares preenchidos por material acelular, granular e eosinófilo com coloração PAS positivo (B).



Surge com maior frequência entre os 20 e os 50 anos, existindo um predomínio do sexo masculino numa relação 2-4:1, sendo muitos destes doentes fumadores.<sup>7</sup>

A apresentação clínica é variável, observando-se que, cerca de um terço dos doentes são assintomáticos, os restantes evoluem de forma insidiosa, manifestando-se inicialmente com dispneia para pequenos esforços, evoluindo posteriormente para dispneia em repouso. Com menor frequência surge febre, dor torácica ou hemoptises, estando normalmente associados a infeções pulmonares. Uma característica importante é a suscetibilidade destes doentes a infeções pulmonares, por vezes a agentes oportunistas.

Ao exame físico encontram-se crepitações inspiratórias em cerca de 50% dos doentes, dedos em baqueta de tambor em 30% e cianose em 25%.<sup>7</sup>

Para orientação diagnóstica, utilizamos os métodos imagiológicos disponíveis, onde se observa, na radiografia de tórax um padrão alveolar difuso com infiltrados dispersos, nodulares ou confluentes e na tomografia computadorizada um padrão em vidro despolido, espessamento das estruturas intralobulares e dos septos interlobulares com uma disposição característica chamada crazy paving, que consiste na sobreposição de um padrão reticular fino, de forma poligonal, nas áreas vidro despolido. Não se observam adenopatias mediastínicas nem nódulos pulmonares.

O estudo analítico do sangue periférico e de urina são normais. No entanto, poderá observar-se um aumento da LDH, antigénio carcinoembrionário e citoquinas, que tem ainda pouco valor prognóstico.

Os resultados do estudo funcional respiratório poderão ser normais ou mostrar um padrão restritivo com diminuição significativa da difusão de monóxido de carbono.

O lavado-broncoalveolar (LBA) é característico nesta patologia, onde se observa um líquido com aspeto leitoso e opaco, rico em macrófagos alveolares grandes e um número elevado de linfócitos.

Na biopsia pulmonar, a acumulação de material lipoproteico, granular e PAS positivo nos espaços alveolares preservados é característico desta situação patológica.

A arquitetura pulmonar mantém-se intacta, com septos alveolares normais, podendo observar-se sinais de fibrose devido a reação fibroblástica.

O tratamento da PAP dependerá da evolução da doença e da existência de infeções concomitantes. O tratamento recomendado para a PAP é a eliminação mecânica do material lipoproteico através de lavagem pulmonar, sendo uma técnica diagnóstica e terapêutica. As indicações clínicas para a lavagem pulmonar incluem alívio sintomático (tosse persistente

ou dispneia) com deterioração objetiva da função pulmonar e hipoxemia importante ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg) e/ou saturações periféricas de oxigénio inferior a 90%. A limitação das atividades diárias devido à dispneia é a principal indicação da lavagem pulmonar total.

Na PAP secundária recomenda-se o tratamento dirigido à causa subjacente. O fator recombinante que estimula as colónias de granulócitos e macrófagos, parece beneficiar alguns doentes com PAP, podendo representar uma alternativa no tratamento da doença, apesar da taxa de sucesso, ainda não é suficiente para substituir a lavagem pulmonar.<sup>8</sup>

No caso clínico exposto descreve-se uma entidade clínico-patológica rara, cujas manifestações clínicas são comuns a muitas outras patologias, sendo por isso, o seu diagnóstico atempado, por vezes, de difícil execução, culminando com a morte precoce do doente.

O seu diagnóstico requeria um elevado nível de suspeição e, precocidade na investigação com conseqüente tratamento dirigido, sobretudo nos casos refratários à terapêutica instituída e com tendência à progressão.

Apesar de não ser possível afirmar, com certeza, o diagnóstico de PAP secundária, provavelmente associada a síndrome mielodisplásica, uma vez que o seu diagnóstico necessitaria da avaliação de sangue periférico e um aspirado de medula óssea.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

## Referências bibliográficas

- 1 Mota PJL. Interstitial idiopathic pneumonias – a literature review. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, Vlo XII nº5, 2016.
- 2 Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 258, Nº. 23, pp. 1123–1142, 1958.
- 3 Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol 166, Nº. 2, pp. 215–235, 2002.
- 4 Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *The New England Journal of Medicine*, vol 349. Nº. 26, pp 2527–2539, 2003.
- 5 Aguiar M, Monteiro P, Marques MM, Feijó S, Rosal JM, Sotto-Mayor R, Almeida AB. Lavagem pulmonar total – A propósito de quatro casos de proteinose alveolar. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, vol XV N.º 1 2009.
- 6 Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, Tabba M, Erban JK. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 7(4): 127–135, 2014.
- 7 Sánchez-Valadez TI et al. Proteinosis alveolar. Informe de dos casos y comentario bibliográfico. *Neumol Cir Torax*, Vol. 74 - Núm. 4:271-275, 2015.
- 8 Rebelo HM, Guedes L, Veiga D, Fiuza AC, Abelha F. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Vol. 62, Nº. 6, 2012.

## Ramsay Hunt syndrome: an uncommon presentation in an immunocompetent patient

Ramsay Hunt syndrome (also known as herpes zoster oticus) is a reactivation of latent varicella zoster virus at the level of sensitive cells of geniculate ganglion (of facial nerve), in patients with previously documented infection. This syndrome is characterized by the presence of cutaneous facial lesions associated with peripheral facial paralysis, severe ear pain and small blisters on the outer ear or in the mouth. Other frequent complaints are nausea, vertigo and nystagmus, these symptoms were explained by the close proximity of the geniculate ganglion to the vestibulocochlear nerve within the bony facial canal. It is estimated to account for 18% of facial palsies in adults. It has a good prognosis when early therapy is introduced.

We present the case of a male patient of 77 years old, immunocompetent, observed in an emergency department due to inflammatory signs on the outer right ear and face, associated with otalgia, otorrhea, and homolateral erythematous-vesicular cutaneous rash, with 2 days of evolution and that conditioned facial weakness. The patient had history of herpes zoster infection in the childhood and recurrent labial lesions due to varicella zoster virus infection.

On physical exam, the patient reported severe pain complaints since the onset of the rash, with right facial paralysis. He presented with erythematous vesicles in the external auditory meatus, in the right auricle and right face (Figures 1 and 2). In neurological examination, besides the asymmetry of the face, it presented an exhaustible horizontal nystagmus in the extreme position of the eyes to the right. Analytically, there was mild leukocytosis ( $9.1 \times 10^9/L$ ) and elevated C-reactive protein (2.95 mg/dL) with increased erythrocyte sedimentation rate (33 mm/h). The patient underwent cranio-encephalic computed tomography scan, which confirmed the facial cellulitis without evidence of abscessed lesions.

The patient was treated with intravenous corticosteroid (40mg, bid) and acyclovir (800mg, 5 times daily), for 7 days. Potassium permanganate (topic application, 3 times daily) and gabapentin (300mg, bid) were subsequently associated during hospitalization. Concerned with superinfection of the subcutaneous tissues of the face, cefoxitin was initiated (1g, 3 times daily, 7 days). The patient had gradual improvement (with full recovery), having been discharged after 7 days of hospitalization, medicated with gabapentin 300mg bid.

This clinical case is particularly interesting because Ramsay Hunt syndrome is a rare complication of herpes zoster with reactivation of latent varicella zoster virus infection and it is the second most common cause of atraumatic peripheral facial paralysis. Diagnosis was possible due to high degree of suspicion and the exuberance of complaints. The syndrome

1. Facial blisters.



2. Ear and facial lesions.



itself is not contagious, however, the herpes zoster virus that can be found in the blisters of Ramsay Hunt syndrome can be transmitted. Early intervention, with antivirals and corticosteroids, is essential in these cases for complete reversal of complaints.

Acknowledgment: Dr. Amílcar Silva, Prof. Dr. Adriano Rodrigues  
Serviço de Medicina Interna B, Hospital Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### Bibliography

1. Worme M, Chada R, Lavalley L. An unexpected case of Ramsay hunt syndrome: case report and literature review. *BMC Research Notes*. 2013;6:337.
2. Yoon KJ, Kim SH, Lee EH, Choi JH. Disseminated Herpes Zoster in an Immunocompetent Elderly Patient. *The Korean Journal of Pain*. 2013;26(2):195-198.
3. Mahfoudhi M, Lahiani R. Syndrome de Ramsay Hunt. *The Pan African Medical Journal*. 2015;22:171.
4. Sweeney C, Gilden D. Ramsay Hunt syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2001;71(2):149-154.

### Diagnosis: Ramsay Hunt syndrome

Joana Cascais Costa, Cátia Pereira

Serviço de Medicina Interna B, Hospital Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

# Nódulo de la hermana María José

## *Sister Mary Joseph'nodule*

Se trata de una mujer de 71 años de edad con hepatopatía crónica de etiología autoinmune Child B8 y pancitopenia secundaria a hipertensión portal.

Ingresa por cuadro de dolor abdominal y aumento del perímetro abdominal que se relaciona con primer episodio de descompensación hidrópica.

En la exploración física llama la atención, además de semiología compatible con ascitis, la presencia de un nódulo umbilical duro, friable, sangrante al mínimo roce, que la paciente refiere de meses de evolución y que había sido evaluado en varias ocasiones en el servicio de urgencias recomendándose curas locales y poniéndose en relación con probable onfalitis. En la analítica de sangre destacaba la presencia de anemia y trombopenia. La función renal era normal y la bilirrubina estaba ligeramente elevada, con transaminasas dentro del rango de la normalidad. Se realizó paracentesis, siendo el análisis del líquido ascítico compatible con trasudado sin celularidad suficiente para estudio de atipias celulares. Para filiar mejor el proceso umbilical y descartar complicaciones intraabdominales se procedió a realizar TC tóraco-abdomino-pélvico que puso de manifiesto la existencia de masa ovárica izquierda con datos radiológicos compatibles con carcinomatosis peritoneal. Ante tales hallazgos se decidió la realización de biopsia de lesión umbilical, que mostró masiva infiltración subcutánea por adenocarcinoma de patrón papilar compatible con carcinoma papilar seroso de origen ovárico. La lesión umbilical es pues un hallazgo clásico en la exploración física conocida como nódulo de la hermana María José (término acuñado por primera vez por Hamilton Bailey, en su décima primera edición de su manual titulado *Physical Signs in Clinical Surgery*, publicado en 1949).

Se conoce como nódulo de la hermana María José una lesión nodular umbilical evolucionada de origen maligno y relacionada con metástasis de una neoplasia intraabdominal, siendo lo más frecuente el origen digestivo (52%) y ginecológico (28%). Atendiendo específicamente a órganos, encontraríamos por frecuencia el tumor primario del que surge el nódulo de la hermana María José: estómago (25%), ovario (12%), colon y recto (10%) y páncreas (7%). Se genera por vía de diseminación linfática fundamentalmente y tiene aspecto de nódulo de consistencia firme e irregular, doloroso a la palpación y en ocasiones ulcerado con secreción serosa, purulenta o sangrante. Se presentan por lo general tardíamente en el curso de neoplasias, coincidentes o secundarias a carcinomatosis peritoneal e indican mal pronóstico.

Inmersos en la era digital y apoyados por técnicas diagnósticas avanzadas no podemos dejar de prestar atención a datos exploratorios recogidos en los textos tradicionales como

Imagen 1. Nódulo umbilical.

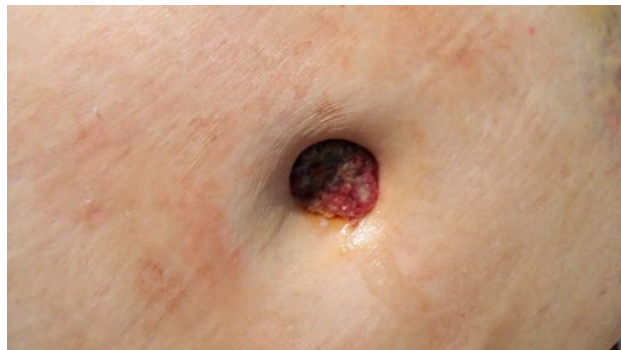


Imagen 2. TC tóraco-abdomino-pélvico: masa ovárica izquierda con datos radiológicos compatibles con carcinomatosis peritoneal.



el nódulo de la hermana María José que aquí presentamos y cuyo reconocimiento nos podría facilitar la toma de decisiones en la selección de pruebas diagnósticas adicionales.

### Bibliografía

1. H. Bailey. *Physical Signs in Clinical Surgery*, 11.a ed., Williams & Wilkins, (1949).
2. Sister Mary Joseph'nodule: a clinical and histologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:610-5.
3. The solitary cutaneous metastasis of asymptomatic colon cancer to an operative scar. *Jpn J Surg.* 1993;23:164-6.

### Diagnóstico: Nódulo de la hermana María José como forma de presentación de carcinoma ovárico

Verónica González Vigo, Pablo Gómez Longueira

Complejo Hospitalario de A Coruña

## Manifestation of an undiagnosed HIV infection

The prevalence of psoriasis in HIV disease has been reported to be the same as that in the general population, occurring in approximately 1–3% of HIV-positive individuals.<sup>1,2</sup>

The behavior of psoriasis in HIV disease is of interest, in terms of pathogenesis and therapy because of the background of profound immunodysregulation. It is paradoxical that, while drugs that target T lymphocytes are effective in psoriasis, the condition should be exacerbated by HIV infection. The etiopathogenesis of psoriasis is unknown, but genetic and environmental factors are thought to be involved.

The occurrence may be correlated with an increase in CD8+ T cells in the peripheral blood, reflecting the psoriasis relapses in immunocompetent patients due to a significant infiltration of CD8+ T cells both in the epidermis and dermis of lesional skin.<sup>3</sup>

The clinical manifestations of psoriasis that are observed in HIV-infected individuals are similar to those in non-HIV-infected individuals with some variations, but the clinical behavior of psoriasis seems to be altered among immunosuppressed patients. In particular, clinical observations demonstrate that HIV-affected psoriatic patients have a severe and prolonged clinical course with more frequent exacerbations, and that the development of skin lesions or arthritis symptoms in untreated HIV patients is associated with a poor prognosis and a mean survival expectancy ranging from 4 to 24 months after psoriasis onset.<sup>4-6</sup>

We present the case of severe psoriasis associated with an undiagnosed HIV infection that was found to be resistant to multiple antipsoriatic therapies. Diagnosis and treatment of HIV led to an improvement of the skin condition.

A 41 year old man, Caucasian, since 2015, presented with severe erythematous, scaly plaques towards extensor surfaces, scalp, thighs and genitals, associated nails dystrophy (Figure 1.). He presented no articular symptoms.

Despite multiple observations and medications, we persisted unresponsive to antipsoriatic therapeutics with topic and systemic steroids and also methotrexate.

As a screening for biological, he was tested for HIV, which revealed positive with a viral load 48, 000 copies/ml and CD4 T count 19 cells/mm<sup>3</sup>. Thus antiretroviral was initiated with darunavir (800mg/day), ritonavir (100mg/day, emtricitabine/tenofovir (200/300mg day).

Gradually, psoriatic lesions improved as, the viral load was depleted and lymphocytes count increase. After 4 weeks of antiretroviral treatment, psoriasis had almost resolved (Figure 2.) with a viral load count decreasing to 154 copies/ml and a CD4 T count 43 cell/mm<sup>3</sup>.

As patients with HIV infection often present with more severe clinical manifestations than non-HIV patients, psoriasis ther-

Figure 1 (A-B). Erythematous, scaly plaques towards extensor surfaces of hands prior ART.



Figure 2 (A-B). After 4 months of ART with solving lesions.



apies show to difficult and challenging. Some patients have pre-existing psoriasis that can undergo severe exacerbation with progression of immunodeficiency to AIDS, whereas others can present as a manifestation of latent, undiagnosed HIV infection, which might trigger psoriasis. This case emphasizes the importance of clinical suspicion of a latent HIV infection in patients with a multi drug resistance and also a strict adherence to ART that represent a cornerstone to psoriasis treatment.

### References

1. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, Freese T, Brewton G, Rios A. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol* 1987;123:1622–1632.
2. Uthayakumar S, Nandwani R, Drinkwater T, Nayagama MA, Darley C. The prevalence of skin disease in HIV infection and its relationship to the degree of immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997;137: 595–598.
3. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB: HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 470–478.
4. Colebunders R, Blot K, Meriens V, Dock P. Psoriasis regression in terminal AIDS. *Lancet* 1992;339:1110.
5. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, Freese T, Brewton G, Rios A: Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and reactive arthritis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1622–1632.
6. Reveille JD, Conant MA, Duvic M: Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis: a disease continuum? *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1574–1578.

### Diagnosis: Psoriasis as a manifestation of an undiagnosed HIV infection.

Juliana Lopes, Fernanda Almeida

Centro Hospitalar do Porto



# Empiema massivo em doente imunocompetente

## *Massive empyema in an immunocompetent patient*

A espécie *Citrobacter* pode ser encontrada no meio ambiente, comumente no solo, água e alimentos, sendo também colonizantes do trato intestinal.<sup>1,2</sup>

Geralmente inofensivos, podem ser a fonte de infecção, estando os imunodeprimidos mais suscetíveis.<sup>2,3</sup> Estes microrganismos adotam um papel mais relevante em infecções nosocomiais, por vezes com alta resistência a antibióticos, e atingindo doentes fragilizados e com várias comorbilidades.<sup>1,3,4</sup>

Descreve-se o caso de uma doente do género feminino, de 84 anos, com antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, e abscesso peri-hepático pós colecistectomia laparoscópica há 6 meses, com quadro de astenia com 3 semanas de evolução. Analiticamente apresentava elevação de parâmetros inflamatórios e a radiografia torácica mostrou derrame pleural direito. Foi internada no serviço de medicina interna por derrame pleural direito a esclarecer, com provável infecção subjacente, sob antibioterapia com Amoxicilina+Ácido Clavulânico. A tomografia computadorizada torácica revelou derrame pleural septado, com empiema, de grande volume. Foi colocado dreno torácico, com drenagem de 1300ml, contudo não se conseguiu drenar o restante volume. As hemoculturas foram negativas, porém o exame cultural do líquido pleural permitiu isolar *Citrobacter braakii* (Cb). Foi alterada antibioterapia para Piperacilina/Tazobactam, de acordo com o teste de suscetibilidade antimicrobiana, porém com falência terapêutica. A doente foi submetida a cirurgia torácica de drenagem e descorticação pleural, com posterior melhoria clínica e radiológica progressiva.

As infecções por Cb são raras, com poucos casos descritos.<sup>5</sup> Estudos demonstram uma prevalência de 3.8 a 9.5% de Cb nas infecções causadas por *Citrobacter* spp.<sup>1,2,4</sup>

Neste caso a presumível origem da infecção será uma contaminação ou translocação bacteriana na altura da cirurgia complicada por abscesso peri-hepático, sendo menos provável a possibilidade de infecção adquirida na comunidade, dada a raridade da mesma.

## Referências

- Nayar R, Shukla I, Sultan A. Epidemiology, Prevalence and Identification of *Citrobacter* Species in Clinical Specimens in a Tertiary Care Hospital in India. *International Journal of Scientific and Research Publications*. 2014; 4 (4): 1-6.
- Samonis G, Karageorgopoulos DE, Kofteridis DP, Matthaïou DK, Sidiropoulou V, Maraki S et al. *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28:61–68.
- Ariza-Prota MA, Pando-Sandoval A, García-Clemente M, Fernández R, Casan P. Community-Acquired Pneumonia and Empyema Caused by *Citrobacter koseri* in an Immunocompetent Patient. *Case Rep Pulmonol*. 2015; 2015:670373.
- Mohan S, Agarwal J, Srivastava R, Singh M. Observations on *Citrobacter* species from a tertiary care health center with special reference to multi-drug resistance and presence of CTX-M gene. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014; 57:439-41.
- Hirai J, Uechi K, Hagihara M, Sakanashi D, Kinjo T, Haranaga S et al. Bacteremia due to *Citrobacter braakii*: A case report and literature Review. *J Infect Chemother*. 2016;1-3.

Fig 1. Derrame pleural septado, com empiema, de grande volume.



## Diagnóstico: Empiema massivo por *Citrobacter braakii* em doente imunocompetente

Lilian Sousa, João Santos

Serviço de Medicina II, Centro Hospitalar de Leiria

## Dos trágicas trombosis puerperales: Paula Modersohn-Becker y María Estuardo

*Two tragic puerperal thrombosis:  
Paula Modersohn-Becker and Mary Stuart*

“Las mujeres no pueden ser pintoras”. Con estas desalentadoras palabras de su padre se abre la película “Paula”, del director alemán Christian Schwochow, estrenada en España en junio-2017<sup>1,2</sup>. Reconstrucción biográfica de primorosa factura de la pintora de Bremen Paula Modersohn-Becker (1876-1907), en ella también tiene que soportar “las mujeres nunca concebirán nada creativo, excepto hijos” que le espeta el pintor Fritz Mackensen, su profesor. Toda su vida intentará probar que se equivocan. Unas 750 pinturas y un millar de dibujos lo demostrarán largamente. Pero la escena final, antes de que, casi sobre los títulos de crédito, Paula nos muestre algunas de sus obras más representativas, es sobrecogedora. Tras abandonar su querido París, regresar al entorno rural de Worpswede, haber superado sus temores sobre la maternidad y dar a luz a su anhelada hija Tillie, Paula se desploma súbitamente, susurrando con un último aliento “Qué lástima”. Muere de un embolismo pulmonar (EP) a los 18 días tras el parto. Tiene 31 años<sup>3</sup>.

Haciendo gala de su independencia, a los 24 años se había presentado en la comunidad de artistas de Worpswede, cerca de Bremen, para recibir clases de Mackensen, entonces factótum del Art Nouveau, de inmenso éxito en la Alemania de fines del siglo XIX. Allí muestra su independencia, aportando su propia visión y negándose a la copia servil de la naturaleza. En Worpswede se casará con el pintor viudo Otto Modersohn. Pasa años intentando adaptarse a la vida rural, aunque frustrada por el exiguo reconocimiento y atormentada por los celos profesionales de su marido y la insatisfactoria relación con este, que se negaba a las relaciones sexuales por miedo a que ella falleciera al dar a luz, como su primera mujer. Alentada por el poeta Rilke y su esposa -su amiga, la escultora Clara Westhoff-, marcha a París, huyendo de aquel ambiente asfixiante. Allí vive liberalmente el amor, pero, sobre todo, tras descubrir a Cézanne y Gauguin, libera su pintura. Con un estilo entre expresionista y “fauve”, nunca jamás en el arte se había representado el cuerpo de la mujer, incluyendo su propio cuerpo desnudo, como lo hizo Modersohn-Becker<sup>3</sup>. (Fig. 1). Sólo mucho más tarde vendrán las doloridas obras de Frida Kahlo, artista con la que comparte singulares afinidades: nacida una el año de muerte de la otra, autorretratos, anhelos de maternidad y prematuro fallecimiento, atribuido en ambas a EP. Asustado, su propio marido

Fig 1. Paula Modersohn-Becker. Autorretrato con camelias (1907). Con su hija, Tillie, recién nacida. (Dominio público y Wikipedia Commons).



la amenaza con internarla en una institución mental, aunque al final desistirá. Y a la postre, logrado ya un lenguaje propio, –“Siento que se acerca el momento en el que ya no tenga que avergonzarme y quedarme callada, sino que sienta con orgullo que soy una pintora”, escribe a su madre, poco antes de morir<sup>1</sup>-, accede a retornar con su marido a Worpswede, cumple sus deseos largamente pospuestos de maternidad, pero fallece inesperadamente. Por mucho tiempo será la única mujer con un museo monográfico dedicado a su obra (Bremen).

También la vida de María Estuardo, “Reina de los Escoceses”, acabará dramáticamente a los 44 años, tras su decapitación ordenada por Isabel I. Pero antes padecerá las secuelas de una trombosis venosa puerperal en el parto gemelar ocurrido tras aquel del que naciera el futuro rey inglés Jacobo I. Un síndrome postflebítico, junto con achaques poco esclarecidos -dolor abdominal, vómitos, irritabilidad/depresión, artritis...-, atribuidos a procesos varios -porfiria, artritis reumatoide...- provocarán intensos sufrimientos que la forzarán a utilizar bastones y ayuda de asistentes hasta su ejecución<sup>4</sup>.

Podría aducirse que tales ejemplos históricos son reliquias de tiempos pasados. Sin embargo, las cifras recientes de que la mortalidad materna relacionada con el embarazo está aumentando en EEUU, a diferencia de otros países<sup>5</sup>, y que el EP supone la 5ª causa de dichas muertes (9,5%)<sup>6</sup> suponen rotundas rectificaciones a tal aseveración. Siguen siendo, pues, precisas medidas adecuadas para que tragedias como las de Paula Modersohn-Becker o sufrimientos como los de María Estuardo, puedan evitarse en tiempos actuales<sup>7</sup>. El reciente y grave EP sufrido por la tenista Serena Williams tras el parto de su primer hijo constituyen otro dramático aldabonazo. (El Mundo, 21/02/2018).

## Bibliografía

1. Medina M. Paula Modersohn, la artista irreverente que escandalizó a la puritana Alemania. *El Confidencial*, 26/05/2017. Disponible: [http://www.elconfidencial.com/cultura/cine/2017-05-26/paula-modersohn-pintora-cine-biografia\\_1387801](http://www.elconfidencial.com/cultura/cine/2017-05-26/paula-modersohn-pintora-cine-biografia_1387801) [acceso, 15/08/2017].
2. Zurro J. Paula Becker, la pintora que retrató el machismo del mundo del arte. *El Español*, 26/05/2017. Disponible: [http://www.elespanol.com/cultura/cine/20170525/218728706\\_0.html](http://www.elespanol.com/cultura/cine/20170525/218728706_0.html) [acceso, 15/08/2017].
3. Radycki D. Pictures of Flesh: Modersohn-Becker and the Nude. *Woman's Art J.* 2009; 30 (2): 3-14.
4. MacNalty A. The maladies of Mary Queen of Scots. *Med Hist.* 1961; 5(3): 203-9. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1034624> [acceso, 15/07/2017].
5. Kassebaum NJ et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 980-1004.
6. Report from Maternal Mortality Review Committees: A view into their critical role. Feb. 2017. Disponible: <http://www.cdcfoundation.org/sites/default/files/upload/pdf/MMRIARreport.pdf>. [acceso, 15/08/2017].
7. Fontcuberta J (coord.). Trombosis en la mujer. Aspectos prácticos. *Acción Médica*: Madrid; 2012. 207 pp.

## Julio Montes-Santiago

*Complejo Hospitalario Universitario. Vigo*

